

На правах рукописи

СЕПИАШВИЛИ Ян Ревазович

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ОЦЕНКЕ ФЕНОМЕНА ВИРУС-СПЕЦИФИЧЕСКОГО
КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ,
КОНТАКТИРОВАВШИХ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»
Минобрнауки РФ и АНО «Институт иммунофизиологии»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Балмасова Ирина Петровна

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Малова Елена Сергеевна

Официальные оппоненты:

Ханферьян Роман Авакович, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией спортивного питания ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт питания» Российской Академии наук

Калюжин Олег Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»
Минздрава России.

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава
России

Защита диссертации состоится «21» января 2015 г. в «15.00» часов на
заседании диссертационного совета Д.212.203.26 в ФГБОУ ВПО «Российский
университет дружбы народов» Минобрнауки РФ по адресу: 117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, д. 10/2.

С диссертацией можно ознакомиться в учебно-научном информационном
библиотечном центре ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы
народов» Минобрнауки РФ по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая,
д. 6

Автореферат разослан « _____ » _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

кандидат медицинских наук

Баткаева Н.В.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Вирусом гепатита С (ВГС) в мире инфицировано около 500 миллионов человек, при этом примерно 150-200 миллионов человек имеют клинические проявления ВГС-инфекции [В.К.Козлов, В.В.Стельмах, В.Г.Радченко, 2009; K.Mohd Hanafiah, J.Groeger, A.D.Fluxman, S.T.Wiersma, 2013; H.A.Qazi, K.Saleem, I.Mujtaba et al., 2010]. Это заболевание относится к категории социально значимых, в 75-85% случаев оно принимает хроническое течение [Н.И.Брико, 2001; T.N.Pham, P.M.Mulrooney-Cousins, S.E.Mercer et al., 2007] и является одной из основных причин развития хронических диффузных заболеваний (фиброза и цирроза) печени и гепатоцеллюлярной карциномы, частота регистрации которых достигает 20-50% [В.К.Козлов, В.В.Стельмах, В.Г.Радченко, 2009; S.Bruno, C.Facciotto, 2008; V.Nair, S.F.Fischer, O.A.Adeyi, 2010; T.N.Pham, T.I.Michalak, 2008].

Отличительной особенностью ВГС-инфекции является многолетнее латентное или малосимптомное течение по типу так называемой медленной вирусной инфекции. В таких случаях заболевание большей частью долго остается нераспознанным и диагностируется на далеко зашедших клинических стадиях [Н.И.Брико, 2001; E.R.Schiff, 2011]. Это обстоятельство в сочетании с широкой повсеместной распространенностью хронического гепатита С и частотой его неблагоприятных исходов определяет высокую потребность в дорогостоящем специфическом и патогенетическом лечении данной инфекции вплоть до трансплантации печени [S.Bruno, C.Facciotto, 2008; R.E.Stauber, C.Lackner, 2007].

В России за последние 5 лет показатель заболеваемости вирусным гепатитом С возрос более чем в 15 раз [С.Л.Мукомолов, И.А.Левакова, Л.Г.Сулягина и др., 2012]. Это связано с путями передачи инфекции. Первое место в этом ряду долгое время занимал и во многом продолжает занимать трансфузионный путь, связанный с переливаниями крови, оперативными вмешательствами, оказанием стоматологической помощи и косметологических услуг, гемодиализом и выполнением других разнообразных инвазивных лечебных процедур [А.В.Шустов, Г.В.Кочнева, Г.Ф.Сиволобова и др., 2004; D. Lavanchy, 2011]. В настоящее время в связи с введением в практику трансфузиологии детального обследования доноров на маркеры гепатита С, жесткий контроль за качеством препаратов крови этот путь передачи в

развитых странах отходит на второй план [B.Rehermann, 2009], а приоритетное место начинает занимать распространение заболевания через потребителей инъекционных психоактивных препаратов [M.Jauffret-Roustide, J.Cohen, I.Poisot-Martin et al., 2012; H.L.Zaaijer, P.Appelman, G.Frijstein, 2012]. Как бы то ни было, но по своим медицинским и социально-экономическим характеристикам ВГС-инфекция входит в десятку наиболее распространенных инфекционных болезней населения современной России [С.Л.Мукомолов, И.А.Левакова, Л.Г.Сулягина и др., 2012; И.Л.Шаханина, О.И.Радута, 2001], что требует развертывания дорогостоящей системы профилактических мероприятий.

Проблема заключается еще и в том, что высокая изменчивость вируса гепатита С препятствует разработке вакцины против вызываемого им заболевания [F.Stoll-Keller, H.Barth, S.Fafi-Kremer et al., 2009], а управление инфекционным процессом во многом переходит в плоскость выбора вида противовирусной терапии в острую фазу ВГС-инфекции [V.Puro, G.De Carli, S.Cicalini et al., 2005].

В соответствии с этими задачами особого внимания заслуживают группы риска по возможности развития ВГС-инфекции. В их число входят, в частности, медицинские работники, которые могут инфицироваться при случайном контакте с кровью или слюной больных и привлекли внимание исследователей как группа риска еще в 90-е годы прошедшего столетия [M.De Luca, A.Ascione, C.Vacca, A.Zarone, 1992; A.-M.Herbert, D.M.Walker, K.J.Davies, J.Bagg, 1992; A.V.B.Jochen, 1992; R.S.Klein, K.Freeman, P.E.Taylor, C.E.Stevens, 1991; S.Sherlock, 1993]. Более того, ВГС-инфицированный медицинский персонал способен заразить некоторых из пациентов во время инвазивных процедур, и такие случаи описаны в литературе [D.K.Henderson, L.Dembry, N.O.Fishman et al., 2010; E.R.Schiff, 2011; Y.Shemer-Avni, M.Cohen, A.Keren-Naus et al., 2007].

Проблема медицинских работников как группы риска в последние годы получила новый аспект. Был установлен факт развития ВГС-специфического клеточного ответа у данного контингента в отсутствие в их организме антител к ВГС и РНК-ВГС [M.Al-Sherbiny, A.Osman, N.Mohamed et al., 2005; T.Heller, J.M.Werner, F.Rahman et al., 2013; T.Hitziger, M.Schmidt, V.Schottstedt et al., 2009; A.Perrella, S.Grattacaso, A.d'Antonio et al., 2009]. Невозможность зарегистрировать маркеры ВГС при наличии иммунной реакции на вирус

ставит задачу детально исследовать этот феномен с позиций более глубокого понимания его эпидемиологической и иммунологической основы. Более того, проводимые исследования позволили выдвинуть гипотезу, что под воздействием низких доз ВГС в организме может поддерживаться пул ВГС-специфичных Т-клеток, который способен защитить организм от системной инфекции [A.J.Freeman,R.A.Ffrench, J.J.Post et al., 2004; P.Scognamiglio, D.Ассареzzato, M.A.Casciaro et al., 1999; M.Zeremski, M.A.Shu, Q.Brown et al., 2009]. В связи с этим большинство современных исследователей, занимающихся этими вопросами, признают актуальность проблемы и видят в этом направление, позволяющее в дальнейшем найти новые пути профилактики ВГС-инфекции, в том числе связанные с разработкой принципиально новой вакцины против вирусного гепатита С [A.Kabir, S.V.Tabatabaei, S.Khaleghi, 2010].

Цель исследования

Определение вариантов проявления клеточного иммунного ответа у медицинских работников, контактирующих с вирусом гепатита С и негативных по маркерам вирусного гепатита С, для расшифровки механизмов формирования протективного иммунитета против данного вируса и выявления критериев риска развития манифестных форм ВГС-инфекции.

Задачи исследования

1. Сформировать на основе эпидемиологических данных основную группу исследования, включающую клинически здоровых медицинских работников, имевших контакт с ВГС-инфицированным биологическим материалом при отсутствии серологических и генетических маркеров ВГС-инфекции.

