

**СУБПОПУЛЯЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МОНОЦИТОВ КАК
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У
БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

Леплина О.Ю.

Тихонова М.А.

Меледина И.В.

Желтова О.И.

Шевела Е.Я.

Останин А.А.

Черных Е.Р.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и
клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**CIRCULATING MONOCYTE SUBSETS AS POTENTIAL BIOMARKERS
OF DISEASE SEVERITY IN PATIENTS WITH VIRAL LIVER
CIRRHOSIS**

Laplina O.Yu.

Tikhonova M.A.

Meledina I.V.

Zheltova O.I.

Shevela E.Ya..

Ostanin A.A.

Chernykh E.R.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian
Federation

Резюме. Вирусные гепатиты остаются одной из ведущих причин развития цирроза печени (ЦП). Моноциты, способные мигрировать в печень и участвовать в процессах воспаления и фиброгенеза, играют важную роль в патогенезе ЦП, что подтверждается сопряженностью отдельных субпопуляций моноцитов с тяжестью заболевания и летальностью при алкогольном и билиарном ЦП. Однако при вирусном ЦП патогенетическая и прогностическая значимость моноцитов остается малоизученной. Целью работы стало изучение нарушений в популяции циркулирующих моноцитов, включая классические (CD14⁺⁺CD16⁻, кМо), промежуточные (CD14⁺⁺CD16⁺, пМо) и неклассические моноциты (CD14⁺CD16⁺⁺, нМо) у больных вирусным ЦП, а также сопряженности этих субпопуляций с характеристиками вируса, тяжестью и прогрессией ЦП через 12 мес после комплексной терапии. По сравнению с донорами у больных вирусным ЦП выявлено достоверное возрастание пМо и нМо, тенденция к снижению кМо и двукратное уменьшение индекса кМо/пМо. Эти изменения не зависели от типа вирусной инфекции (HCV против HBV/HDV) и репликации вируса (репликация против интегративной фазы), однако ассоциировались с тяжестью ЦП. Так, содержание пМо прямо коррелировало с лабораторными индикаторами печеночной недостаточности, баллом Chaid-Pugh (RS=0,57; p=0,001) и MELD (RS=0,41; p=0,033). ROC-анализ показал, что кМо/пМо индекс при значениях <9,5 прогнозирует риск прогрессии ЦП с чувствительностью 83,3 и специфичностью 76,2%. Возрастание пМо, нМо и снижение индекса кМо/пМо наблюдалось также при алкогольном и билиарном/аутоиммунном ЦП. Однако в этом случае тяжесть ЦП обратно коррелировала с субпопуляциями CD16⁺моноцитов, в частности, с долей пМо и нМо, соответственно, при алкогольном и билиарном ЦП, свидетельствуя о протективной роли этих субпопуляций. Заключение: при вирусном ЦП изменения структуры циркулирующих моноцитов в сторону увеличения пМо и нМо и снижения кМо не связано с типом и репликацией

вируса; в отличие от алкогольного и билиарного ЦП содержание пМо прямо коррелирует с индикаторами печеночных повреждений и тяжестью ЦП; индекс кМо/пМо является биомаркером ответа на терапию/прогрессии заболевания.

Ключевые слова: субпопуляции моноцитов, вирусный цирроз печени, тяжесть заболевания, прогноз, ROC-анализ

Abstract. Viral hepatitis remains the most common cause of liver cirrhosis (LC). Monocytes, capable of migrating to the liver and participating in inflammation and fibrogenesis, play an important role in the LC pathogenesis as confirmed by the association of certain monocyte subsets with the disease severity and mortality in alcoholic and biliary LC. However, the clinical and prognostic relevance of monocytes in viral LC remains poorly investigated. This study was aimed to investigate the disturbances in circulating monocytes including classical (CD14 ++CD16–, cMo), intermediate (CD14++CD16+, iMo) and non-classical monocytes (CD14+CD16++, nMo) in patients with viral LC, as well as their correlation with viral characteristics, LC severity and progression of the disease 12 months after combination therapy. A significant increase in iMo and nMo, cMo level tended to decrease, and a two-fold decline in cMo/iMo ratio was revealed in patients with viral LC vs. healthy donors. These changes in monocyte pattern did not depend on the type of virus (HCV vs. HBV/HDV) or its replication (replication vs. the integrative phase), but were associated with the LC severity. The iMo level was positively correlated with laboratory indicators of liver damage, Child-Pugh (RS=0.57; P=0.001) and MELD score (RS=0.41; P=0.033). ROC analysis showed that the cMo/iMo ratio at <9.5 allowed to predict the risk of LC progression with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 76.2%. Of note, in comparison groups patients with alcoholic or biliary/autoimmune LC also demonstrated increased frequencies in iMo and nMo and decreased cMo/iMo ratio. However, in this case,

the LC severity was negatively correlated with CD16⁺monocytes, particularly with the iMo and nMo subset, respectively, in alcoholic and biliary LC, evidencing the protective role of such cell subsets. Conclusion: in viral LC the changes in circulating monocyte profile to increased iMo and nMo as well as decreased cMo are not associated with the virus type and replication; in contrast to the alcoholic and biliary/autoimmune LC, the level of iMo directly correlates with the indicators of liver damage and LC severity; cMo/iMo ratio is a biomarker of therapy response/disease progression.

Key words: monocyte subsets, viral liver cirrhosis, disease severity, prognosis, ROC-analysis.

1 **Введение**

2 Цирроз печени (ЦП) является тяжелым бременем для здоровья
3 населения во всем мире в связи с ростом заболеваемости, потерей
4 трудоспособности, высокой смертностью и большими затратами на лечение.
5 По данным систематического анализа в 2017 году в мире ЦП явился
6 причиной смерти более чем 1,3 миллиарда пациентов. При этом, несмотря на
7 наличие эффективных методов профилактики и лечения инфекций,
8 обусловленных вирусом гепатита В (HBV) и С (HCV), вирусные гепатиты
9 по-прежнему остаются ведущими причинами развития цирроза печени и его
10 осложнений. Так, в структуре смертности 55% приходится на ЦП вирусной
11 этиологии [7].

12 В свете современных представлений ЦП рассматривается как
13 мультисистемное заболевание, в патогенезе которого центральную роль
14 играют иммунные дисфункции. Согласно этой концепции, нарушения в
15 иммунной системе на стадиях компенсированного ЦП (независимо от его
16 этиологии) проявляются избыточным воспалением, обусловленным
17 высвобождением молекул опасности (DAMPs) из поврежденных
18 гепатоцитов. По мере прогрессии и декомпенсации заболевания,
19 ассоциированных с транслокацией кишечной флоры, провоспалительный
20 ответ сменяется противовоспалительным ответом с развитием
21 иммунодепрессии, манифестирующей в виде «иммунологического паралича»
22 на стадии быстрого развития печеночной недостаточности [2]. Учитывая этот
23 факт, изучение иммунных нарушений у пациентов ЦП является
24 непременным условием для выявления новых мишеней и прогностических
25 биомаркеров.

