

В кн.: Общие вопросы патологии. Итоги науки и техники.— М., 1976.— Т. 4.— 7. Шкроб О. С., Осокина Л. И., Лопата Ю. М. и др. // Сов. мед.— 1980.— № 3.— С. 30—33.— 8. Bach J., Judet C., Acre S. et al. // Nouv. presse med.— 1973.— Т. 3.— Р. 655—660.— 9. Cordier G., Sammarut C., Revillard J. P. // Immunology.— 1978.— Vol. 35.— Р. 49—56.— 10. Fargion S. R., Podda M., Cappellini M. D. // Minerva Gastroenterol.— 1976.— Vol. 22.— Р. 261—265.— 11. Pinto M., Caplun A. // Clin. Immunol. Immunopathol.— 1980.— Vol. 16.— Р. 396—405.— 12. Sima P., Mala J., Miller I. et al. // Folia microbiol.— 1980.— Vol. 25.— Р. 483—490.— 13. Shore A., Dosch H. M., Gelfand E. W. // Nature.— 1978.— Vol. 274.— Р. 586—587.— 14. Wybran J., Fudenberg H. H. // J. clin. Invest.— 1973.— Vol. 52.— Р. 1026—1032.

Поступила 12.02.86.

УДК 616.36—002.14:612.017.1:575.191

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ В

Е. Б. Малышева, Г. А. Зайцева

Кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. С. Н. Соринсон) Горьковского
медицинского института имени С. М. Кирова

В последние годы большое внимание в системе массовых медицинских осмотров и диспансеризации населения уделяется иммунологическим и иммуногенетическим обследованиям. Программа иммуногенетического скрининга и знания об иммунном статусе населения, удельном весе в его структуре лиц с определенными генотипами и иммунологическими нарушениями позволят подойти к решению одной из актуальных задач здравоохранения — оценке состояния здоровья и риска развития некоторых заболеваний у представителей разных генотипов HLA [2]. В работах последних лет показана фундаментальная роль системы гистосовместимости человека (HLA) в регуляции иммунного ответа на алло- и аутоантигены, распознавании «своего» и «чужого», иммунном киллинге инфицированных вирусом клеток-мишеней, поддержании иммунологического гомеостаза. Антигены HLA используются в качестве наиболее информативных генетических маркеров при оценке предрасположенности ко многим заболеваниям. Таких ассоциированных с HLA болезней к настоящему времени известно более 100 [5].

Данные литературы в отношении повышенной предрасположенности к HB-инфекции у представителей разных генотипов HLA в известной мере противоречивы. Практически не освещено в литературе влияние генов HLA на тяжесть течения острого гепатита В. Перспективно изучение характеристик иммунного ответа в зависимости от фенотипа HLA при разных патологических состояниях, особенно когда имеется определенная форма нарушения иммунологического гомеостаза [1]. Этот вопрос при HB-инфекции специально не изучался.

Целью настоящей работы являлась оценка роли фенотипа HLA в индукции повышенной предрасположенности к гепатиту В, регуляции иммунного ответа на вирус В и, следовательно, в формировании разных клинических вариантов острого течения болезни.

Обследовано 460 больных с разными клиническими вариантами гепатита В, в том числе 261 больной с острой формой заболевания. Типирование антигенов HLA проводили микролимфоцитотоксическим тестом [13] с использованием панели анти-HLA — А, В, С сыровороток Кировского НИИ гематологии и переливания крови и объединения «Интертрансплант», соответствующих международным сыровороточным стандартам. Контрольную группу составили 120 здоровых лиц той же популяционной выборки. Статистическая обработка выполнена с помощью критериев относительного риска (RR) по Woolf, χ^2 с Yates' коррекцией на непрерывность популяции. Значение «Р» корректировалось на число типированных антигенов HLA (Р.).

Общее количество Т-лимфоцитов периферической крови определяли в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) [7]; содержание Т-супрессоров и Т-хелперов — в реакции теофиллинзависимого Е-РОК [8]; ЛПЧ*-реактивные клоны Т-лимфоцитов — в реакции стимуляции Е-РОК

*ЛПЧ — липопротейн печени человека, рассматривается как условно печеночно-специфический антиген.