2. Определить иммунный статус медицинских работников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, в сравнении с таковым у здоровых людей.

3. Выявить характерные особенности иммунного статуса у медицинских работников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, по сравнению с таковым у больных острым гепатитом С в стадию реконвалесценции.

4. Выявить характерные особенности иммунного статуса медицинских работников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-

инфекции, по сравнению с таковым у больных хроническим гепатитом С на фоне повышенной и нормальной активности АЛТ.

5. Установить влияние пола и возраста медицинских работников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, на их иммунный статус, сформировать на этой основе группы риска по развитию манифестных форм ВГС-инфекции и определить иммунологические критерии риска.

Научная новизна исследования

- Установлено, что иммунный статус медицинских работников, контактирующих с вирусом гепатита С и негативных по маркерам ВГС-инфекции, принципиально отличается от такового у неконтактных здоровых лиц, а также у больных острым и хроническим гепатитом С.

- Выявлено, что в число особенностей иммунного статуса медицинских работников, контактирующих с вирусом гепатита С и негативных по маркерам ВГС-инфекции, входят признаки функционального состояния лимфоцитов, отвечающих как за адаптивный, так и врожденный иммунитет.

- На основе иммунологических данных подтверждено, что медицинские работники, контактирующие с вирусом гепатита С и негативные по маркерам ВГС-инфекции, формируют иммунный ответ, протекающий в большинстве случаев по типу слабого протективного противовирусного иммунитета.

- Расширены представления о формах инфекционного процесса при ВГС-инфекции в связи с выделением контактных лиц, дающих специфический клеточный иммунный ответ на данного возбудителя при отсутствии маркеров ВГС-инфекции.

- Определено, что особенности иммунного статуса у медицинских работников, контактирующих с ВГС, зависят от пола и возраста, а это предполагает возможность формирования группы наивысшего риска развития ХГС по данным факторам и выявления иммунологических критериев риска.

- Расшифрован ряд неизвестных ранее механизмов формирования иммунного ответа на ВГС у контактных лиц, негативных по маркерам ВГС-инфекции, в соответствии с их полом и возрастом.

- Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы о присутствии минимальных количеств ВГС в организме контактных лиц и активном характере формирования у них клеточного иммунного ответа на вирус гепатита С.

Практическая значимость

Проведенные исследования показали, что в организме медицинских работников, контактирующих с ВГС в составе биологического материала больных и негативных по маркерам ВГС, происходят определенные иммунологические сдвиги, подтверждающие возможность присутствия в их организме недетектируемых современными методами количеств вируса. В связи с этим данная категория медицинского персонала заслуживает внимания эпидемиологов как группа риска.

Было установлено, что рутинные методы лабораторного исследования, включая выполнение базовых иммунограмм, не позволяют установить особенности реакции иммунной системы медицинских работников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекций.

Определен набор иммунологических тестов, которые позволяют определять характерные иммунологические сдвиги у медицинских работников, контактирующих с ВГС в составе биологического материала больных и негативных по маркерам ВГС, в частности, по состоянию активации Т-клеток, по числу регуляторных клеток в крови, по спонтанной и индуцированной пролиферативной активности субпопуляций Т-лимфоцитов и естественных киллеров.

Была выявлена зависимость реакции иммунной системы медицинских работников, контактирующих с ВГС, от пола и возраста, при этом был установлен наиболее значительный риск развития манифестных форм ВГС-инфекции у мужчин моложе 40 лет, определены иммунологические критерии риска развития манифестных форм ВГС-инфекции у медработников.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Несмотря на неблагоприятный эпиданамнез, у большинства медицинских работников, контактировавших с ВГС-инфицированным биологическим материалом, серологические, генетические и биохимические маркеры ВГС-инфекции не регистрируются.

2. У клинически здоровых медработников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, развивается характерный клеточный иммунный ответ.

3. Клеточный иммунный ответ у медработников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, по своим проявлениям

принципиально отличается от такового у больных острым и хроническим гепатитом С.

4. Проявления клеточного иммунного ответа у медработников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, зависит от их пола и возраста, что позволяет наметить группы наивысшего риска и определить критерии риска по развитию клинически выраженного инфекционного процесса.

Внедрение в практику результатов работы

Новые сведения о механизмах развития ВГС-специфического Т-клеточного пролиферативного ответа у медицинских работников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, используются в учебном процессе на кафедре аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов.

Установленные иммунологические критерии риска развития манифестной ВГС-инфекции при обследовании контактных лиц используются в научной и практической деятельности лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ МГМСУ им. А.И.Евдокимова (г.Москва), в научной и клинической практике Института иммунофизиологии (г. Москва), в медицинской компании «Гепатолог» (г.Самара).

Апробация диссертации и публикации

Результаты диссертации доложены на следующих международных форумах:

- XXVIII Конгрессе Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (Варшава, Польша, 6-10 июня 2009 г.);

- XX Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Нью-Йорк, США, 26-29 апреля 2014 г.);

- IX Всемирном конгрессе по иммунопатологии, респираторной аллергии и астме и IX Съезде аллергологов и иммунологов СНГ (Сочи-Дагомыс, 9-12 октября 2014 г.);

- IV съезде физиологов СНГ (Сочи-Дагомыс, 8-12 октября 2014 г.).

Основные результаты работы представлены в 10 публикациях, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 2 работы в зарубежной печати (индексированы в Web of Science).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, 3 глав собственных

исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 79 рисунками. Список литературы содержит 267 источников, из которых 33 отечественных и 234 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 182 клинически здоровых медицинских работника и 45 больных вирусным гепатитом С. Из их числа была сформирована основная группа исследования, контрольная группа и 3 группы сопоставления. В основную группу вошли 149 медицинских работников (врачи различных специальностей, медицинские сестры, сотрудники лабораторий), контактирующих с биологическим материалом больных ВГС-инфекцией и негативных по маркерам ВГС-инфекции. Контрольную группу составили 27 медицинских работников, также негативных по маркерам ВГС-инфекции и отрицавших контакт с биологическим материалом больных. Группы сопоставления после лабораторной верификации диагноза включали: 1) больных острым гепатитом С в стадию реконвалесценции (на 12-й неделе от начала заболевания) – 7 человек; 2) больных хроническим гепатитом С с повышенной активностью (> 40 МЕ/л) АЛТ в крови – 23 человека; 3) условные носители ВГС – больные хроническим гепатитом С с нормальным уровнем активности АЛТ крови – 15 человек.

Эпидемиологический анализ основной группы медработников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам гепатита С, проводился на основе их анкетирования и последующей статистической обработки результатов.

Общеклинические методы исследования. Целью общеклинического лабораторного исследования всего контингента медработников было подтверждение отсутствия в крови межработников РНК ВГС (метод ПЦР) и антител к данному возбудителю (иммуноферментный анализ – ИФА). Кроме того, у всех представителей этой группы осуществлялись гемометрическое и биохимическое исследования крови с целью контроля их соответствия нормативным значениям.

Иммунологические методы исследования. Во всех группах выполнялись иммунологические исследования с использованием проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (BectonDickinson, США) после автоматизированной пробоподготовки цельной крови с помощью станции автоматической пробоподготовки BD FACS Sample Prep Assistant II (Becton

Dickinson, США) в соответствии с инструкцией по применению приборов и моноклональных антител

Иммунологические методы включали: (1) получение базовых иммунограмм крови, основанных на количественном определении лимфоцитов следующих фенотипов: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD16+CD56+; (2) количественное определение числа лимфоцитов с разной степенью экспрессии поверхностного маркера активации Т-клеток CD25 (CD3+CD25+, CD3+CD25high), (3) процентное содержание в крови фенотипов регуляторных Т-клеток, экспрессирующих внутриклеточный маркер FoxP3 (CD3+FoxP3, CD3+CD25+FoxP3+, CD3+CD25highFoxP3+).