26 Иммунные дисфункции при ЦП во многом обусловлены клетками
27 врожденного иммунитета. Среди них большое значение уделяется
28 моноцитам, участвующим в защите от патогенов, воспалении и фиброгенезе
29 [3, 13]. Циркулирующие моноциты представляют гетерогенную и крайне

30 пластичную популяцию миелоидных клеток, выполняют множество функций
31 (антигенпрезентирующую, регуляторную, цитотоксическую, репаративную)
32 и являются источником макрофагов и дендритных клеток [3]. В
33 периферической крови моноциты представлены 3 субпопуляциями –
34 классическими (кМо; CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточными (пМо;
35 CD14⁺⁺CD16⁺) и неклассическими (нМо; CD14⁺CD16⁺⁺) [18]. Указанные
36 субпопуляции характеризуются не только фенотипическими, но и
37 функциональными различиями – профилем/уровнем экспрессируемых
38 цитокинов и хемокиновых рецепторов, способностью к дифференцировке (в
39 макрофаги, дендритные клетки и остеокласты), а также функциональной
40 активностью дифференцированных из моноцитов клеток [9, 16].

41 Вовлечение моноцитов в патологический процесс подтверждается
42 изменением их субпопуляционной структуры, в частности возрастанием доли
43 CD16⁺моноцитов, выявленной способностью CD16⁺моноцитов мигрировать
44 в печень и модулировать процессы воспаления и фиброгенеза [10], а также
45 ассоциацией CD16⁺моноцитов с выраженностью печеночных повреждений,
46 прогрессией заболевания и риском летального исхода [3, 4]. Однако
47 исследования в этом направлении немногочисленны и данные о
48 причастности отдельных субпопуляций CD16⁺ моноцитов к прогрессии ЦП
49 неоднозначны. Так, если по данным одних авторов профиброгенная
50 активность характерна для пМо [10, 19], то по данным других – свойственна
51 нМо [6, 11]. Противоречивые результаты имеются также в отношении
52 сопряженности CD16⁺ моноцитов с прогрессией заболевания, которая может
53 быть, как прямой [11], так и обратной [4].

54 Следует отметить, что одним из ограничений этих исследований было
55 то, что субпопуляции моноцитов и их клиническая значимость оценивались
56 либо в выборках пациентов со смешанной этиологией ЦП, либо в когортах
57 пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП), включающих
58 наряду с ЦП больных хроническими гепатитами на различных стадиях

59 фиброза. Соответственно, сведения об изменениях численности и значимости
60 субпопуляций моноцитов при вирусном ЦП, в том числе у пациентов с HCV-
61 и HVB-ассоциированным ЦП до настоящего времени отсутствуют.

62 Целью настоящего исследования, стала сравнительная оценка
63 структуры циркулирующего пула моноцитов у больных ЦП вирусной
64 этиологии и анализ сопряженности между содержанием отдельных
65 субпопуляций моноцитов с выраженностью поражения печени и тяжестью
66 заболевания в сравнении с токсическим и биллиарным/аутоиммунным ЦП.

67 **Материалы и методы**

68 Настоящее проспективное когортное исследование проводили в рамках
69 фундаментальных и поисковых научных исследований. Последовательно
70 отбирали пациентов с ЦП вирусной этиологии (обоих полов, в возрасте от 18
71 до 70 лет), проходивших обследование и лечение на базе отделения
72 иммунологии клиники иммунопатологии НИИФКИ в период с сентября 2018
73 по июнь 2020 г. Диагноз ЦП базировался на результатах гистологического
74 исследования, а также комплекса клинических, лабораторных и
75 радиологических данных у пациентов с явными признаками портальной
76 гипертензии. Гепатит С диагностировали по наличию анти-HCV антител и
77 HCV-РНК; гепатит В – при выявлении HBsAg; гепатит D – по выявлению
78 HBsAg и анти-HDV антител; микст-инфекция – при одновременном
79 выявлении гепатита С и В или В+D. Критериями невключения являлось
80 одновременное участие в другом клиническом исследовании, несоответствие
81 критериям включения, активный алкоголизм и/или употребление
82 наркотических средств, ВИЧ-инфекция, декомпенсированные заболевания
83 легких и сердца, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода,
84 наличие гепатоцеллюлярной карциномы или других онкологических
85 заболеваний, острые инфекции, тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, психические
86 нарушения, беременность, неспособность пациента подписать
87 информированное согласие. Пациенты на момент обследования не получали

88 противовирусной терапии. Степень тяжести ЦП оценивали по шкале Child-
89 Pugh и MELD (шкала прогнозирования выживаемости пациентов в листе
90 ожидания на трансплантацию печени). В группы сравнения вошли пациенты с
91 алкогольным ЦП и билиарным/аутоиммунным ЦП. Контрольную группу
92 составили 29 сопоставимых по полу и возрасту доноров крови. Исследования
93 проводились после получения от всех участников письменного
94 информированного согласия и были одобрены решением локального
95 этического комитета НИИФКИ.

96 Общелабораторные тесты проводили стандартно с использованием
97 сертифицированного оборудования. При поступлении у всех пациентов
98 забирали венозную кровь для иммунологических исследований.
99 Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли методом центрифугирования
100 гепаринизированной крови в градиенте плотности фиколла-верографина
101 ($\rho=1,078$). Лизис эритроцитов при необходимости проводили раствором
102 VersaLyse («BeckmanCoulter», Франция) в соответствии с инструкцией.
103 Оценку кМо (CD14⁺⁺CD16⁻), пМо (CD14⁺⁺CD16⁺) и нМо (CD14⁺CD16⁺⁺)
104 проводили по общепринятой методике с использованием PerCP, FITC- и PE-
105 меченых моноклональных анти-HLA-DR, анти-CD14 и анти-CD16 антител,
106 соответственно (BD PharMingen, США). Комплексное лечение пациентов
107 включало стандартную базисную терапию (с учетом класса ЦП) и
108 внутривенную инфузию аутологичных костномозговых клеток, как описано
109 ранее [15], Ответ на терапию оценивали через 12 мес. Отсутствие изменений
110 балла Child-Pugh (стабилизация) у пациентов с исходно прогрессирующим
111 ЦП или снижение балла по Child-Pugh (уменьшение тяжести ЦП) расценивали
112 как наличие клинического ответа, возрастание балла Child-Pugh через 12 мес
113 или летальный исход в течении 12 мес – как отсутствие ответа.

114 Статистическую обработку полученных результатов проводили с
115 использованием пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде
116 медианных значений (Me) и квартильного диапазона (LQ – UQ, 25 – 75%

117 квартили). Для выявления значимых различий сравниваемых показателей
118 использовали непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни.
119 Корреляционный анализ проводили с помощью ранговой корреляции
120 Спирмена (Rs). Различия считали достоверными при уровне значимости
121 $p < 0,05$. ROC-анализ для оценки прогностической значимости потенциальных
122 предикторов ответа проводили с использованием программы Graf-Pad 5.0.

123 **Результаты**

124 **Характеристика пациентов**

Табл. 1

125 Исследуемую группу составили 31 пациент с вирусным ЦП в возрасте
от 35 до 57 лет (табл. 1). Хронический гепатит С в качестве причины ЦП был
127 диагностирован у 19 пациентов. В этой подгруппе генотип 1b выявлялся у 10
128 и генотип 3a – у 7 пациентов. В 2-х случаях определить генотип не
129 представлялось возможным. Репликация вируса при HCV-ассоциированном
130 ЦП выявлялась у 4 из 19 пациентов. Хронический гепатит В, как причина
131 ЦП, был диагностирован у 12 пациентов и в 8 случаях сочетался с гепатитом
132 D. Репликация вируса у больных с HBV/(HDV)-ассоциированным ЦП
133 регистрировалась у 9 из 12 пациентов. Группы сравнения были представлены
134 пациентами с алкогольным ЦП (n=7), а также билиарным/аутоиммунным ЦП
135 (n=13), у 9 из которых причиной ЦП являлся первичный билиарный цирроз и
136 у 4-х - аутоиммунный гепатит. Контрольную группу составили 29 доноров
137 (16 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 33 до 65 лет (Me=47,2).

