

## ИММУНОГЕНЕЗ ГЕПАТИТА В ОСТРОГО ЦИКЛИЧЕСКОГО И ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ

В. С. Шмелева, Е. Б. Малышева, А. В. Фролов

Кафедра инфекционных болезней (зав.—доц. О. В. Корочкина) Горьковского медицинского института имени С. М. Кирова

Многолетний опыт изучения особенностей течения вирусных гепатитов у 5033 обследованных больных позволил выделить наряду с типичным циклическим острым гепатитом варианты затяжного течения. Как показал наш опыт, затяжное течение иногда формируется на высоте желтухи и цитолитического синдрома, отличается повторными обострениями, протекает с высокой активностью, а порой оно выявляется уже после исчезновения желтухи, характеризуется остаточной гепатомегалией и умеренной гипертрансаминаземией [2]. Соответственно были выделены затяжной активный и затяжной персистирующий гепатиты. Частота этих двух вариантов в структуре гепатита с затяжным течением составляет 30% и 70%.

Затяжное течение острого вирусного гепатита формируется у 9,3% больных, достоверно чаще (у 28,2%) при гепатите В (при гепатите А — у 5,2%) и является одной из основных причин хронизации процесса. Согласно результатам диспансерного наблюдения, после острого вирусного гепатита с циклическим течением у большинства реконвалесцентов наступает выздоровление. Хронический персистирующий гепатит был зарегистрирован только у 44 (2%) из 2187 больных. Из числа больных гепатитом с затяжным течением полное выздоровление было отмечено только у 16,7% пациентов. У большинства больных (83,2%) сформировался хронический гепатит, в том числе у 27 (17%) — хронический активный гепатит и у 130 (81,8%) — хронический персистирующий гепатит. У 2 (1,3%) больных с затяжным течением острого вирусного гепатита был выявлен постгепатитный цирроз печени. Высокий риск хронизации процесса у больных с затяжным течением требует более детального изучения данного варианта гепатита В, причин его формирования у части больных с острой формой заболевания.

С учетом первостепенного значения иммунологических механизмов в патогенезе HBV-инфекции представляется важным сравнительное изучение иммуногенеза гепатита В острого циклического и затяжного течений.

Целью настоящей работы являлась оценка иммунного статуса у больных с затяжным активным и затяжным персистирующим гепатитом по сравнению с больными гепатитом В острого циклического течения и со здоровыми.

Сравнительные иммунологические исследования выполнены у 61 больного с затяжным гепатитом В (у 26 больных был затяжной активный гепатит, у 35 — затяжной персистирующий) и у 134 больных с острым циклическим течением. Контрольную группу составили 50 здоровых лиц. У всех больных проводили индикацию HBsAg (РОПГА, ИФА), антител к HBsAg. Учитывали общее количество Т-лимфоцитов (абсолютное и относительное), содержание теофиллинзависимых Т-хелперов и Т-супрессоров; определяли частоту выявления HBsAg-реактивных и ЛПЧ\*-реактивных клонов Т-лимфоцитов с учетом ведущего значения клеточных реакций на HBsAg и/или антигены гепатоцитов в повреждении клеток печени при остром и хроническом гепатите В [3]. При этом наличие сенсibilизации иммуноцитов к липопротеиду печени человека рассматривали как проявление аутоиммунных процессов.

Генетические факторы, участвующие в регуляции иммунного ответа, изучали на основе иммуногенетического скрининга — типирования антигенов системы HLA [4].

Иммунологические показатели у больных с острым циклическим гепатитом В различной тяжести представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, налицо определенная зависимость общего содержания Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов с супрессорной функцией от степени тяжести острого гепатита. Снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов регистрируется при всех формах. По мере нарастания тяжести болезни эти изменения становятся более значимыми. Абсолютное содержание Т-супрессоров повышено при легкой форме ( $P < 0,001$ ), не изменено по сравнению с контролем при среднетяжелом ( $P > 0,05$ ) и снижено при тяжелом течении ( $P < 0,0001$ ). Соотношение числа Т-хелперов и Т-супрессоров (Тх/Тс) в разгаре острого гепатита В достоверно не отличалось от нормы, являясь наиболее высоким при тяжелой форме. Частота выявления HBsAg-реактивных и ЛПЧ\*-реактивных клонов Т-лимфоцитов бы-

\* ЛПЧ — липопротеид печени человека, рассматривается как условный печеночно-специфический антиген.