Помимо этого, лимфоциты подвергались 72-часовой инкубации в CO₂-инкубаторах при 37°C в 4-х тест-системах: 1) с интактной питательной средой, 2) с добавлением фитогемагглютина (ФГА), 3) с добавлением вирусных антигенов ВГС 1b, 4) с добавлением вирусных антигенов ВГС 2a-3a. После инкубации клетки отмывались и исследовались методом проточной цитофлуориметрии на наличие у них внутриклеточного маркера пролиферации Ki-67. В каждой тест-системе определялись клетки следующих фенотипов: CD3+Ki-67+, CD3+CD4+Ki-67+, CD3+CD8+Ki-67+, CD16+CD56+Ki-67+; и вычислялся коэффициент пролиферации по формуле:

$$\text{КП} = \frac{\% \text{ пролиферирующих клеток} - \% \text{ всех клеток данной субпопуляции}}{\% \text{ всех клеток данной субпопуляции}} * 100\% + 100\%$$

Статистическая обработка данных осуществлялась на основе пакета статистических программ SPSS, версия 17. Использовались приемы описательной статистики, непараметрической сравнительной статистики, вычислялись 95% доверительные интервалы показателей, для подтверждения диагностической значимости лабораторных критериев проводилось построение ROC-кривых и определялись площади под ними – AUROC.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения эпидемиологического анализа 149 медицинских работников, имевших контакт с биологическим материалом, были подвергнуты анкетированию. Среди респондентов на профессиональный контакт с сывороткой крови указали 38 человек (25,5%), с цельной кровью, по данным анкет, контактировали 116 опрошенных (77,9%), с цереброспинальной жидкостью – 43 человека (28,9%), с мочой – 48 (32,2%). Среди других материалов указывались также околоплодные воды (акушеры-гинекологи,

неонатологи), биоптат печени (инфекционисты), слюна (стоматологи, терапевты, инфекционисты, эндоскописты), мокрота (терапевты, инфекционисты), гнойное отделяемое (хирурги), рвотные и каловые массы (терапевты, инфекционисты, эндоскописты).

По результатам анкетирования из 149 человек для дальнейшего исследования были отобраны 60 медицинских работников. Никто из этих 60 медработников не имел в анамнезе хронических заболеваний печени, аутоиммунных заболеваний, не подвергался полостным операциям и переливаниям крови/продуктов крови; никто из них не находился в местах лишения свободы и не имел опыта употребления инъекционных наркотиков.

Все 60 медработников, вошедших в сформированную группу, работали в сфере медицины непрерывно в течение последних 5 лет. Среди респондентов на профессиональный контакт с сывороткой крови указали 33 человека (55%); с цельной кровью, по данным анкет, контактировали 44 опрошенных (73,3%), с цереброспинальной жидкостью – 10 человек (66,7%), с мочой – 4 человека (6,7%). Все опрошенные имели в анамнезе «аварийные» ситуации: уколы и порезы контаминированным инструментом, попадание инфицированных и потенциально инфицированных жидкостей на кожу.

У всех 60 медработников основной группы и 27 медработников контрольной группы в крови отсутствовали антитела к ВГС и РНК ВГС.

Что касается гематологических и биохимических показателей, то таковые выявляли некоторые достоверные различия в основной и контрольной группах. Практически все показатели клеточного состава крови, а также активность АЛТ, АСТ, ГГТП и содержание глюкозы в крови у медработников основной группы достоверно отличались от контроля. В то же время выявленные отклонения ни в одном случае не выходили за рамки нормативных значений показателей, что позволило нам считать состав основной и контрольной группы вполне удовлетворяющим требованиям к категории клинически здоровых лиц. Эта часть исследований была очень важна с позиций последующего воспроизведения в названных группах довольно тонких по чувствительности и специфичности иммунологических тестов.

На первом этапе иммунологических исследований проводилось сопоставление результатов, полученных в группах медработников, контактировавших с не контактировавших (контроль) с ВГС для выявления особенностей иммунного статуса у контактных лиц.

Следует сразу подчеркнуть, что анализ базовых иммунограмм практически ничего не дал, поскольку никаких различий в иммунологических показателях крови медработников, контактирующих и не контактирующих с ВГС получено не было. В связи с этим было решено провести более детальный анализ иммунного статуса уже не просто по количественному составу лимфоцитов различных популяций и субпопуляций, а с точки зрения их функционального состояния. Поскольку антител к ВГС в крови медработников обследуемых групп обнаружено не было, В-лимфоциты в данном случае особого интереса не представляли.

Прежде всего, проводилось исследование Т-лимфоцитов на экспрессию ими маркера активации – CD25. Процесс активации у Т-клеток обычно завершается либо их апоптозом, либо, реже, перепрограммированием в субпопуляцию регуляторных Т-клеток, в последнем случае наблюдается очень высокий уровень экспрессии маркера активации – CD25high, при наличии внутриклеточного маркера регуляторных Т-клеток – FoxP3 [А.А.Ярилин, 2010].

Результаты такого исследования в группах медработников, контактировавших и не контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, в виде коэффициентов отклонения данных в основной группе от контроля представлены на рисунке 1.

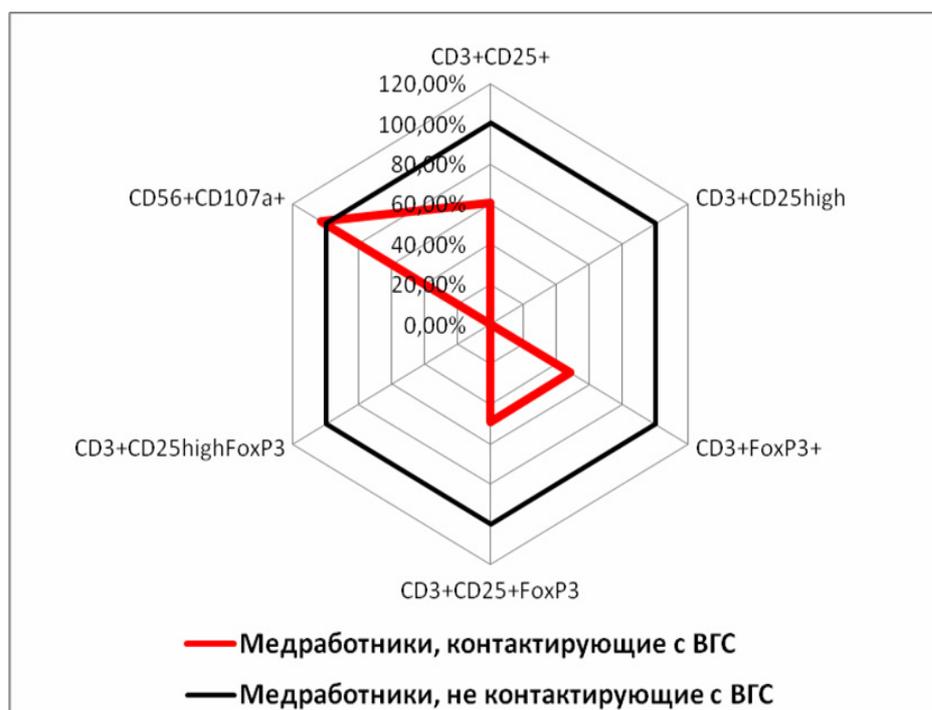


Рис. 1. Коэффициенты отклонения от контроля числа активированных и регуляторных Т-клеток, а также числа цитолитически активных ЕК

у медработников, контактирующих с ВГС

Было установлено, что и число CD25+ и число CD25high Т-лимфоцитов у медработников, контактирующих с ВГС, было достоверно снижено. Снижено было содержание в крови и регуляторных Т-клеток, в том числе экспрессирующих CD25 и CD25high.

Параллельно в этой же серии исследований определялась активность ЕК в виде готовности лимфоцитов этой категории к проявлениям цитотоксического повреждения к вирусинфицированных клеток. С этой целью у ЕК определялся уровень внутриклеточной экспрессии маркера цитолитических гранул – CD107a, однако различий по этому показателю между основной группой и группой контроля установить не удалось.