138 В соответствии с классификацией ЦП по Child-Pugh класс А в
139 исследуемой группе выявлялся у 21 (67,7%), класс В у 9 (29,0%) и класс С у 1
140 (3,3%) пациента. Таким образом доля больных с декомпенсированным ЦП
141 (В+С) составила 32,3%. В группах сравнения количество пациентов с
142 декомпенсированным ЦП было несколько выше (57,2 и 46,2% при
143 алкогольном и билиарном/аутоиммунном ЦП, соответственно), но эти
144 различия не были статистически значимы. Больные ЦП в сформированных
145 группах были также сопоставимы по медианным значениям балла Child-

146 Pugh и MELD. Единственным и вполне ожидаемым различием было
147 превалирование пациентов женского пола среди больных с
148 билиарным/аутоиммунным ЦП.

149 **Моноциты и их субпопуляции у больных вирусным ЦП**

150 Пациенты с вирусным ЦП характеризовались повышенным
151 процентным содержанием моноцитов в периферической крови (табл. 2) в
152 сравнении с контрольной группой доноров и, учитывая лимфопению,
153 сниженным лимфоцитарно-моноцитарным индексом. Эти изменения
154 регистрировались как у больных с HCV, так и HBV/HDV инфекцией, а также
155 выявлялись в группах сравнения - при алкогольном и
156 билиарном/аутоиммунном ЦП с наибольшей выраженностью при
157 алкогольном ЦП. Возрастание абсолютного количества моноцитов при
158 вирусном ЦП, как и в группах сравнения в силу лейкопении не достигало
159 статистической значимости.

Табл. 2

Табл. 3

160 Оценка субпопуляций моноцитов при вирусном ЦП (табл. 3) показала
161 достоверное увеличение доли пМо и нМо, а также тенденцию к снижению
162 относительного содержания кМо и 2-кратное снижение индекса кМо/пМо.
163 Сравнение пациентов с HCV- и HBV/(HDV)-ассоциированным ЦП не
164 выявило различий - обе подгруппы характеризовались сходными
165 изменениями субпопуляционной структуры моноцитов и индекса кМо/пМо.
166 Увеличение доли пМо и нМо и снижение индекса кМ/пМо не было
167 обусловлено репликацией вируса, поскольку в подгруппах с наличием и
168 отсутствием вирусной репликации содержание и соотношение субпопуляций
169 моноцитов было сопоставимо. Учитывая эти факты, больные с HCV- и
170 HBV/(HDV) независимо от фазы репликации вируса были объединены в
171 дальнейших исследованиях в общую группу.

172 Изменения субпопуляционной структуры моноцитов в группах
173 сравнения в целом были сходными. Из особенностей можно отметить более
174 выраженное по сравнению с донорами снижение кМн у пациентов с

175 билиарным/аутоиммунным ЦП ($pU=0,033$). Кроме того, в сравнении с
176 вирусным ЦП пациенты с алкогольным и билиарным/аутоиммунным ЦП
177 характеризовались более высоким содержанием пМо и нМо, соответственно,
178 но эти различия не были статистически значимы.

179 **Сопряженность субпопуляций моноцитов с маркерами печеночных** 180 **повреждений**

181 Анализ сопряженности субпопуляций моноцитов (табл. 4) с
182 лабораторным индикаторами, отражающими повреждения печеночных
183 клеток (уровень билирубина, ЛДГ, АСТ/АЛТ) и снижение белково-
184 синтезирующей функции печени (альбумин) выявил у больных вирусным ЦП
185 наличие прямой корреляционной связи пМо с концентрацией общего
186 билирубина ($r=0,48$; $p=0,011$), индексом АСТ/АЛТ ($r=0,47$; $p=0,016$) и
187 уровнем ЛДГ ($r=0,47$; $p=0,02$) и выраженной обратной корреляции пМо с
188 уровнем альбумина ($r= -0,57$; $p=0,002$). В то же время относительное
189 содержание кМо и их отношение с пМо находились в обратной
190 корреляционной зависимости с индексом АСТ/АЛТ.

191 При алкогольном ЦП таких сопряженностей не наблюдалось, тогда как
192 при билиарном/аутоиммунном ЦП на уровне выраженного тренда доля пМо
193 обратно коррелировала с индексом АСТ/АЛТ ($r= -0,55$; $p=0,08$), а содержание
194 нМо находилось в прямой взаимосвязи с концентрацией альбумина ($r= 0,52$;
195 $p=0,09$). Таким образом, прямая сопряженность пМо с повреждением печени
196 и снижением ее белковосинтезирующей функции была характерна для
197 больных вирусным ЦП и не прослеживалась при алкогольном и
198 билиарном/аутоиммунном ЦП.

199 **Сопряженность циркулирующих моноцитов с тяжестью ЦП**

200 При сравнении пациентов с компенсированным и декомпенсированным
201 вирусным ЦП (табл. 5) более выраженные изменения субпопуляционного
202 состава моноцитов выявлялись у пациентов с большей тяжестью (класс В+С
203 по шкале Chaild-Pugh). Так, достоверное снижение кМо регистрировалось

Табл. 4

Табл. 5

204 только у больных с классом В+С, тогда как в группе с классом А проявлялось
205 в виде тренда. Кроме того, пациенты с декомпенсированным вирусным ЦП
206 отличались достоверно более высоким содержанием пМо и более низким
207 индексом кМо/пМо.

208 В группах сравнения таких закономерностей не прослеживались.
209 Напротив, при алкогольном ЦП содержание пМо было более высоким у
210 пациентов с классом А, чем с классом (В+С), а при
211 билиарном/аутоиммунном ЦП доля нМо у пациентов с классом А
212 превышала таковую у пациентов с классом В+С, хотя эти различия
213 проявлялись в виде тенденции. Индекс соотношения кМо/пМо при
214 алкогольном и билиарном/аутоиммунном ЦП в подгруппах с
215 компенсированным и декомпенсированным ЦП значимо не различался.

216 Вовлечение субпопуляций Мо в прогрессию заболевания при вирусном
217 ЦП подтверждалась также наличием прямой корреляции (табл. 6) балла
218 Chaild-Pugh с относительным содержанием пМо ($r_s=0,57$, $p=0,001$) и
219 обратной корреляции с долей кМо ($r_s= -0,35$; $p=0,059$) и индексом кМо/пМо
220 ($r_s= -0,56$, $p=0,01$). Схожие результаты получены при анализе корреляций с
221 баллом MELD, который находился в прямой сопряженности с долей пМо
222 ($r_s=0,41$, $p=0,033$) и обратной – с индексом кМо/пМо ($r_s= -0,40$, $p=0,039$).
223 Анализ в группах сравнения показал, что у пациентов с алкогольным ЦП
224 содержание пМо обратно коррелировало с баллом Chaild-Pugh и особенно
225 MELD. Соответственно, между индексом кМо/пМо и баллом MELD
226 выявлялась сильная прямая корреляция ($r_s=0,94$, $p=0,002$). Ассоциация кМо с
227 тяжестью по Chaild-Pugh также носила характер отрицательной связи ($r_s= -$
228 $0,37$, $p=0,041$). В группе с билиарным/аутоиммунным ЦП тяжесть
229 заболевания обратно коррелировала с относительным содержанием нМо, что
230 проявлялось в виде тренда в отношении балла тяжести по Chaild-Pugh
231 ($p=0,09$) и сильной достоверной корреляции с баллом MELD ($r_s=-0,76$,
232 $p=0,006$).