Иммунологические показатели у больных гепатитом В острого течения

Показатели	Формы гепатита			Здоровые (n=50)
	легкая (n=50)	среднетяжелая (n=65)	тяжелая (n=19)	
Т-лимфоциты, общее содержание	63,1±1,4 1064,3±13,9	59,4±1,3 928,8±6,9	61,9±2,3 711,5±15,5	60,8±2,7 1210,1±23,1
Т-хелперы	39,9±2,3 681,6±10,2	40,0±1,9 630,3±8,4	47,2±3,6 551,8±8,2	42,3±5,4 654,9±17,3
Т-супрессоры	22,5±1,8 385,4±8,5	19,8±1,5 316,1±8,6	12,8±2,9 149,6±11,2	17,3±1,6 324,6±19,1
Тх/Тс	2,2±0,6	2,7±0,9	4,9±1,2	2,8±0,5
HBsAg-реактивные клоны				
Т-лимфоцитов, %	18,0±5,4	26,3±5,6	29,2±9,3	не выявляется
ЛПЧ-реактивные клоны				
Т-лимфоцитов, %	15,4±4,4	20,0±5,8	68,4±10,0	не выявляется

Примечание. В числителе — относительное количество (в %), в знаменателе — абсолютное количество ( $\cdot 10^6/\text{л}$ ).

ла примерно одинаковой при легкой и среднетяжелой формах, в то время как при тяжелой форме частота сенсибилизации к аутоантигенам заметно повышалась.

Исходя из результатов анализа особенностей иммунореактивности больных с различной тяжестью острого гепатита В, можно согласиться с мнением А. Ф. Блогера и соавт. [1], согласно которому между легкой и среднетяжелой формами, с одной стороны, и тяжелой — с другой, существуют качественные различия. В целом иммунный ответ у больных с легкой и среднетяжелой формами может быть охарактеризован как адекватный, приводящий в большинстве случаев к эффективному освобождению от вируса, формированию протективного иммунитета и выздоровлению. Он может рассматриваться как типовая, стандартная реакция иммунной системы на вирусные антигены. При тяжелом течении особенности иммунореактивности свидетельствуют о неадекватно высоком иммунном ответе с элементами аутоагрессии.

Анализ иммуногенетических особенностей у больных острым гепатитом В показал практически равнозначное участие разных HLA-генотипов в иммуногенезе острого циклического гепатита В (отмечалась лишь тенденция к преобладающей частоте лиц с фенотипом HLA-B18 в общей группе больных острым гепатитом В по сравнению со здоровыми). В то же время раздельный анализ в группах больных с различной тяжестью гепатита выявил значимость генотипа HLA-B8 в формировании повышенного риска развития тяжелого течения.

Иммунологические показатели у больных с разными вариантами затяжного течения гепатита В представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при затяжном течении гепатита В, как и при острым, имеет место достоверное снижение общего коли-

чества Т-лимфоцитов в абсолютном и относительном выражении ( $P < 0,001$ ), причем при затяжном активном гепатите более значительно, чем при затяжном персистирующем.

Таблица 2

Иммунологические показатели у больных гепатитом В затяжного течения

Показатели	Варианты затяжного течения гепатита	
	персистирующий (n=35)	активный (n=26)
Т-лимфоциты, общее содержание	56,1±2,9 979,3±58,2	45,3±4,3 707,8±120,1
Т-хелперы	33,4±2,6 594,5±48,4	34,2±1,9 507,6±87,4
Т-супрессоры	23,9±2,0 422,9±36,3	11,1±2,9 200,2±50,5
Тх/Тс	1,7±0,3	5,4±1,5
HBsAg-реактивные клоны		
Т-лимфоцитов, %	20,7±4,3	28,9±4,5
ЛПЧ-реактивные клоны		
Т-лимфоцитов, %	6,9±2,2	47,4±8,3

Примечание. Условные обозначения те же, что и в табл. 1.

У больных затяжным активным гепатитом регистрировалось достоверное снижение абсолютного и относительного количества Т-супрессоров, повышение соотношения числа Тх/Тс по сравнению с данными здоровых и больных острым гепатитом В легкого и среднетяжелого течений ( $P < 0,01$ ). Вместе с тем эти показатели существенно не отличались при затяжном активном гепатите и тяжелом течении острого гепатита В

( $P > 0,05$ ). При затяжном активном гепатите повышалась и частота регистрации ЛПЧ-реактивных клонов Т-лимфоцитов, однако менее значительно, чем при тяжелой форме (соответственно 47,4% и 68,4%).