Что же касается интерпретации полученных данных, то, с нашей точки зрения особого внимания заслуживает следующий аспект. Если допустить, что антигенный сигнал, который получают Т-лимфоциты, недостаточен для поддержания пула активированных и регуляторных Т-клеток, то с этой точки зрения вполне объясним известный феномен ВГС-специфической пролиферации у медработников, контактирующих с ВГС. Дело в том, что в условиях нарушения экспрессии FoxP3 (маркера регуляторных Т-клеток), как было показано Y.Yongsheng, L.Xiaoliang, T.Zhenghao, Z.Guoqing [2011], в значительной мере активируются процессы дифференцировки в пользу Т-хелперов 1-го типа (Th1) с выраженной стимуляцией пролиферативного ответа Т-лимфоцитов при отсутствии способности к выработке антител. При этом длительность низкодозового антигенного воздействия хорошо поддерживает пул Т-клеток памяти, как это происходит при многих латентных вирусных инфекциях [A.Redeker, S.P.Welten, R.Arens, 2014], а наиболее важная роль принадлежит CD8-фенотипу этих клеток [M.W.Munks, K.S.Cho, A.K.Pinto et al., 2006]. Все эти сведения в полной мере соответствуют полученным нами данным и не противоречат гипотезе о возможности низкодозового антигенного воздействия вследствие присутствия в организме контактных лиц минимальных количеств ВГС, лежащих за пределами чувствительности использованного метода его детекции (ПЦР).

Определение особенностей пролиферативной активности Т-лимфоцитов, изучаемых с точки зрения спонтанного и индуцированного эффекта, выявило довольно много отличий у медицинских работников, контактирующих с ВГС, как это показано в таблице 1 и на рисунке 2.

Таблица 1. Коэффициенты пролиферации Т-лимфоцитов и ЕК в крови медицинских работников, контактирующих и не контактирующих с ВГС

Условия инкубирования	Фенотип лимфоцитов	Медианы [минимум; максимум]		p
		медработники, контактирующие с ВГС, n=60	медработники, не контактирующие с ВГС, n=27	
Интактные клетки	КП CD3+Ki-67+	0,40 [0,10; 1,50]	0,40 [0,30; 2,50]	0,823
	КП CD3+CD4+Ki-67+	0,60 [0; 4,70]	0,40 [0; 2,20]	0,223
	КП CD3+CD8+Ki-67+	1,0 [0; 6,70]	0,30 [0,10; 3,40]	0,030
	КП CD56+Ki-67+	0,60 [0; 2,20]	0,30 [0; 0,80]	0,103
В присутствии ФГА	КП CD3+Ki-67+	13,5 [1,63; 72,7]	35,4 [14,6; 94,7]	<0,001
	КП CD3+CD4+Ki-67+	40,9 [1,88; 350,0]	68,1 [23,3; 124,0]	0,001
	КП CD3+CD8+Ki-67+	36,2 [11,3; 197,0]	51,7 [22,5; 143,6]	0,349
	КП CD56+Ki-67+	9,20 [0; 333,3]	87,1 [1,25; 560,4]	<0,001
В присутствии антигенов ВГС 1b	КП CD3+Ki-67+	1,20 [0,14; 2,74]	0,66 [0; 1,50]	0,005
	КП CD3+CD4+Ki-67+	1,82 [0; 10,8]	1,35 [0; 5,0]	0,582
	КП CD3+CD8+Ki-67+	1,74 [0; 8,06]	0,88 [0,28; 5,24]	0,136
	КП CD56+Ki-67+	3,05 [0; 28,0]	2,61 [0; 9,49]	0,656
В присутствии антигенов ВГС 2a-3a	КП CD3+Ki-67+	1,15 [0,18; 3,99]	0,57 [0,16; 1,95]	0,003
	КП CD3+CD4+Ki-67+	2,49 [0; 10,8]	1,16 [0,31; 3,98]	0,295
	КП CD3+CD8+Ki-67+	0,70 [0; 39,6]	1,54 [0; 9,48]	0,039
	КП CD56+Ki-67+	3,0 [0; 253,8]	3,27 [0; 16,0]	0,317

Примечание: n – число человек в группе; p - вероятность различий показателей между основной и контрольной группами медработников, голубым цветом обозначена достоверность различий при $p < 0,05$

Во-первых, было установлено, что у данного контингента контактных лиц повышен спонтанный пролиферативный ответ с преобладанием пролиферации CD8⁺ Т-клеток, что в полной мере согласуется с описанной выше гипотезой о присутствии в организме низкодозового индуктора.

Во-вторых, у медработников, контактирующих с ВГС, был значительно снижен по сравнению с контролем пролиферативный ответ на неспецифический митоген ФГА, что мы склонны трактовать как своеобразное истощение пролиферативного пула Т-клеток вследствие наличия низкодозового стимула к пролиферации. Однако для развития такого истощения необходимо, чтобы стимул действовал постоянно, а не эпизодически. Иными словами,

признание факта истощения влечет за собой подтверждение гипотезы о постоянном присутствии низких доз вируса в организме контактных лиц.

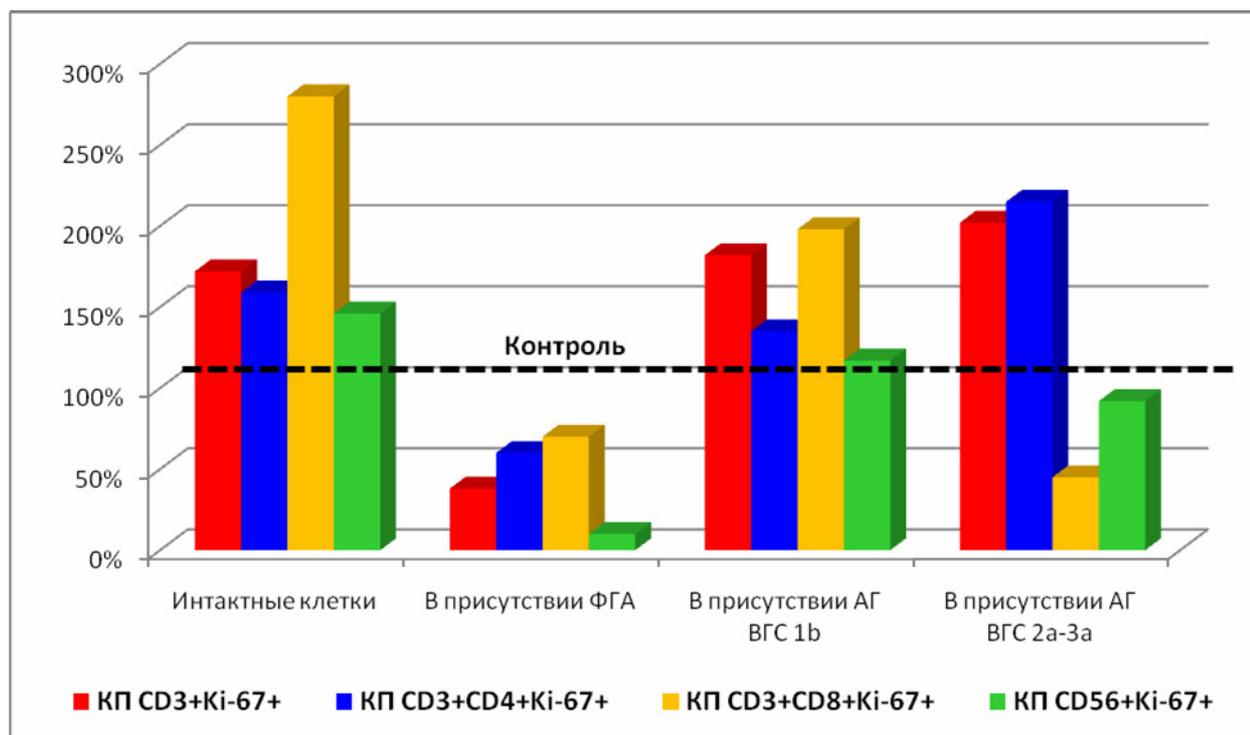


Рис. 2. Коэффициенты отклонения от контроля показателей спонтанной и индуцированной пролиферации Т-клеток и ЕК у медработников, контактирующих с ВГС, в различных тест-системах

Все медработники, контактирующие с ВГС, давали выраженный пролиферативный Т-клеточный ответ на вирусные антигены, при этом на ВГС 1b таким образом реагировали преимущественно ЦТЛ (CD3+CD8+), а на ВГС 2a-3a – Т-хелперы (CD3+CD4+).