Табл. 6

233 **Сопряженность субпопуляций моноцитов с отдаленным ответом на**
234 **терапию /прогрессией ЦП**

235 Поскольку большинство рекрутированных пациентов после проведения
236 комплексной терапии имели результаты повторного обследования на период
237 12 месячного наблюдения, одной из задач стала оценка прогностической
238 значимости исследуемых субпопуляций моноцитов в качестве предиктора
239 отдаленного ответа/прогрессии заболевания. Стабилизация или уменьшение
240 тяжести заболевания (снижение балла Chaild-Pugh) через 12 мес после
241 терапии при вирусном ЦП регистрировались у 21 из 27 больных.
242 Соответственно, нарастание тяжести, свидетельствующее о прогрессии ЦП,
243 было отмечено только у 6 пациентов (22% случаев). В группе с алкогольным
244 ЦП прогрессии заболевания ни у одного из 7 пролеченных пациентов не
245 наблюдалось, а в группе с билиарным/аутоиммунным ЦП - выявлялось лишь
246 у одного из 11 пациентов (9% случаев). Таким образом, пациенты с
247 вирусным ЦП менее эффективно отвечали на проводимое комплексное
248 лечение по сравнению с больными из групп сравнения. Прогрессия ЦП
249 вирусной этиология регистрировалась как у пациентов с компенсированной
250 (n=3), так и декомпенсированной формой заболевания (n=3) и не была
251 связана с большей тяжестью больных вирусным ЦП (см табл.1).

252 Сравнение субпопуляций моноцитов в оппозитных группах показало,
253 что пациенты с прогрессией заболевания при обследовании до начала
254 терапии характеризовались тенденцией к меньшему содержанию кМо
255 (p=0,059), достоверно более высоким количеством пМо и двукратно
256 меньшим индексом соотношения кМо/пМо (данные не представлены).

257
258 Табл. 7

259 Проведение ROC анализа показало (табл. 7), что прогностические
260 модели, основанные на оценке кМо, пМо и индекса кМо/пМо у больных
261 вирусным ЦП, характеризовались хорошим качеством прогноза при
использовании в качестве предикторов прогрессии заболевания, поскольку
площадь под кривой превышала 0,75 и была наибольшей для индекса

Рис.

262 кМо/пМо (AUC=0,89; рис.). При значениях индекса <9,5 прогрессия
263 прогнозировалась с чувствительностью 83,3 и специфичностью 76,2%.
264 Важно отметить, что балл Chaild-Pugh и MELD оказались менее
265 эффективными маркерами в качестве предикторов прогрессии ЦП после
266 комплексной терапии в сравнении с индексом кМо/пМо.

267 **Обсуждение**

268 Способность моноцитов при ХЗП мигрировать из периферической
269 крови в печень и дифференцироваться в различные функциональные типы
270 макрофагов, участвующих в регуляции воспаления, образования фиброзной
271 ткани и ее деградации, а также гетерогенность циркулирующих моноцитов
272 по миграционной, функциональной и дифференцировочной способности
273 свидетельствует о патогенетической [3, 19] и потенциальной
274 прогностической значимости этих клеток в качестве индикаторов
275 воспалительного процесса и прогрессии заболевания [8]. Тем не менее,
276 сведения об особенностях моноцитарного паттерна в зависимости от
277 этиологии и тяжести ЦП, особенно вирусного генеза, остаются
278 малочисленными и зачастую противоречивыми.

279 Проведенные нами исследования продемонстрировали возрастание
280 относительного количества моноцитов, в том числе пМо и нМо и снижение
281 кМо у больных вирусными ЦП и показали, что 1) изменения в
282 субпопуляционной структуре циркулирующих моноцитов на стадии ЦП не
283 зависят от типа вирусной инфекции (HCV vs HBV/HDV) и репликации
284 вируса и 2) аналогичные изменения в моноцитарном звене наблюдаются и
285 при других формах ЦП, в частности, алкогольном и
286 билиарном/аутоиммунном ЦП.

287 Полученные нами результаты в группах сравнения согласуются с
288 данными литературы о повышенном содержании пМо при первичном
289 билиарном циррозе [11] и алкогольном ЦП [4, 10]. Относительно HBV/HDV-
290 ассоциированной инфекции, имеющиеся в литературе данные ограничены

291 сообщением о повышенном содержании пМо при активном течении
292 хронического гепатита В [17], а также возрастании общей популяции CD16+
293 моноцитов в смешанной группе пациентов, включающей больных
294 хроническим гепатитом В и С на стадии фиброза и ЦП [19]. Соответственно,
295 нами впервые продемонстрировано увеличение обеих субпопуляций CD16+
296 моноцитов (пМо и нМо) в изолированной группе пациентов с HBV/HDV
297 инфекцией на стадии ЦП. Относительно HCV-ассоциированного ЦП, Gadd
298 V.L. с соавт не выявили увеличения субпопуляций CD16+ моноцитов при
299 HCV-ассоциированных ХЗП, что может быть отчасти связано с включением
300 в исследование значительной доли пациентов на стадии фиброза [6]. Наряду
301 с этим имеются сообщения о повышенном содержании пМо в смешанной
302 группе больных ЦП, включающей около 20% пациентов с ЦП,
303 обусловленным HCV-инфекцией [4]. С этих позиций наши результаты
304 однозначно демонстрируют увеличение промежуточных и неклассических
305 моноцитов у больных с HCV-ассоциированным ЦП. При этом важным
306 моментом является тот факт, что на стадии ЦП увеличения субпопуляций
307 CD16+моноцитов при HCV- и HBV-инфекции происходит в одинаковой
308 степени и не связано с репликацией вируса.

309 Возрастание CD16+моноцитов описано при многих хронических
310 заболеваниях, включая сердечно-сосудистую патологию [14]. Тем не менее,
311 экспансия этих клеток при вирусных ЦП, по-видимому, не является
312 исключительно следствием коморбидности, поскольку по данным
313 литературы доля CD16+моноцитов коррелирует с концентрацией
314 провоспалительных цитокинов и клинической прогрессией заболевания [19].
315 Также показано, что CD16+моноциты обладают более высокой (по
316 сравнению с классическими CD14+CD16- моноцитами) способностью к
317 трансэндотелиальной миграции [10], секреции цитокинов и хемокинов с
318 провоспалительной и профиброгенной активностью (TNF α , IL-6, CXCL8/IL-
319 8, CXCL1, CCL2, CCL3, CCL5 и IL-13), активации звездчатых клеток и Th1

320 ответа [10, 11, 19]. Тем не менее, и в этом аспекте данные достаточно
321 противоречивы и включают сообщения о прямой сопряженности
322 CD16+моноцитов с прогрессией заболевания [11, 17, 19], обратной
323 зависимости [4, 12] и отсутствии таковой [6].

324 Полученные нами данные косвенно свидетельствуют о
325 разнонаправленных эффектах классических и промежуточных моноцитов
326 при вирусном ЦП, в частности, негативном эффекте пМо и протективном –
327 кМо. Характерно, что прямая сопряженность пМо с маркерами
328 повреждения/недостаточности печеночных клеток и тяжестью ЦП была
329 характерна для вирусного ЦП и не выявлялась в группах сравнения.
330 Напротив, при алкогольном ЦП тяжесть заболевания обратно коррелирует с
331 содержанием пМо, а при билиарном/аутоиммунном ЦП - с долей нМо,
332 свидетельствуя в пользу протективной активности субпопуляций
333 CD16+моноцитов.

