

# Иммунологические особенности острого вирусного гепатита В в зависимости от исходов инфекционного процесса

Чуйкова К.И., Евстигнеева И.С., Уразова О.И.

## Immunologic peculiarities of acute viral hepatitis B in dependence on infectious process outcomes

*Chouikova K.I., Evstigneyeva I.S., Ourazova O.I.*

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Чуйкова К.И., Евстигнеева И.С., Уразова О.И.

Целью исследования явилось изучение иммунологических особенностей острого вирусного гепатита В (ОВГВ) в зависимости от исходов инфекционного процесса. Для оценки иммунного статуса было обследовано 55 больных (23 мужчины и 32 женщины) ОВГВ в возрасте от 18 до 50 лет. Больные наблюдались с момента поступления в стационар (1-я нед желтухи) и до периода поздней реконвалесценции (6–8 мес после выписки). У них исследовали количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>-несущих лимфоцитов и содержание в сыворотке крови цитокинов: IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF $\alpha$ . Проявлено, что иммунологические показатели у пациентов с ОВГВ имеют разнонаправленные изменения и зависят от исходов заболевания (элиминация или сохранение вируса гепатита В).

**Ключевые слова:** острый вирусный гепатит В, лимфоциты, цитокины.

The aim of this work was the investigation of immunologic peculiarities of acute viral hepatitis B (AHBV) in dependence on infection process outcomes. To assess immune status, we examined 55 patients with AHBV (men and women) aged from 18 up to 50 years. Patients were observed from the moment of the admission to the hospital (1-st week jaundice) and up to the period of late reconvalescence (6–8 months after the discharge). The number of blood serum CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> and CD22<sup>+</sup>-carrying lymphocytes and blood serum cytokines: IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$  were investigated. The results of the investigations showed, that immunologic findings in AHBV patients had different changes and depend on the disease outcomes (elimination or preservation of hepatitis B virus).

**Key words:** acute viral hepatitis B, lymphocytes, cytokines.

УДК 616.36-002.1-037:612.017.1

### Введение

Проблема вирусного гепатита является чрезвычайно актуальной в связи с широкой распространенностью этого заболевания. По данным ВОЗ, каждый год более 50 млн человек заражаются вирусным гепатитом. Это, по крайней мере, в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. Сегодня в мире насчитывается около 350 млн носителей вируса гепатита В [2]. Течение HBV-инфекции варьирует от самоизлечивающегося заболевания до персистирующей инфекции, приводящей у части больных к тяжелым поражениям печени. До сих пор не ясно, чем определяется исход заболевания: массивностью вирусной инвазии, характером специфического иммунного ответа, генотипом вируса, генетическим «дрейфом» поверхностных иммунодоминантных эпитопов вируса, позволяющих ему отчасти избежать иммун-

ного надзора хозяина, набором экспрессируемых HLA-антигенов или другими, еще не известными факторами.

В настоящее время изучены различные аспекты иммунного ответа организма при HBV-инфекции. HBV индуцирует сильные гуморальный и клеточный иммунные ответы [3]. Хотя ответ HBV-специфических эффекторных В- и Т-клеток может обуславливать элиминацию вируса, тем не менее у части индивидуумов он не способен воспрепятствовать переходу HBV-инфекции в хроническую форму [4, 6].

Несомненно, исход заболевания в значительной степени зависит от состояния иммунной системы пациента, направленности и выраженности иммунного ответа. Исследования последних лет показали, что клеточное звено иммунной системы, в частности Т-хелперы, играет ключевую роль в индукции эффективного противовирусного иммунитета [3, 7, 8]. В литературе встречаются лишь единичные работы, посвя-

щенные иммунологии и иммунопатологии острого вирусного гепатита В в связи с исходами болезни.

Целью работы явилось изучение иммунологических особенностей острого вирусного гепатита В (ОВГВ) в зависимости от исходов инфекционного процесса.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 55 больных (23 мужчины и 32 женщины) с ОВГВ в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст составил  $(32,3 \pm 13,5)$  года. Пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении городской больницы №3 (г. Томск). Больные наблюдались с момента поступления в стационар (1-я нед желтухи) и до периода поздней реконвалесценции (6–8 мес после выписки). Все пациенты (общая группа) были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа (49 человек (89,1%)) – больные ОВГВ с последующей элиминацией вируса (при обследовании через 6–8 мес после выписки из стационара) и 2-я подгруппа (6 человек (10,9%)) – больные ОВГВ с последующим сохранением вируса. У пациентов 2-й группы через 6–8 мес после острого периода гепатита В сохранялись признаки репликации вируса, о чем свидетельствовало наличие в крови ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Диагноз основывался на данных эпидемиологического анамнеза, который включал сбор сведений о возможных источниках и путях заражения за промежуток времени, равный максимальному сроку инкубационного периода для парентеральных вирусных гепатитов (в анамнезе были оперативные вмешательства, переливание крови и ее компонентов, лечение и удаление зубов, сексуальные, внутрисемейные контакты с больными вирусным гепатитом В, контакты с кровью пациентов у медицинских работников). При сборе анамнеза ОВГВ фиксировали начало заболевания, тип и длительность преджелтушного периода, характер лечения в преджелтушный период. Клинический осмотр проводили с динамической ежедневной оценкой основных клинических симптомов и углубленным осмотром по системам и органам (выявление синдромов гепато- и спленомегалии, холестаза). Диагноз верифицировали при выявлении в крови серологических маркеров HBV-инфекции (HBsAg, антитела классов

M, G к HBsAg и HBeAg) с помощью ИФА; ДНК HBV – методом ПЦР.