Таким образом, нашими исследованиями удалось подтвердить феномен ВГС-специфической пролиферации Т-клеток у контактных лиц и в значительной мере дополнить существующие представления о деталях этого процесса. При этом нами впервые исследовался пролиферативный ответ естественных киллеров, который показал рост уровня спонтанной пролиферации этих клеток у медработников, контактирующих с ВГС. В то же время у ЕК было зарегистрировано значительное снижение ВГС-индуцированной пролиферации, что вполне объясняется принадлежностью этих клеток к системе врожденного иммунитета, а также очень выраженное падение пролиферации, стимулированной неспецифическим агентом ФГА, и свидетельствующее об истощении пролиферативного пула.

Следующая задача исследования касалась выявления характерных особенностей иммунного статуса у медицинских работников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, по сравнению с таковым у больных острым гепатитом С в стадию реконвалесценции (рисунок 3). При этом следует подчеркнуть, что полное выздоровление у больных ОГС было подтверждено ретроспективным контролем, а на момент исследования реконвалесцентов у них ни антитела к ВГС, ни РНК-ВГС в крови уже не определялись.

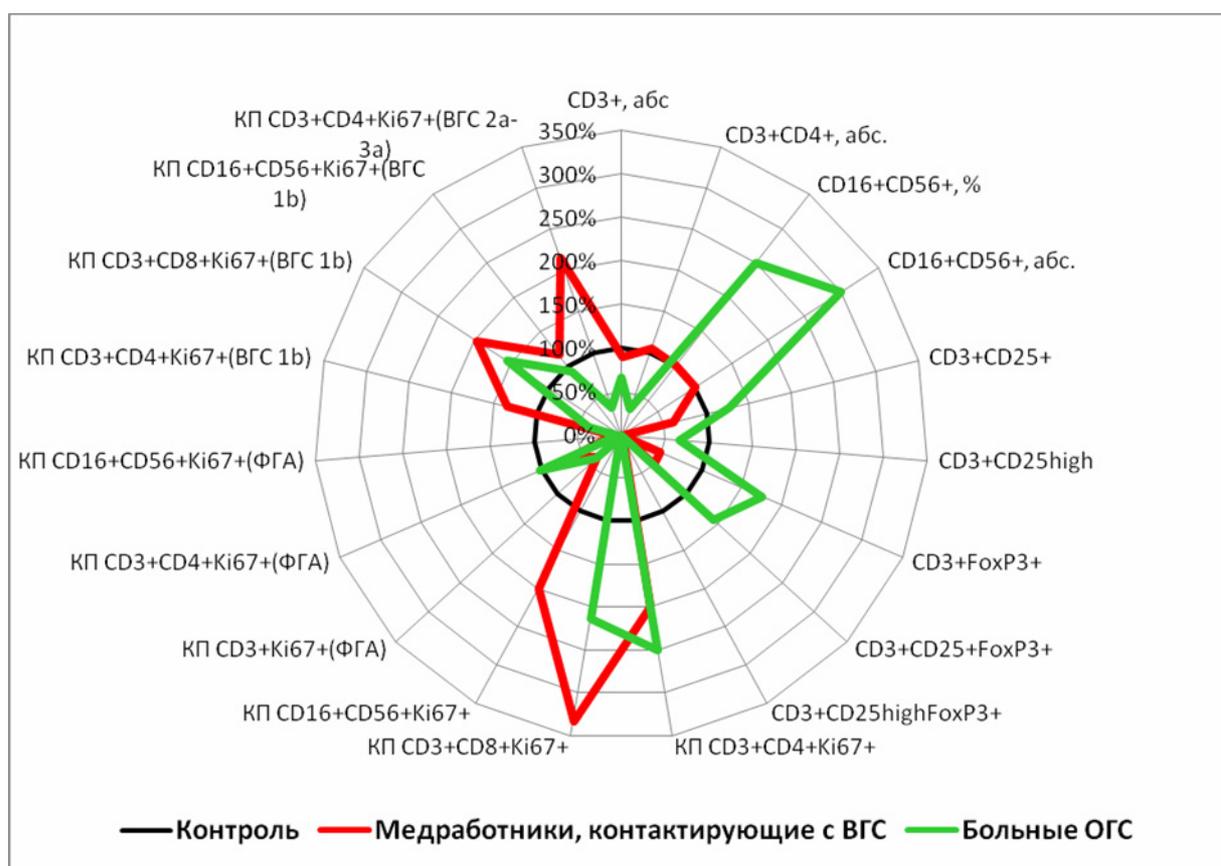


Рис. 3. Коэффициенты отклонения от контроля информативных иммунологических показателей у медработников, контактирующих с ВГС, и у больных острым гепатитом С

Было установлено, проявления иммунного ответа на острую ВГС-инфекцию на стадии реконвалесценции принципиально отличались от иммунного статуса медицинских работников, контактирующих с больными вирусным гепатитом С, и лишней раз показывали основные особенности последнего в отличие от ОГС в стадии реконвалесценции – отсутствие активационных процессов и механизма восполнения пула регуляторных Т-клеток, выраженная пролиферативная реакция Т-лимфоцитов и, в меньшей

степени, ЕК на вирусные антигены на фоне резкого снижения способности к митоген-индуцированной пролиферации.

Все это показывает, что в случае медицинских работников, контактировавших с ВГС, маловероятно, чтобы зафиксированная у них иммунная реакция была следствием однократного контакта с вирусным возбудителем, поскольку даже у рековалесцентов после только что перенесенного острого инфекционного процесса спонтанная и ВГС-индуцированная пролиферация Т-клеток была выражена в гораздо меньшей степени.

Аналогичное исследование было проведено по выявлению характерных особенностей иммунного статуса медицинских работников, контактировавших с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, по сравнению с таковым у больных хроническим гепатитом С (рисунок 4). Важным методическим решением этой задачи было выделение среди больных хроническим гепатитом С двух подгрупп – с повышенной и нормальной активностью АЛТ крови. Дело в том, что в тактике ведения больных ХГС огромное значение придается уровню активности АЛТ, который в большинстве случаев повышен. В то же время есть группа пациентов с нормальным уровнем АЛТ, у которых заболевание протекает более латентно, а стандартная противовирусная терапия, наоборот, вызывает утяжеление инфекционного процесса [С.Puoti, L.Bellis, R.Guarisco et al., 2010; К.Tsuji, К.Yamasaki, М.Yamanishi et al., 2001]. Такую группу принято считать носителями ВГС, что не совсем верно, поскольку фиброзный процесс в печени у них, хотя и медленно, но все-таки развивается [С.Puoti, А.Magrini, Т.Stati et al., 1997]. В процессе выполнения работы эта подгруппа обозначалась нами как условные носители ВГС, а сравнение с ней позволяло решить вопрос о возможности совпадения иммунной реакции у наблюдаемых нами медицинских работников, контактирующих с ВГС, с таковой у условных носителей вируса. Необходимо отметить, что в доступной литературе мы не встретили работ, в которых бы отдельно обсуждался иммунный статус больных ХГС с нормальным уровнем активности АЛТ.