334 Выявление разными авторами как прямой, так и обратной
335 сопряженности пМо или нМо с тяжестью/клинической прогрессией
336 заболевания позволяет предполагать, что функциональная активность этих
337 субпопуляций может существенно различаться в зависимости от стадии
338 заболевания и этиологического фактора. Так, на начальных стадиях ХЗП
339 моноциты характеризуются признаками активации и высокой
340 провоспалительной активности, тогда как на более продвинутых и особенно
341 декомпенсированных стадиях ЦП – проявляют противовоспалительные
342 свойства, ассоциированные с усилением экспрессии MERTK и снижением
343 экспрессии HLA-DR, продукции активных метаболитов кислорода и
344 провоспалительных цитокинов, что, в конечном счете, обуславливает
345 потерю способности к защите от инфекции [3, 13]. В нашем исследовании
346 пациенты с вирусным ЦП не отличались от больных групп сравнения
347 (алкогольный и билиарный/аутоиммунный ЦП) по медианным значениям
348 балла Chaild-Pugh или MELD. Тем не менее, прямая сопряженность пМо с

349 тяжестью при вирусном ЦП ассоциировалась с меньшей долей пациентов с
350 декомпенсированным ЦП, чем при алкогольном ЦП (32 против 57%), при
351 котором пМо находились в обратной зависимости с баллом тяжести.
352 Полученные результаты также не исключают вклад самой вирусной
353 инфекции в детерминирование функциональной активности отдельных
354 субпопуляций моноцитов и их сопряженность с тяжестью заболевания. В
355 настоящей работе мы не оценивали функциональный фенотип моноцитов.
356 Это, с одной стороны, является серьезным ограничением, с другой, –
357 определяет направления будущих исследований.

358 Одним из важных разделов работы явилась попытка оценить
359 прогностическую значимость субпопуляций моноцитов в качестве
360 предиктора прогрессии вирусного ЦП через 12 мес после комплексного
361 лечения. Как выяснилось, пациенты с прогрессией вирусного ЦП исходно (до
362 проведения терапии) по субпопуляционной структуре моноцитов отличались
363 от больных со стабильным течением/снижением тяжести. Соответственно, по
364 результатам ROC-анализа прогностические модели, основанные на
365 определении субпопуляций моноцитов и их соотношения характеризовались
366 «хорошим» (для кМо) и «очень хорошим» (для пМо и, особенно, для
367 индекса кМо/пМо) качеством при прогнозировании риска прогрессии
368 заболевания.

369 Необходимость прогностических моделей при ЦП традиционно
370 связывают с оптимизацией алгоритма ведения пациентов в листе ожидания
371 трансплантации печени. Основными инструментами прогнозирования для
372 этих целей являются мультифакториальные шкалы оценки тяжести - Child–
373 Pugh и MELD. Однако данные шкалы предназначены в большей степени для
374 оценки риска летального исхода и характеризуются недостаточной
375 эффективностью при индивидуальном прогнозе характера течения заболевания
376 [1, 5]. В литературе также имеются сообщения о связи моноцитов и их
377 функций с риском летального исхода [4, 6]. Более того, Cardoso С.С. с соавт

378 продемонстрировали прогностическую значимость классических и
379 промежуточных моноцитов в отношении риска 3-месячной летальности у
380 пациентов с декомпенсированным ЦП в смешанной выборке с
381 преобладанием алкогольного ЦП [4]. В нашей выборке более половины
382 пациентов имели компенсированную стадию ЦП (класс А), а пациенты с
383 декомпенсированным ЦП были представлены преимущественно больными с
384 классом В. Соответственно, нами впервые 1) продемонстрирована
385 возможность прогноза прогрессии на более ранних стадиях ЦП, 2) показана
386 возможность такого прогноза у пациентов с вирусным ЦП, и 3) в качестве
387 оптимального предиктора прогрессии идентифицирован индекс соотношения
388 кМо/пМо.

389 В целом, полученные результаты свидетельствуют, что в отличие от
390 пациентов с алкогольным и билиарным/аутоиммунным ЦП у пациентов с
391 вирусным ЦП возрастание промежуточных моноцитов ассоциировано с
392 выраженностью повреждений печени и тяжестью заболевания, что
393 обосновывает необходимость дифференцированного подхода к разработке
394 прогностических моделей и иммунотерапевтических стратегий при вирусных
395 ЦП.

396 *Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на*
397 *проведение фундаментальных научных исследований (FGMN-2021-0003,*
398 *интернет номер 1021062512015-4) и поисковых научных исследований*
399 *(FGMN-2020-0002, интернет номер 1021032424289-2).*

РИСУНКИ

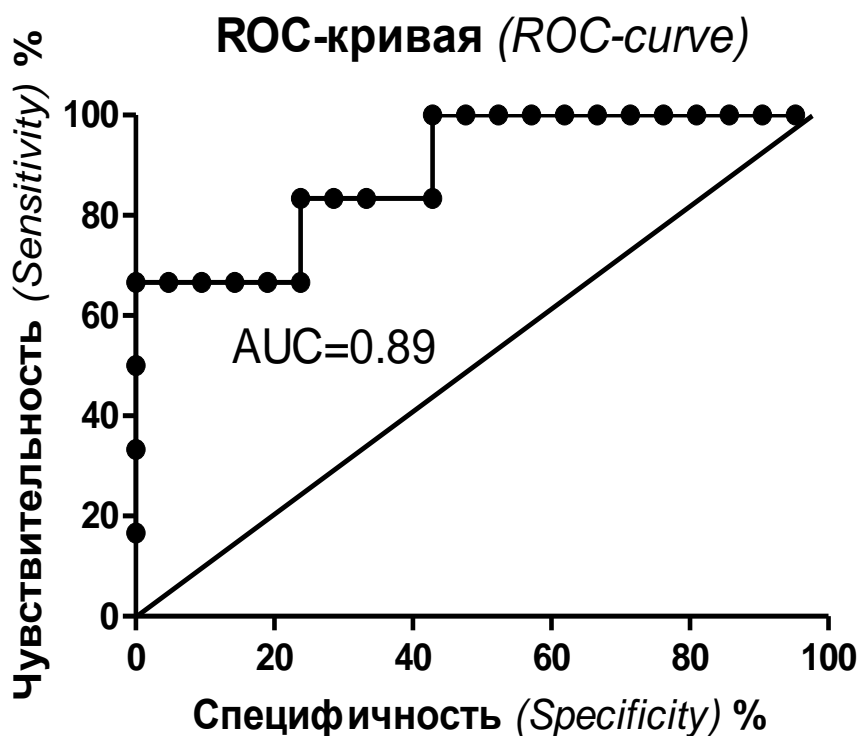


Рисунок 1. Прогностическая значимость соотношения кМо/пМо в оценке прогрессии вирусного ЦП через 12 мес после комплексной терапии (ROC-анализ).

Figure 1. The prognostic significance of the cMo/iMo ratio for evaluating viral LC progression 12 months after complex therapy (ROC-analysis).