[6] с препаратом ЛПЧ; уровень иммуноглобулинов классов М, G, А — по Манчине. Интенсивность цитолиза гепатоцитов оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) сыворотки крови.

Для оценки восприимчивости к гепатиту В проанализированы результаты HLA-типирования в общей группе больных по сравнению с данными здоровых. Установлено, что распределение большинства антигенов HLA в обеих группах практически одинаково. Достоверные отличия обнаружены только для антигена HLA-B18 (у 8,3% здоровых, у 22,2% больных, $P < 0,001$). В отношении HLA-B8 и Bw35 различия недостоверны. Интересно отметить, что HLA-B18 и HLA-Bw35 относятся к одной группе перекрестно реагирующих антигенов и, по мнению некоторых авторов [10], имеют общую детерминанту «у». Существует также представление о наличии различных субтипов и конформационных вариантов у некоторых антигенов HLA, в том числе и у HLA-Bw35 [9]. В связи с этим повышение частоты HLA-Bw35 у больных нельзя считать случайным, хотя результаты недостоверны. Таким образом, повышенная предрасположенность к гепатиту В генетически детерминирована и ассоциирована с антигеном HLA-B18 и, вероятно, с некоторыми конформационными вариантами HLA-Bw35.

При анализе частоты распределения антигенов HLA у больных острым гепатитом В определены аналогичные, но более слабые ассоциации с HLA-B18 ($RR = 2,7$; $P < 0,01$; $P_c > 0,05$).

При раздельной оценке HLA-параметров у больных острым гепатитом установлено закономерное изменение частоты выявления некоторых HLA-антигенов в зависимости от тяжести течения болезни. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частота распределения антигенов HLA у больных острым гепатитом В в зависимости от тяжести течения

Группы обследованных	n	Частота распределения антигенов HLA (%)			
		B7	B8	A2	A3
Больные					
субклинической формой	37	40,5	10,6	49,2	26,2
легкой формой	97	24,5	19,1	31,2	41,5
среднетяжелой формой	104	21,5	16,3	59,8	15,0
тяжелой формой	23	8,7	56,5	59,6	17,4
Всего	261	28,8	20,3	49,0	26,1
Здоровые	120	26,7	15,0	46,2	25,0

Из табл. 1 видно, что частота распределения антигенов HLA-A2, A3, B7, B8 в сводной группе больных острым гепатитом В практически не отличается от таковой в группе здоровых, однако при раздельном анализе в зависимости от тяжести течения гепатита выявлены закономерные особенности. Так, частота выявления HLA-B7, максимальная у больных с острой субклинической формой (40,5%), постепенно снижается при легкой и среднетяжелой формах, достигая 8,7% у больных с тяжелым течением. Вероятность субклинического течения острого гепатита В у лиц с фенотипом HLA-B7 в 7,2 раза выше, чем тяжелом ($RR = 7,2$; $P < 0,0025$; $P_c > 0,05$). Напротив, частота обнаружения HLA-B8 минимальна в группе больных с субклиническим течением и максимальна при тяжелой форме. Риск формирования тяжелого течения у больных с фенотипом HLA-B8 по сравнению с субклиническим составляет 10,7 ($RR = 10,7$; $P < 0,0005$; $P_c < 0,025$).

Менее закономерные изменения отмечены для антигенов HLA-A2 и A3, при этом риск формирования тяжелого течения у больных с HLA-A2 по сравнению с легким равен 4,9 ($P < 0,0025$; $P_c > 0,05$). В то же время фенотип HLA-A3 выявляется чаще при легком течении гепатита ($RR = 3,6$; $P > 0,05$).

Гены HLA-A3 и B7 находятся в неравновесном сцеплении и часто передаются от родителей детям единым гаплотипом, поэтому изменение частоты HLA-A3 может быть вторичным по отношению к HLA-B7. Представленные материалы свидетельствуют о том, что тяжесть течения HB-инфекции в значительной мере генетически детерминирована.