Исследования показали принципиальные отличия изучаемого уровня иммунореактивности у медработников и больных ХГС обеих подгрупп, связанных с активностью АЛТ. Эти отличия, в первую очередь, касались числа регуляторных Т-клеток, которые, как известно играют одну из ведущих ролей в патогенезе хронического гепатита С [Е.Billerbeck, Т.Bottler, R.Thimme, 2007;

S.Li, K.L.Jones, D.J.Woollard et al., 2007; H.Miyaaki, H.Zhou, T.Ichikawa et al., 2009; S.M.Ward, B.C.Fox, P.J.Brown et al., 2007].

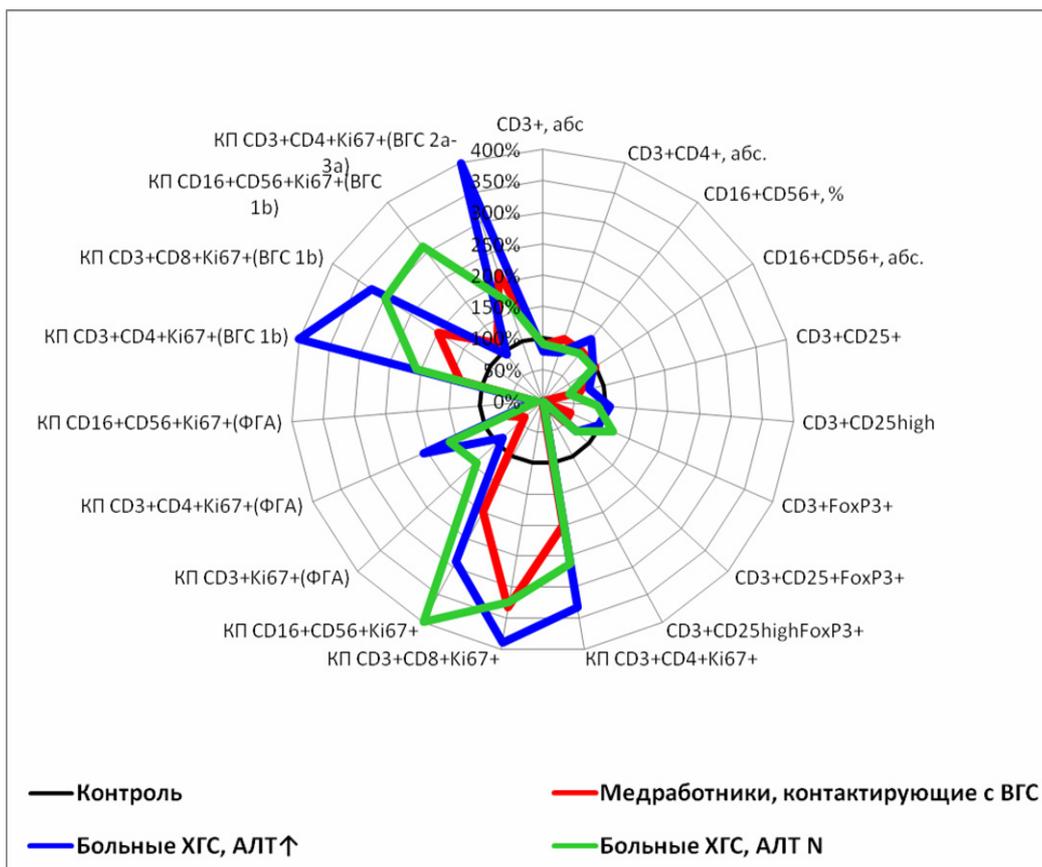


Рис. 4. Коэффициенты отклонения от контроля информативных иммунологических показателей у медработников, контактирующих с ВГС, и у больных хроническим гепатитом С с разным уровнем АЛТ

У медработников, контактирующих с ВГС, как уже было отмечено, количество Трег всех категорий было достоверно снижено в крови, в то время как у больных ХГС – значительно повышено. Важной иммунологической особенностью у больных ХГС был также значительный рост пролиферативной активности ЕК – спонтанной при повышенной активности АЛТ и ВГС-индуцированной у условных носителей вируса.

Таким образом, вся совокупность полученных данных свидетельствует о наличии ВГС-специфического иммунного ответа у медработников, контактирующих с ВГС. Характер этого иммунного реагирования обладает качественным своеобразием и отличает его от таковых у здоровых неконтактных субъектов, а также при других формах проявления ВГС-инфекции (острый гепатит С, хронический гепатит С, носительство ВГС).

Поскольку известно, что многие проявления ВГС-инфекции, как и иммунных реакций в целом, во многом зависят от пола и возраста больных

заключительной задачей исследования было установить влияние пола и возраста медицинских работников, контактировавших с ВГС, на их иммунный статус для определения у них возможных вариантов клеточного иммунного ответа на ВГС. Результаты такого исследования представлены на рисунке 5.

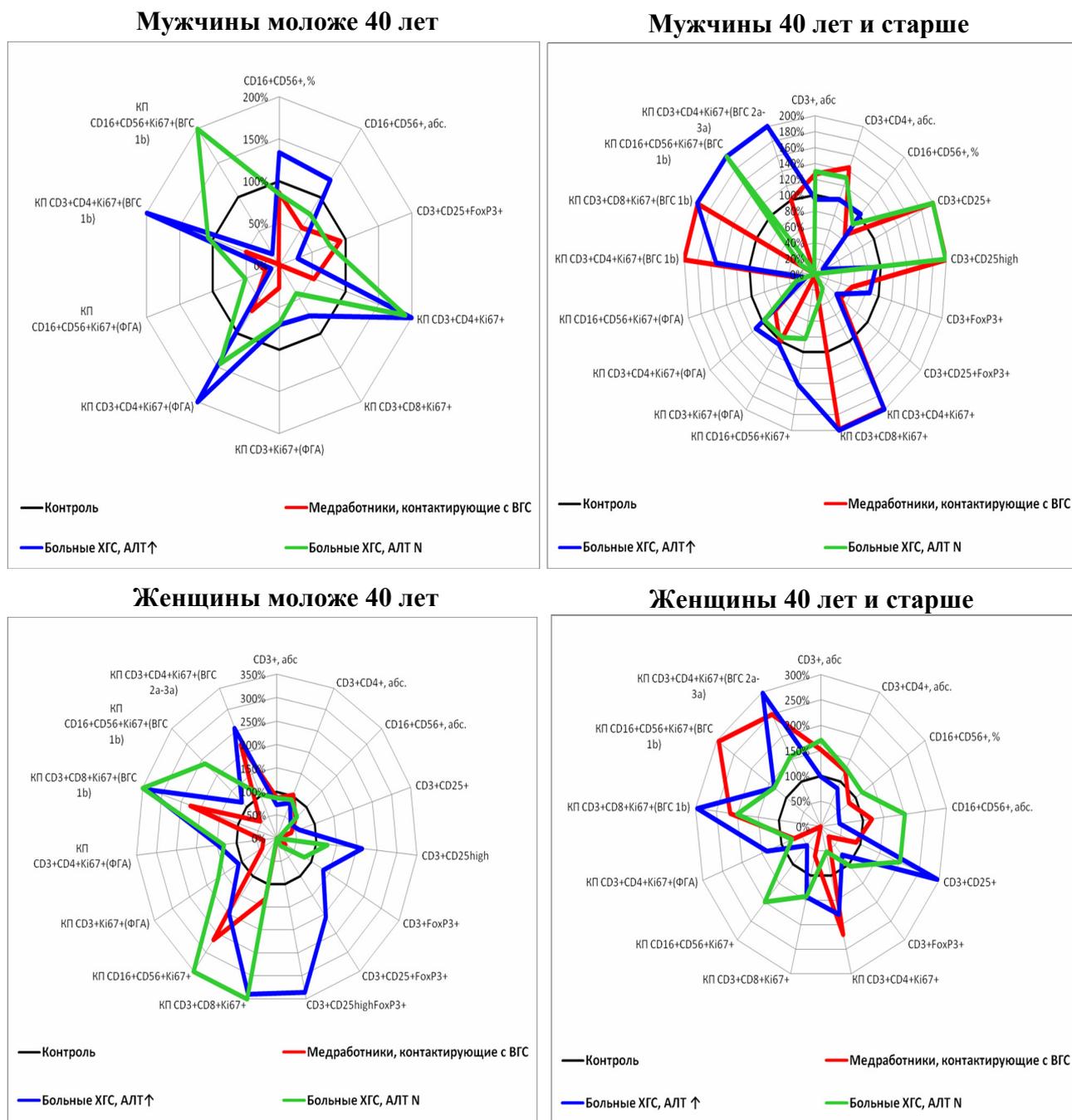


Рис. 5. Коэффициенты отклонения от контроля информативных иммунологических показателей у медработников, контактирующих с ВГС, и у больных хроническим гепатитом С в различных подгруппах по полу и возрасту