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Характеристика больных ЦП

Table 1. Characteristics of LC patients

Параметры Parameters	Исследуемая группа (Вирусный ЦП) Study group (Viral LC)	Группы сравнения Comparison groups	
		Алкогольный ЦП Alcoholic LC	Билиарный / Аутоиммунный ЦП Biliary / Autoimmune LC
Количество пациентов number of patients	31	7	13
Возраст (Ме; min-max), лет Age, years	48 (35 - 57)	57 (48 - 62)	55 (44 - 60)
Пол (М/Ж) Sex (M/F)	22/9	5/2	1/12
Child-Pugh (Ме; LQ-UQ)	6,0 (6,0 - 7,0)	7,0 (6,0 - 8,0)	6,0 (5,0 - 7,0)
Child-Pugh A, n (%)	21/31 (67,7%)	3/7 (42,8%)	7/13 (53,8%)
Child-Pugh B, n (%)	9/31 (29,0%)	3/7 (42,8%)	6/13 (46,2%)
Child-Pugh C, n (%)	1/31 (3,3%)	1/7 (14,4%)	0/13 (0%)
Child-Pugh B+C, n (%)	10/31(32,3%)	4/7 (57,2%)	6/13 (46,2%)
MELD (Ме; LQ-UQ)	12,0 (9,6 - 13,3)	13,0 (10,0 - 16,0)	12,5 (8,6 - 16,0)

Таблица 2. Характеристика моноцитарного звена у больных ЦП в исследуемой группе, группах сравнения и здоровых доноров

Table 2. Monocyte lineage characteristics in LC patients from study group, comparison groups and healthy donors

Группы Groups	Лейкоциты Leukocytes	Моноциты Monocytes		ЛМИ LMI
	x10 ⁹ /L	%	x10 ⁹ /L	
(1) Доноры (1) Donors, n=29	6,1 (5,2-7,6)	7,1 (6,5-8,2)	0,35 (0,3-0,4)	4,3 (3,4-5,5)
<i>Вирусный ЦП (Viral LC)</i>				
(2) Общая группа (2) Total group, n=31	4,1(3,3-5,7) p=0,045	10,4 (8,1-13) p=0,00001	0,44 (0,32-0,52) p=0,13	3,8 (2,7-4,7) p=0,01
(3) HCV, n=17	4,4 (3,7-5,2) p=0,049	10,7 (8,3-14) p=0,0009	0,46 (0,34-0,63) p=0,17	4,1 (2,7-4,9) p=0,043
(4) HBV/HDV, n=12	4,0 (3,1-5,0) p=0,006	10,4 (8,1-12) p=0,0003	0,38 (0,32-0,4) p=0,76	3,8 (2,9-4,7) p=0,023
<i>Группы сравнения (Comparison groups)</i>				
(5) Алкогольный ЦП (5) Alcoholic LC, n=7	4,7 (3,3-5,7) p=0,07	12,3 (9,9-16) p=0,0006	0,50 (0,28-0,76) p=0,5	2,7 (2,3-4,4) p=0,02
(6) Билиарный/ауто- иммунный ЦП	4,8 (3,6-6,2) p=0,02	11,7 (8,8-14) p=0,009	0,39 (0,31-0,49) p=0,33	3,9 (2,7-4,4) p=0,008

(6) Biliary/autoimmune LC, n=13				
P ₍₃₋₄₎	0,12	0,54	0,16	0,82
P ₍₂₋₅₎	0,91	0,23	0,48	0,26
P ₍₂₋₆₎	0,43	0,74	0,79	0,89

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (LQ-UQ). ЛМИ - лимфоцитарно-моноцитарный индекс; P - достоверность различий между донорами и больными; P_(3-4, 2-5, 2-6) - достоверность различий между группами больных ЦП, U – критерий Манна-Уитни.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (LQ-UQ). LMI - lymphocyte-monocytic index; P - the significance of differences between donors and patients; P_(3-4, 2-5, 2-6) - the significance of differences between groups of LC patients, Mann-Whitney U- test.

Таблица 3. Субпопуляции моноцитов у больных ЦП в исследуемой группе, группах сравнения и здоровых доноров

Table 3. Monocyte subsets in LC patients from study group, comparison groups and healthy donors

Группы Groups	Субпопуляции моноцитов (%) Monocyte subsets (%)			Соотношение кМо/пМо сМо/iМо ratio
	кМо (сМо)	пМо (iМо)	нМо (nМо)	
(1) Доноры (1) Donors, n=22	89 (83-91)	4,0 (3,0-5,0)	2,0 (1,0-3,0)	22 (16-39)
<i>Вирусный ЦП (Viral LC)</i>				
(2) Общая группа (2) Total group, n=31	85 (81-90) p=0,25	8,0 (5,0-12,0) p=0,000008	2,5 (2,0-4,0) p=0,01	10,0 (7,3-18,0) p=0,00007
(3) HCV, n=17	87 (81-90) p=0,7	8,0 (5,0-10,0) p=0,0002	2,4 (2,0-3,0) p=0,039	11,0 (9,1-19,0) p=0,0004
(4) HBV/HDV, n=12	84 (82-90) p=0,16	8,5 (5,1-12,0) p=0,003	3,5 (1,7-4,0) p=0,047	9,8 (7,1-17,0) p=0,004
P ₍₃₋₄₎	0,35	0,65	0,63	0,66
(5) Репликация (-) (5) Replication (-), n=16	87 (82-90)	8,0 (5,0-11,0)	2,4 (2,0-3,0)	10,0 (7,4-15,0)
(6) Репликация (+) (6) Replication (+), n=15	83 (81-86)	7,0 (5,0-10,0)	3,5 (2,0-7,5)	9,7 (6,5-15,0)
P ₍₅₋₆₎	0,31	0,48	0,11	0,77
<i>Группы сравнения (Comparison groups)</i>				
Алкогольный ЦП Alcoholic LC, n=7	85 (84-86) p=0,14	11,0 (8,0-11) p=0,00018	3,0 (2,0-5,0) p=0,045	7,8 (6,4-11,0) p=0,00013
Билиарный/ауто-иммунный ЦП Biliary/autoimmune LC, n=13	83 (81-86) p=0,033	7,0 (5,0-10,0) p=0,004	4,1 (3,0-6,0) p=0,0002	12,0 (7,9-18,0) p=0,004

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (LQ-UQ). кМо, пМо и нМо - классические, промежуточные и неклассические моноциты, соответственно. P – достоверность различий между донорами и больными; P₍₃₋₄₎ – достоверность различий между подгруппами с HCV- и HBV/HDV-ассоциированным ЦП; P₍₅₋₆₎ - достоверность различий между подгруппами с наличием и отсутствием репликации вируса. U – критерий Манна-Уитни.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (LQ-UQ). cMo, iMo and nMo are classical, intermediate and non-classical monocytes, respectively. P - the significance of differences between donors and patients; P₍₃₋₄₎ - the significance of differences between subgroups with HCV- and HBV/HDV-associated LC; P₍₅₋₆₎ - the significance of differences between subgroups with and without viral replication. Mann-Whitney U- test.