Сочетанный анализ некоторых иммунологических показателей в зависимости от фенотипа HLA больных позволяет приблизиться к пониманию механизмов

иммунорегулирующего действия некоторых HLA-генов. Соответствующие материалы приведены в табл. 2. У больных с фенотипом HLA-B8, ассоциированным с тяжелым течением гепатита В, существенно меньше общее число Т-лимфоцитов и Т-супрессоров и, наоборот, выше содержание Т-хелперов, IgG и частота обнаружения сенсибилизации Т-клеток к ЛПЧ по сравнению с больными без этого генетического маркера. Обнаруженные нарушения иммунорегуляции у больных с фенотипом HLA-B8 соответствуют гипосупрессорному иммунодефициту по Т-системе, активации гуморального звена иммунитета, а в ряде случаев и аутоиммунных механизмов. Именно такие нарушения иммунореактивности приводят к более интенсивному иммунному киллингу инфицированных вирусом В гепатоцитов. Клиническим эквивалентом этого является преимущественно тяжелое и фульминантное течение гепатита В с быстрой сероконверсией у представителей HLA-B8.

Таблица 2

Особенности иммунореактивности у больных гепатитом В в зависимости от фенотипа HLA

Показатели	Фенотип HLA-B8			Фенотип HLA-B7		
	+	—	p	+	—	p
Т-лимфоциты	57,4±1,3	58,0±0,7	>0,05	59,6±1,2	57,3±0,7	>0,05
	792,1±4,5	903,6±0,9	<0,0001	890,2±9,5	869,8±2,5	>0,05
Т-хелперы	47,4±1,4	35,3±0,9	<0,0001	39,0±1,8	38,0±1,0	>0,05
	664,5±5,1	556,6±3,4	<0,0001	585,3±1,1	582,1±2,9	>0,05
Т-супрессоры	10,3±0,9	22,5±0,8	<0,0001	20,5±1,5	19,2±0,8	>0,05
	130,1±6,2	350,4±3,2	<0,0001	305,4±5,2	294,1±3,6	<0,1
HB Ag-реактивные клоны, %	29,3±5,3	27,5±2,9	>0,05	31,6±5,3	26,9±2,8	>0,05
ЛПЧ-реактивные клоны, %	41,4±5,7	20,1±2,6	<0,001	15,8±4,2	28,1±2,9	<0,02
IgG, мкмоль/л	225,0±0,2	120,6±0,4	<0,0001	151,9±0,6	136,9±0,2	<0,0001
АЛТ, ммоль/(ч · л)	4,8±0,3	3,1±0,1	<0,0001	2,8±0,1	3,5±0,1	<0,001

1. Знаком «+» обозначена ситуация, когда в фенотипе больного присутствует данный антиген HLA, «—» — альтернативная ситуация при отсутствии в фенотипе больного этого антигена HLA.
2. В числителе дана относительная величина в %, в знаменателе — абсолютное содержание (10^6 /л) клеток.

Присутствие в фенотипе больных HLA-B7 обуславливает значительное увеличение общего количества Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, умеренное повышение концентрации сывороточных IgG и снижение частоты обнаружения ЛПЧ-реактивных клонов Т-лимфоцитов. Подобные нарушения иммунореактивности больных с HLA-B7 затрагивают в основном Т-клеточное звено, характеризуются слабой интенсивностью цитолиза гепатоцитов и преимущественно субклиническим течением, что при сохранности иммунного ответа по гуморальному типу приводит к формированию протективного иммунитета и выздоровлению, наблюдаемому у большинства больных с фенотипом HLA-B7.

Для объяснения повышенной предрасположенности к некоторым заболеваниям у лиц с определенным фенотипом HLA существует несколько гипотез. С нашей точки зрения, наиболее удачно повышенную восприимчивость к HB-инфекции у лиц с фенотипом HLA-B18 объясняет рецепторная теория [12]. Суть ее в том, что болезнетворный агент (в данном случае вирус В) взаимодействует непосредственно с определенными HLA-детерминантами на поверхности иммуокомпетентных клеток. В литературе имеются сообщения о том, что именно антигены HLA I класса (антигены локусов HLA-A, В, С) являются аппаратом первичного распознавания чужеродных субстанций и в первую очередь вирусов [5, 11]. Можно считать, что антигенные детерминанты HLA-B18 и некоторых конформационных вариантов HLA-Bw35 обладают повышенным средством к вирусу В.