Было установлено, в частности, что у мужчин моложе 40 лет отсутствовало снижение числа CD3+CD25+FoxP3+ регуляторных Т-клеток и

не наблюдалось феномена роста ВГС-специфической пролиферации Т-лимфоцитов при сохранении эффекта снижения пролиферативной активности Т-клеток и ЕК в ответ на неспецифический митоген ФГА. Эти факты позволили высказать предположение, что у молодых мужчин даже при низкодозовом воздействии ВГС клеточный иммунный ответ столь эффективен, что требует контроля со стороны адаптивных Трег. С другой стороны, наличие такого контроля при низкой концентрации вирусных антигенов ослабляет протективные иммунные функции именно в отношении ВГС и позволяет отнести мужчин из категории медработников, контактирующих с ВГС, к группе риска по развитию манифестной ВГС-инфекции.

У мужчин 40 лет и старше проявлялась практически вся совокупность закономерностей, отмеченных для контактных лиц в целом. Исключение составляет только наличие у них в крови большого числа активированных Т-лимфоцитов, хотя процент регуляторных Т-клеток у них остается сниженным. Этот факт может косвенно свидетельствовать в пользу гипотезы о присутствии в организме контактных лиц очень низких недетектируемых современными методами количеств вирусного возбудителя. Об этом также говорит и то обстоятельство, что пролиферативная реакция с вовлечением и Т-хелперов и ЦТЛ здесь носит исключительно специфический характер, поскольку из нее практически полностью исключены естественные киллеры, чего не наблюдается у больных ХГС. По нашему мнению, это создает довольно благоприятную иммунологическую ситуацию для развития эффективной противовирусной защиты, а категория мужчин 40 лет и старше может быть исключена из группы риска по развитию манифестной ВГС-инфекции.

Наибольшие различия по числу регуляторных Т-клеток в группах сравнения зарегистрированы у женщин моложе 40 лет. Ни у медработников, ни у условных носителей эти клетки практически не регистрируются в крови, в то время как у больных ХГС с повышенным уровнем АЛТ число этих клеток очень значительно, а их супрессорный эффект выражен в достаточной степени. Можно даже предположить, что отсутствие Трег в организме медработников как раз и позволяет и Т-хелперам, и ЦТЛ, и ЕК, хотя и в разных тест-системах, но все-таки в достаточной мере проявлять пролиферативную активность, несмотря на низкодозовую индукцию их вирусным возбудителем *in vivo*. Такой вывод в полной мере согласуется с данными литературы о наблюдаемой у женщин молодого возраста более выраженной способности к спонтанной

элиминации ВГС из организма [С.Puoti, А.Magrini, Т.Stati et al., 1997; К.Tsuji, К.Yamasaki, М.Yamanishi et al., 2001]. Показателями такого благоприятного исхода событий, судя по полученным данным, может служить выраженный спонтанный пролиферативный ответ ЕК, ВГС1b-специфическая пролиферация ЦТЛ и ВГС2а-3а-специфическая пролиферация Т-хелперов.

Наконец, в подгруппе женщин старше 40 лет направления в изменении информативных иммунологических показателей у медработников, контактирующих с ВГС, касались преимущественно естественных киллеров. Столь выраженная роль этих клеток в данной подгруппе не случайна. Дело в том, что с возрастом содержание естественных киллеров в крови значительно возрастает [Р.И.Сепиашвили, И.П.Балмасова, 2005]. Более того, участие ЕК в репродуктивной функции во время беременности и родов, как правило, сопровождается более высоким их содержанием именно у женщин [Р.И.Сепиашвили, И.П.Балмасова, 2005], что отличает их от подгруппы мужчин того же возраста. В связи с этим можно предположить, что у данного контингента медработников длительный контакт с ВГС в процессе продолжительной профессиональной деятельности привел к развитию довольно устойчивого состояния иммунных процессов по противодействию вирусу. Маркерами нарушения этого равновесия, вероятно, могут служить падение числа активированных (CD3+CD25+) клеток в крови и снижение ВГС1b-индуцированной пролиферативной активности естественных киллеров.

Полученные данные на примере различий по полу и возрасту показывают, что изменения иммунного статуса, наблюдаемые у медицинских работников, контактирующих с ВГС и негативных по маркерам ВГС-инфекции, довольно разнообразны по протективным механизмам. Они позволяют выделить среди всего контингента обследованных группу наибольшего риска по развитию манифестной ВГС-инфекции – мужчин моложе 40 лет. Кроме того, данные, полученные в этом фрагменте исследований, позволяют установить в каждой группе по полу и возрасту конкретные критерии риска, к которым, в частности, принадлежат: рост числа регуляторных Т-клеток с фенотипом CD3+CD25+FoxP3+ выше 1% у мужчин моложе 40 лет; рост коэффициента пролиферации естественных киллеров на нагрузку ВГС 1b >4% у мужчин 40 лет и старше; спонтанная пролиферация ЕК, ВГС1b-специфическая пролиферация ЦТЛ и ВГС2а-3а-специфическая пролиферация Т-хелперов при КП > 7% у женщин моложе 40 лет; падение числа

активированных (CD3+CD25+) Т-клеток в крови < 22% и снижение ВГС1b-индуцированной пролиферации ЕК < 7% у женщин 40 лет и старше.

ВЫВОДЫ

1. Феномен ВГС-специфического Т-клеточного ответа у медицинских работников, контактирующих с биологическим материалом от больных вирусным гепатитом С и негативных по обнаружению в крови РНК вируса и антител к нему, сопровождается целым рядом дополнительных иммунологических сдвигов.

2. Особенности иммунного статуса медицинских работников, контактирующих с ВГС и негативных по обнаружению в крови РНК вируса и антител к нему, включают: падение в крови числа активированных Т-клеток (CD3+CD25+, CD3+CD25high) и регуляторных Т-клеток (CD3+FoxP3+, CD3+CD25+FoxP3+), рост спонтанной пролиферации с преобладанием CD3+CD8+ Т-клеток, значительное снижение пролиферативного ответа на фитогемагглютинин, выраженный пролиферативный Т-клеточный ответ на вирусные антигены, при этом на ВГС 1b с преимущественным участием ЦТЛ (CD3+CD8+), а на ВГС 2a-3a – с участием Т-хелперов (CD3+CD4+).

3. В отличие от медицинских работников, контактирующих с ВГС, иммунологическая составляющая инфекционного процесса у больных острым гепатитом С в период реконвалесценции характеризовалась преобладанием в крови естественных киллеров, высоким числом регуляторных Т-клеток, наличием спонтанной и вирус-индуцированной пролиферации преимущественно со стороны Т-хелперов и ЦТЛ при сохранении их способности отвечать на фитогемагглютинин.