В отличие от тяжелой формы острого гепатита при затяжном активном гепатите существенно понижено относительно количество общих Т-лимфоцитов ( $P < 0,01$ ) и Т-лимфоцитов с хелперной активностью ( $P < 0,05$ ). Важно отметить, что в группе больных с затяжным активным гепатитом, как при тяжелой форме острого гепатита В, была достоверно повышена частота лиц с фенотипом HLA-B8.

При затяжном персистирующем гепатите в отличие от затяжного активного течения заболевания выявлены повышение абсолютного и относительного количества Т-супрессоров ( $P < 0,01$ ) и снижение соотношения числа Тх/Тс до 1,7. В целом показатели клеточной иммунореактивности у больных с затяжным течением заболевания были близки к таковым у больных с легкой и среднетяжелой формами острого гепатита. Как при первом, так и втором вариантах течения существенно снижено относительное количество Т-хелперов ( $P < 0,05$ ). У больных с затяжным персистирующим гепатитом также была выявлена тенденция к повышению частоты лиц с фенотипом HLA-B18. Эти данные важно учитывать при разработке программы дифференцированной иммуноткорректирующей терапии.

#### ВЫВОДЫ

1. При легкой и среднетяжелой формах острого гепатита В обнаружен адекватный иммунный ответ на вирус гепатита В. Формирование данных вариантов болезни не зависит от генетической принадлежности (по системе HLA) заболевших. Иммунореактивность больных с легким и среднетяжелым течением острого гепатита В может рассматриваться как типовая реакция иммунной системы на вирусные антигены.

2. У больных острым гепатитом В тяжелого течения отмечена высокая иммунореактивность с элементами аутоагрессии. Эта форма достоверно чаще регистрируется у лиц с фенотипом HLA-B8.

3. При затяжном течении в отличие от острого циклического выявлено более существенное снижение общего содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, то есть проявления Т-иммунодефицита выражены в большей степени. Дефицит Т-хелперов может служить одной из причин формирования затяжного течения. Иммунологические сдвиги, регистрируемые при циклическом течении болезни, транзиторны и исчезают в периоде реконвалесценции, в то время как при затяжном гепатите персистируют длительное время.

4. Установлены различия в иммуногенезе разных вариантов затяжного течения. При затяжном активном гепатите отмечены снижение содержания Т-супрессоров, повышение соотношения числа Тх/Тс, увеличение частоты аутоиммунных процессов, тенденция к росту заболеваемости у лиц с фенотипом HLA-B8 (определенная аналогия с иммуногенезом тяжелых форм острого гепатита В). При затяжном персистирующем гепатите содержание Т-супрессоров повышено, соотношение числа Тх/Тс снижено, частота аутоиммунных проявлений значительно меньше, прослеживается тенденция к повышению заболеваемости лиц с фенотипом HLA-B18.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блюгер А. Ф., Векслер Х. М., Осна Н. А. и др. // ЖМЭИ. — 1985. — № 8. — С. 57—58.
2. Шмелева В. С. // Вирусный гепатит с затяжным течением. — Автореф. докт. дисс. — Горький, 1975.
3. Hollinger F. B., Melnik J. L., Robinson W. S. // Viral hepatitis. — N-Y., 1985.
4. Terasaki P. // In: Manual of tissue typing techniques. — Bethesda, 1970. — P. 42—45.

Поступила 09.12.88.

УДК 576.8 : 616.981.31 (282.247.41)

## О ПЕРВЫХ СЛУЧАЯХ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПАРАГЕМОЛИТИЧЕСКИМИ ВИБРИОНАМИ В ПРЕСНОВОДНОМ РЕГИОНЕ

А. В. Бойко, Н. П. Погорелова, Ю. Ю. Черникова, Т. М. Жигарева

Астраханский филиал Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии  
(директор — канд. мед. наук В. С. Буркин) МЗ СССР

В последние 10—15 лет во многих странах Азии, Европы, Южной и Северной Америки и в Австралии регистрируются кишечные инфекции, вызываемые паразитическими вибрионами. Частота выделения этого возбудителя от больных варьирует от

1,5 до 15% [2]. Для Японии паразитические вибрионы превратились в национальную проблему. В подавляющем большинстве случаев доказано, что заболевания, спровоцированные паразитическими вибрионами, связаны с влиянием морской воды и