Таблица 4. Корреляционные связи субпопуляций моноцитов с лабораторными индикаторами поражения печени

Table 4. Correlations between monocyte subsets and laboratory indicators of liver injury

Биохимические маркеры Biochemical markers	Вирусный ЦП Viral LC, n=31	Алкогольный ЦП Alcoholic LC, n=7	Билиарный/ Аутоиммунный ЦП Biliary/autoimmune LC, n=13
Общий билирубин (Total bilirubin)			
кМо (сМо)	-0,23 (0,24)	-0,15 (0,47)	0,24 (0,47)
пМо (iМо)	0,48 (0,011)	0,03 (0,95)	-0,18 (0,58)
нМо (nМо)	0,15 (0,52)	0,15 (0,77)	-0,40 (0,21)
кМо/пМо (сМо/iМо)	-0,23 (0,025)	-0,15 (0,77)	0,24 (0,47)
АСТ/АЛТ (AST / ALT)			
кМо (сМо)	-0,52 (0,006)	0,39 (0,43)	0,21 (0,52)
пМо (iМо)	0,47 (0,016)	-0,09 (0,86)	-0,55 (0,08)
нМо (nМо)	0,06 (0,77)	0,45 (0,36)	-0,35 (0,27)
кМо/пМо (сМо/iМо)	-0,53 (0,049)	0,39 (0,43)	0,20 (0,50)
ЛДГ (LDH)			
кМо (сМо)	-0,04 (0,82)	0,11 (0,55)	-0,36 (0,27)
пМо (iМо)	0,47 (0,02)	-0,3 (0,60)	0,06 (0,87)
нМо (nМо)	0,19 (0,36)	-0,3 (0,58)	0,28 (0,39)
кМо/пМо (сМо/iМо)	-0,04 (0,8)	0,11 (0,85)	-0,36 (0,27)
Альбумин (Albumen)			
кМо (сМо)	0,13 (0,50)	-0,11 (0,55)	0,07 (0,84)
пМо (iМо)	-0,57 (0,002)	0,10 (0,86)	-0,12 (0,51)
нМо (nМо)	-0,22 (0,26)	0,11 (0,85)	0,52 (0,09)
кМо/пМо (сМо/iМо)	0,13 (0,50)	-0,11 (0,85)	0,06 (0,84)

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции по Спирмену и их достоверность (в скобках).

Note. The Spearman correlation coefficients and their significance (in brackets) are presented.

Таблица 5. Субпопуляции моноцитов у больных с различной тяжестью ЦП по шкале Chaild-Pugh

Table 5. Monocytes subsets in patients with different severity of LC according to the Chaild-Pugh scale

Группы Groups	Субпопуляции моноцитов (%) Monocyte subsets (%)			Соотношение кМо/пМо сМо/iМо ratio
	кМо (сМо)	пМо (iМо)	нМо (nМо)	
Доноры Donors, n=22	89 (83-91)	4,0 (3,0-5,0)	2,0 (1,0-3,0)	22 (16-39)
Вирусный ЦП (Viral LC)				
- class A, n=21	85 (81-90)	6,0 (5,0-9,0)**	2,5 (2,0-4,0) *	15 (9,3-19)**
- class B+C, n=10	82 (79-87) *	10 (8,0-13)**	3,0 (2,0-6,0)**	7,9 (6,5-10)**
P _U (A vs B+C)	0,67	0,02	0,53	0,02
Алкогольный ЦП (Alcoholic LC)				
- class A (n=3)	85 (85-88)	11 (10-18)**	2,0 (2,0-5,0)	7,7 (4,9-8,5)**
- class B+C (n=4)	85 (77-85)	9,5 (7,0-11)**	3,0 (2,5-4,5)*	9,2 (7,1-12)**
P _U (A vs B+C)	0,27	0,27	0,45	0,28
Билиарный/аутоиммунный ЦП (Biliary/autoimmune LC)				
- class A (n=7)	82 (81-88)	6,0 (3,0-8,6)	5,0 (4,1-13)**	14 (9,5-30)
- class B+C (n=6)	84 (79-86)	8,5 (5,0-12)**	3,5 (2,0-4,0)	10 (7,1-17)*
P _U (A vs B+C)	0,83	0,34	0,06	0,25

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (LQ-UQ). *, ** - p<0,05 и p<0,01 достоверность различий между донорами и больными; P_U – достоверность различий между группами Chaild-Pugh класса А и класса В+С, U – критерий Манна-Уитни.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (LQ-UQ). *, ** - p<0,05 and p<0,01 - the significance of differences between donors and patients; P_U - the significance of differences between the groups Chaild-Pugh class A and class B+C, Mann-Whitney U- test.

Таблица 6. Корреляционные связи субпопуляций моноцитов с тяжестью заболевания больных ЦП

Table 6. Correlations between monocyte subsets and disease severity of LC patients

Группы/маркеры Groups/ markers	Вирусный ЦП Viral LC, n=31	Алкогольный ЦП Alcoholic LC, n=7	Билиарный/ Аутоиммунный ЦП Biliary/autoimmune LC, n=13
Корреляция с баллом Chaild-Pugh (Correlation with the Chaild-Pugh score)			
кМо (сМо)	-0,35 (0,059)	-0,37 (0,041)	-0,13 (0,67)
пМо (iМо)	0,57 (0,001)	-0,52 (0,20)	0,13 (0,69)
нМо (nМо)	0,30 (0,11)	0,13 (0,78)	-0,49 (0,09)
кМо/пМо (сМо/iМо)	-0,56 (0,01)	0,56 (0,18)	-0,18 (0,56)

Корреляция с баллом MELD (Correlation with the MELD score)			
κМо (сМо)	-0,24 (0,23)	-0,39 (0,38)	0,16 (0,63)
πМо (iМо)	0,41 (0,033)	-0,93 (0,002)	0,028 (0,93)
ηМо (пМо)	0,05 (0,80)	-0,09 (0,84)	-0,76 (0,006)
κМо/πМо (сМо/iМо)	-0,40 (0,039)	0,94 (0,0018)	-0,09 (0,79)

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции по Спирмену и их достоверность (в скобках).

Note. The Spearman correlation coefficients and their significance (in brackets) are presented.

Таблица 7. Прогностическая значимость субпопуляций моноцитов, соотношения κМо/πМо, шкал Chaid-Pugh и MELD в качестве предикторов отдаленного ответа/прогрессии вирусного ЦП.

Table 7. Comparative characteristics of the prognostic significance of monocyte subsets, сМо/iМо ratio, Chaid-Pugh and MELD scores as a predictor for long-term response/progression of viral LC

Параметры Parameters	AUC (P value)	95% confidence interval	Threshold value	SN/SP (%)	Likelihood ratio
κМо (сМо)	0,76 (0,054)	0,57-0,95	<84,5%	83/62	2,19
πМо (iМо)	0,82 (0,016)	0,65-0,99	>8,5%	67/71,4	2,33
κМо/πМо (сМо/iМо)	0,89 (0,004)	0,74-1,04	<9,5	83,3/76,2	3,50
Балл Chaid-Pugh Chaid-Pugh score	0,74 (0,080)	0,51-0,97	>6,5	50/70	1,67
Балл MELD MELD score	0,78 (0,040)	0,59-0,98	>12,9	83/66	2,50

Примечание. AUC - площадь под кривой; 95% confidence interval - 95% доверительный интервал; Threshold value - пороговое значение; SN/SP - чувствительность/специфичность; Likelihood ratio - отношение правдоподобия.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Субпопуляции циркулирующих моноцитов как потенциальные биомаркеры тяжести заболевания у больных вирусным циррозом печени
Subpopulations of circulating monocytes as potential biomarkers of disease severity in patients with viral liver cirrhosis

Блок 1. Информация об авторе, ответственном за переписку

Леплина Ольга Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Lepkina O.Yu., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»

630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.

Тел.: 8 (383) 228-21-01.

Факс: 8 (383) 222-70-28.

E-mail: oleplina@mail.ru; ct_lab@mail.ru

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology

630099, Russian Federation, Novosibirsk,

Yadrintsevskaya str., 14.

Phone: 7 (383) 228-21-01.

Fax: 7 (383) 222-70-28.