4. Основными иммунологическими особенностями больных хроническим гепатитом С при сравнении с медицинскими работниками, контактирующими с ВГС, были высокими показатели активированных и высоко активированных Т-клеток, преобладание пролиферативной активности естественных киллеров, зависимость ВГС-индуцированного пролиферативного ответа от активности (повышенной или нормальной) АЛТ крови.

5. Особенности иммунного статуса у медицинских работников, контактирующих с ВГС и негативных по обнаружению в крови РНК вируса и антител к нему, зависят от пола и возраста, разнообразны по протективным механизмам и иммунологическим критериям риска, позволяют выделить

группу наибольшего риска по развитию манифестной ВГС-инфекции – мужчин моложе 40 лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Медицинских работников, профессионально контактирующих с ВГС и негативных по обнаружению в крови РНК вируса и антител к нему, следует расценивать как группу относительного риска развития манифестной ВГС-инфекции, за исключением мужчин моложе 40 лет, которые составляют группу повышенного риска.

2. В случае контроля за состоянием медицинских работников, профессионально контактирующие с ВГС и негативных по обнаружению в крови РНК вируса и антител к нему, следует отдавать предпочтение иммунологическому мониторингу с определением числа активированных и регуляторных Т-клеток, спонтанной, а также индуцированной ФГА и антигенами ВГС пролиферации Т-лимфоцитов и естественных киллеров.

3. Высоко вероятные критерии риска, способствующие развитию манифестной ВГС-инфекции у медработников, контактирующих с ВГС и негативных по обнаружению в крови РНК вируса и антител к нему, включают:

- у мужчин моложе 40 лет – рост числа регуляторных Т-клеток с фенотипом CD3+CD25+FoxP3+ выше 1%;
- у мужчин 40 лет и старше – рост коэффициента пролиферации естественных киллеров (CD16+CD56+Ki-67+) на нагрузку ВГС 1b выше 4%;
- у женщин моложе 40 лет – спонтанный пролиферативный ответ ЕК (CD16+CD56+Ki-67+), ВГС1b-специфическая пролиферация ЦТЛ (CD3+CD8+) и ВГС2а-3а-специфическая пролиферация Т-хелперов (CD3+CD4+) при значениях коэффициентов пролиферации во всех случаях выше 7%;
- у женщин 40 лет и старше – падение числа активированных (CD3+CD25+) Т-клеток в крови ниже 22% и снижение ВГС1b-индуцированной пролиферативной активности естественных киллеров ниже 7%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Балмасова, И.П. Варианты репрограммирования естественных киллеров в ходе онтогенеза [Текст] / И.П.Балмасова, Я.Р.Сепиашвили // Аллергология и иммунология, 2007. – Т. 8, № 2. – С. 173–176.

2. Балмасова, И.П. Соотношение субпопуляций ЕК/ЕКТ как прогностический критерий хронического гепатита С [Текст] / И.П.Балмасова, Н.Д.Ющук, О.О.Знойко, ... Я.Р.Сепиашвили // Аллергология и иммунология, 2009. – Т. 10, № 3. – С. 340–343.

3. Balmasova, I.P. NK/NKT Ratio as a Prognostic Marker of Chronic Hepatitis C [Text] / I.P.Balmasova, N.D.Yushchuk, O.O.Znoiko, ... Ya.R. Sepiashvili // NEW HORIZONS IN ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY. Editor R.Sepiashvili. MEDIMOND International Proceedings. – 2009. – P. 183-188.

4. Balmasova, I. Natural killer cells in patients with chronic B and C hepatitis [Text] / I.Balmasova, E.Shmeleva, N.Dunda, O.Eremina, Y.Sepiashvili // European Journal of Allergy and Clinical immunology. Allergy. XXVIII Congress of European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Abstract Book. Warszawa, Poland. 6-10 June 2009. – Vol. 64. – Suppl. 90. – P. 498.

5. Сепиашвили, Я.Р. Особенности иммунного статуса у врачей-инфекционистов, контактирующих с больными гепатитом С [Текст] / Я.Р.Сепиашвили, Н.В.Федосеева, Е.С.Малова, И.П.Балмасова // Аллергология и иммунология, 2014. – Т. 15, №1. – С. 63-64.

6. Сепиашвили, Я.Р. Варианты иммунной реакции здоровых людей на вирус гепатита С [Текст] / Я.Р.Сепиашвили, И.П.Балмасова // Научные труды IV съезда физиологов СНГ, 2014. – С. 268.

7. Федосеева, Н.В. Феномен специфического Т-клеточного иммунного ответа на вирус гепатита С у здоровых лиц, контактирующих с возбудителем {Текст} / Н.В. Федосеева, Я.Р. Сепиашвили, И.П. Балмасова, Е.С. Малова // Аллергология и иммунология, 2014. – Т. 15, № 2. – С. 101-104.

8. Сепиашвили, Я.Р. Особенности клеточного иммунного ответа у медицинских работников, контактирующих с вирусом гепатита С [Текст] / Я.Р.Сепиашвили, И.П.Балмасова, Е.С.Малова, Н.В.Федосеева // Аллергология и иммунология, 2014. – Т. 15, № 3. – С. 180-185.

9. Сепиашвили, Я.Р. Иммуный ответ на вирус гепатита С при контакте с ним медицинских работников [Текст] / Я.Р.Сепиашвили, И.П.Балмасова, Е.С.Малова, Н.В.Федосеева // Аллергология и иммунология, 2014. – Т.15, №3. – С.207.

10. Сепиашвили, Я.Р. Особенности иммунного ответа на вирус гепатита С у медицинских работников, контактирующих с возбудителем [Текст] / Я.Р. Сепиашвили, И.П.Балмасова, Е.С.Малова, Н.В.Федосеева // Аллергология и иммунология, 2014. – Т. 15, № 3. – С. 196.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза	РНК – рибонуклеиновая кислота
ВГС – вирус гепатита С	Трег – регуляторная Т-клетка
ЕК – естественные киллеры	Тх – Т-хелпер
ИФА – иммуноферментный анализ	ФГА – фитогемагглютинин
ОГС – острый гепатит С	ХГС – хронический гепатит С
ПЦР – полимеразная цепная реакция	ЦТЛ – цитотоксический Т-лимфоцит

РЕЗЮМЕ

Диссертация посвящена выявлению иммунологических особенностей, сопутствующих феномену ВГС-специфического Т-клеточного ответа у медицинских работников, контактирующих с вирусом гепатита С в составе биологического материала от больных ВГС-инфекцией и негативных по обнаружению у них в крови маркеров этого заболевания. Было установлено, что к числу таких особенностей принадлежат: падение в крови числа активированных и регуляторных Т-клеток, рост спонтанной пролиферации преимущественно у цитотоксических Т-клеток, значительное снижение пролиферативного ответа на фитогемагглютинин, выраженный пролиферативный Т-клеточный ответ на антигены ВГС. Все эти особенности отличали иммунный статус медработников, контактирующих с ВГС, как от такового у других здоровых людей, так и у больных острым и хроническим гепатитом С, а степень их выраженности зависела от пола и возраста. Было показано, что наибольшим риском заражения обладают мужчины моложе 40 лет.

SUMMARY

The dissertation is devoted to the identification of immunological characteristics, related phenomenon of HCV-specific T-cell response among health care workers in contact with the virus of hepatitis C from the biological material of patients with HCV infection and adversed to detect markers of the disease in their blood. It was found that these characteristics are: a drop in the number of activated and regulatory T-cells in the blood, the growth of spontaneous cell proliferation with a predominance of cytotoxic T cells, a significant decrease in fitogemagglutinin response, remains expressed in proliferative T cell response to viral antigens. All these features distinguish the immune status of health care workers exposed to HCV, both from other health persons and from patients with acute and chronic hepatitis C, and their severity was determined by gender and age. It has been shown that the greatest risk of infection among health-care workers are men under the age of 40 years.

Отпечатано на полиграфическом участке Института биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Печать офсетная Усл. п.л. 1,39 Тираж 100 экз. Заказ № 223