В пределах системы H-2 мышей (аналог HLA системы) в последние годы показано существование генов иммунного ответа (Iг-гены), контролирующих характер и силу иммунного ответа на различные аллоантигены. Многочисленные резуль-

таты исследований у человека также свидетельствуют, хотя и косвенным образом, в пользу существования таких генов в пределах системы HLA или тесно сцепленных с ней. Вероятно, именно от функционирования Ig-генов зависит тяжесть течения гепатита В. Из литературы известно, что ген HLA-B8 (или гаплотип HLA-A1, B8, DRw3) определяет сильный иммунный ответ преимущественно по гуморальному типу на многие ауто- и аллоантигены, в том числе и на вирусы [1, 4]. В то же время ген HLA-B7 связан с иммунодефицитным состоянием [5], обуславливает сниженный иммунный ответ по клеточному типу на некоторые вирусы [3] и, возможно, тесно сцеплен с геном, регулирующим активность супрессоров [1]. Полученные нами результаты в отношении вируса В согласуются с данными литературы и подтверждают первостепенное значение генов HLA в регуляции иммунного ответа на вирус В, формировании тяжелого или, наоборот, субклинического течения HB-инфекции.

Представленные материалы позволяют сделать вывод о повышенной восприимчивости к гепатиту В лиц с фенотипом HLA-B18. Больные с фенотипом HLA-B8 составляют группу риска в отношении тяжелого и особо тяжелого течения, в то время как у больных с фенотипом HLA-B7 чаще формируется субклиническое течение. Выявленные HLA-ассоциации с HB-инфекцией важно учитывать при отборе первоочередных контингентов для вакцинации против гепатита В из числа лиц с наиболее высоким риском заражения (сотрудники отделений гемодиализа, инфекционных, хирургических, реанимационных отделений, лабораторий и др.), профессиональном отборе кадров для работы в подобных условиях, а также при прогнозировании тяжести течения острого гепатита В при первичной диагностике заболевания с целью раннего начала дифференцированной превентивной терапии тяжелых и комагенных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л. П. // Иммунология.— 1985.— № 3.— С. 10—16.— 2. Воробьев Е. И., Петров Р. В., Покровский В. И. и др. // Там же.— 1985.— № 5.— С. 5—7.— 3. Заречная Ю. М. // Клиническая иммуногенетика.— М., Медицина, 1983.— 4. Логинов А. С. и др. // Тер. арх.— 1981.— № 6.— С. 110—113.— 5. Петров Р. В. // Иммунология.— М., Медицина, 1982.— 6. Felsberg P. et al. // J. Immunol.— 1977.— Vol. 118.— P. 62—66.— 7. Jondal M. et al. // J. exp. Med.— 1972.— Vol. 136.— P. 207—215.— 8. Limatibul S. et al. // Clin. exper. Immunol.— 1978.— Vol. 33.— P. 503—513.— 9. Majsky A. et al. // Vnitř. Lek.— 1984.— Vol. 30.— P. 497—501.— 10. Schwartz B. et al. // Hum. Immunol.— 1980.— Vol. 1.— P. 37—54.— 11. Svejgaard A. et al. // Lancet.— 1976.— Vol. 2.— P. 547—549.— 12. Svejgaard A. et al. // Tissue Typing Laboratory — UCLA.— California, 1980.— 13. Terasaki P. et al. // In: Manual of Tissue Typing Techniques.— Bethesda.— 1970.

Поступила 28.05.86.

УДК 616.36—002.14—078.74:612.112.31

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ФИБРОНЕКТИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А И В

Л. Ч. Самерханова, О. М. Волощук

Кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. Д. Ш. Еналеева) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова, лаборатория иммуноферментных систем (зав.— ст. н. с. Т. М. Шелепова) Центрального научно-исследовательского института вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва; лаборатория иммунохимии (зав.— докт. биол. наук Г. А. Ермолин) Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии ВКНЦ АМН СССР, Москва

В настоящее время внимание исследователей привлекает белок фибронектин, присутствующий во всех органах, тканях и биологических жидкостях человека, выполняющий адгезивные и опсонические функции. Фибронектин самым тесным образом связан с печенью: во-первых, клетки печени — гепатоциты — являются основным местом синтеза фибронектина крови; во-вторых, в результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований выявлена прямая функциональная взаимосвязь между уровнем фибронектина и поглотительной способностью РЭС, в частности взаимосвязь с функцией купферовских эндотелиальных клеток [3, 4, 6, 7, 10].