E-mail: oleplina@mail.ru; ct_lab@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Тихонова М.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Tikhonova M.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Меледина И.В., к.м.н., зав. отделением иммунологии Клиники иммунопатологии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Meledina I.V., PhD (Medicine), Head of the Immunology Department, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Желтова О.И., к.м.н., врач-иммунолог отделения иммунологии Клиники иммунопатологии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Zheltova O.I., PhD (Medicine), Immunologist, Immunology Department, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Шевела Е.Я., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Shevela E.Ya., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Останин А.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Ostanin A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Черных Е.Р., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Chernykh E.R., RAS Corresponding Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Блок 3. Метаданные статьи

Верхний колонтитул: Субпопуляции моноцитов как биомаркеры тяжести вирусного ЦП

Header: Monocyte subsets as biomarkers of viral LC severity

Ключевые слова: субпопуляции моноцитов, вирусный цирроз печени, тяжесть заболевания, прогноз, ROC-анализ.

Key words: monocyte subsets, viral liver cirrhosis, disease severity, prognosis, ROC-analysis.

Страниц текста 14, таблиц 7, рисунков 1, библиография – 19

Оригинальная статья

02.11.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Номер	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Лурье Ю.Э., Метелин А.В., Кузнецова А.Е. Современные прогностические модели выживаемости пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени. <i>Клиническая и экспериментальная хирургия</i> , 2014, № 2.С. 48-58.	Lurye Yu.E., Metelin A.V., Kuznetsova A.E. Modern predictive models of survival of patients with end-stages liver diseases. <i>Clinical and Experimental Surgery (Russia)</i> . 2014, no. 2, pp. 48-58. (In Russ.)	
2.		Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. <i>J Hepatol.</i> , 2014, vol. 61, no. 6, pp.1385-1396.	doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010.
3.		Bernsmeier C., van der Merwe S., Perianin A. Innate immune cells in cirrhosis. <i>J Hepatol.</i> , 2020, vol. 73, no. 1, pp. 186-201.	doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.027.
4.		Cardoso C.C., Mاتيollo C., Pereira C.H.J., Fonseca J.S., Alves H.E.L., da Silva O. M., Menegassi V.S., Dos Santos C.R., Moraes A.C.R., Schiavon L.L., Santos-Silva M.C. Patterns of dendritic cell and monocyte subsets are associated with disease severity and mortality in liver cirrhosis patients. <i>Sci Rep.</i> , 2021, vol. 11, no. 1, p. 5923.	doi: 10.1038/s41598-021-85148-y.
5.		Cholongitas E., Marelli L., Shusang V. Senzolo M., Rolles K., Patch D., Burroughs A.K. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. <i>Liver Transpl.</i> , 2006, vol. 12, no. 7, pp. 1049-1061.	doi: 10.1002/lt.20824.
6.	Russian Journal of Infection and Immunity	Gadd V.L., Patel P.J., Jose S., Horsfall L., Powell E.E., Irvine K.M. Altered peripheral blood monocyte phenotype and function in chronic liver	doi:10.1371/journal.pone.0157771.

		disease: implications for hepatic recruitment and systemic inflammation. <i>PLoS ONE</i> , 2016, vol. 11, no. 6: e0157771.	
7.		GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> , 2020, vol. 5, no. 3, pp. 245-266.	doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
8.		Irvine K.M., Ratnasekera I., Powell E.E., Hume D.A. Causes and consequences of innate immune dysfunction in cirrhosis. <i>Front Immunol.</i> , 2019, vol. 10: 293. doi: 10.3389/fimmu.2019.00293.	doi: 10.3389/fimmu.2019.00293.
9.		Jakubzick C.V., Randolph G.J., Henson P.M.. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2017, vol. 17, no. 6, pp. 349-362.	doi: 10.1038/nri.2017.28.
10.		Liaskou E., Zimmermann H.W., Li K.K., Oo Y.H., Suresh S., Stamataki Z., Qureshi O., Lalor P.F., Shaw J., Syn W.K., Curbishley S.M., Adams D.H. Monocyte subsets in human liver disease show distinct phenotypic and functional characteristics. <i>Hepatology</i> . 2013, vol. 57, no. 1, pp. 385-398.	doi: 10.1002/hep.26016.
11.		Peng A., Ke P., Zhao R., Lu X., Zhang C., Huang X., Tian G., Huang J., Wang J., Invernizzi P., Chen Q., Zhuang J. Elevated circulating CD14 ^{low} CD16 ⁺ monocyte subset in primary biliary cirrhosis correlates with liver injury and promotes Th1 polarization. <i>Clin Exp Med.</i> , 2016, vol. 16, no. 4, pp. 511-521.	doi: 10.1007/s10238-015-0381-2.
12.		Rasmussen E.B., Eriksen L.L., Greisen S.R., Hansen A.L., Carstensen M., Sandahl T.D., Stoy S., Kragstrup T.W. Diminished non-classical monocytes in the blood associate with disease severity in alcoholic hepatitis. <i>Clin Exp Gastroenterol.</i> , 2021, vol. 14, pp. 259-267.	doi:10.2147/CEG.S299775.
13.		Riva A., Mehta G. Regulation of monocyte-macrophage responses in	doi:

		cirrhosis—Role of innate immune programming and checkpoint receptors. <i>Front Immunol.</i> , 2019, vol. 10: 167.	10.3389/fimmu.2019.00167.
14.		Rogacev K.S., Cremers B., Zawada A.M., Seiler S., Binder N., Ege P., Grobe-Dunker G., Heisel I., Hornof F., Jeken J., Rebling N.M., Ulrich C., Schelle B., Bohm M., Fliser D., Heine G.H. CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. <i>J Am Coll Cardiol.</i> , 2012, vol. 60, no. 16, pp. 1512-1520.	doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.019.
15.		Shevela E.Y., Starostina N.M., Pal'tsev A.I., Shipunov M.V., Zheltova O.I., Meledina I.V., Khvan L.A., Leplina O.Y., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Kozlov V.A. Efficiency of cell therapy in liver cirrhosis. <i>Bull Exp Biol Med.</i> , 2016, vol. 160, no. 4, pp. 542-547.	doi: 10.1007/s10517-016-3215-7.
16.		Wong K.L., Tai J.J., Wong W.C., Han H., Sem X., Yeap W.H., Kourilsky P., Wong S-C. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. <i>Blood</i> , 2011, vol. 118, no. 5, pp. 16-31.	doi: 10.1182/blood-2010-12-326355.
17.		Zhang J-Y., Zou Z-S., Huang A., Zhang Z., Fu J-L., Xu X-S., Chen L-M., Li B-S., Wang F-S. Hyper-activated pro-inflammatory CD16 monocytes correlate with the severity of liver injury and fibrosis in patients with chronic hepatitis B. <i>PLoS One</i> , 2011, vol. 6, no. 3: e17484.	doi: 10.1371/journal.pone.0017484
18.		Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N., Leenen P.J.M., Liu Y-J., MacPherson G., Randolph G.J., Scherberich J., Schmitz J., Shortman K., Sozzani S., Strobl H., Zembala M., Austyn J.M., Lutz M.B. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. <i>Blood</i> , 2010, vol. 116, no. 16, pp. 74-80.	doi: 10.1182/blood-2010-02-258558.
19.		Zimmermann H.W., Seidler S., Nattermann J., Gassler N., Hellerbrand C., Zerneck A., Tischendorf J.J.W., Luedde T., Weiskirchen R., Trautwein	doi:10.1371/journal.pone.0011049.

		C., Tacke F. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14+CD16+ monocytes to inflammation and human liver fibrosis. <i>PLoS ONE</i> , 2010, vol. 5, no. 6: e11049.	
--	--	--	--