Определение содержания в крови CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD22-несущих лимфоцитов проводили иммуноцитохимическим методом с использованием реагентов фирмы «Dako» (Дания). Уровень цитокинов в сыворотке крови устанавливали при помощи наборов для ИФА в соответствии с рекомендациями изготовителей наборов. Использовались следующие наборы: для определения интерферона- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) и интерлейкина-4 (IL-4) («Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург); для определения IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) («Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Ни один из больных, вошедших в группы обследования, не имел хронических заболеваний, оказывающих существенное влияние на течение вирусного гепатита В (исключались другие вирусные гепатиты (A, C, D, E), описторхоз, неинфекционные заболевания печени, обострение хронических воспалительных процессов, аутоиммунные заболевания, эндокринные заболевания), а также не употреблял наркотиков и не злоупотреблял алкоголем.

Контрольную группу составили 46 здоровых доноров (26 мужчин и 20 женщин) сопоставимого возраста.

## Результаты и обсуждение

При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациентов с ОВГВ (общая группа) в разгар заболевания было выявлено статистически значимое (по сравнению с контрольной группой) снижение относительного количества CD3<sup>+</sup> ( $p < 0,5$ ), CD8<sup>+</sup> ( $p < 0,01$ ) (табл. 1), а также абсолютного и относительного числа CD22-экспрессирующих лимфоцитов ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно).

Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных с ОВГВ с последующей элиминацией вируса (1-я подгруппа) и с ОВГВ с последующим сохранением вируса (2-я подгруппа) в разгар заболевания в целом не отличались от показателей общей группы больных с ОВГВ. Так, результаты исследования показали, что у пациентов обеих исследуемых подгрупп имело место статистически значимое (по сравнению с контролем) снижение абсолютного и относительного числа CD22-несущих лимфоцитов (табл. 1).

Таблица 1

Иммунологические показатели у больных острым вирусным гепатитом В в разгар заболевания ( $X \pm m$ )

Иммунологические показатели	Больные ОВГВ			Здоровые доноры	<i>p</i>			
	Общая группа	1-я подгруппа	2-я подгруппа		1–4	2–4	3–4	2–3
	1	2	3	4	1–4	2–4	3–4	2–3

Субпопуляционный состав лимфоцитов	CD3 <sup>+</sup> , %	51,65 ± 1,63	48,00 ± 2,65	45,33 ± 4,45	54,93 ± 1,30	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	CD3 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	1,15 ± 0,08	1,05 ± 0,10	0,98 ± 0,20	1,22 ± 0,04	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
	CD4 <sup>+</sup> , %	22,04 ± 1,19	19,16 ± 1,40	20,83 ± 3,37	21,55 ± 1,07	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	CD4 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,48 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,42 ± 0,06	0,47 ± 0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	CD8 <sup>+</sup> , %	17,73 ± 0,97	16,58 ± 1,80	17,50 ± 3,43	21,02 ± 0,96	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	CD8 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,40 ± 0,03	0,41 ± 0,05	0,34 ± 0,04	0,47 ± 0,01	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
	CD16 <sup>+</sup> , %	9,15 ± 0,72	7,95 ± 0,78	8,50 ± 2,38	11,18 ± 1,22	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	CD16 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,21 ± 0,02	0,19 ± 0,03	0,19 ± 0,06	0,26 ± 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Цитокины, пг/мл	CD22 <sup>+</sup> , %	8,58 ± 0,52	9,26 ± 0,88	7,50 ± 0,61	15,45 ± 0,92	< 0,001	< 0,001	< 0,004	< 0,05
	CD22 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,20 ± 0,02	0,25 ± 0,04	0,15 ± 0,03	0,36 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	INFα	12,48 ± 2,53	13,92 ± 4,30	9,93 ± 1,78	8,09 ± 1,36	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	INFγ	79,91 ± 9,19	69,08 ± 10,51	132,50 ± 15,50	19,80 ± 3,57	< 0,001	< 0,001	< 0,05	> 0,05
	IL-1β	147,06 ± 50,53	137,46 ± 44,59	80,09 ± 22,24	29,14 ± 1,45	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,05
	IL-4	50,11 ± 5,10	69,85 ± 33,85	0	34,60 ± 6,99	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
TNFα	27,18 ± 8,74	37,81 ± 12,95	4,56 ± 2,29	1,54 ± 0,41	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	

Примечание. *p* – уровень статистической значимости различий между показателями: 1–4 – у больных ОБГВ и у здоровых доноров; 2–4 – у больных ОБГВ с последующей элиминацией вируса и у здоровых доноров; 3–4 – у больных ОБГВ с последующим сохранением вируса и у здоровых доноров; 2–3 – у больных ОБГВ с последующей элиминацией вируса и у больных ОБГВ с последующим сохранением вируса.

Кроме того, у пациентов с последующим сохранением вируса обнаруживалось уменьшение в крови абсолютного содержания CD3<sup>+</sup>-клеток (*p* < 0,05) и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов (*p* < 0,05) по сравнению с контрольной группой.

При сравнении показателей субпопуляционного состава лимфоцитов в период разгара заболевания у больных ОБГВ 1-й и 2-й подгрупп оказалось, что у пациентов с последующим сохранением вируса отмечалось более выраженное снижение абсолютного количества CD8<sup>+</sup>- и относительного и абсолютного содержания CD22<sup>+</sup>-лимфоцитов (*p* < 0,05), чем у больных с элиминацией вируса.

Исследование содержания цитокинов в крови у всех больных с ОБГВ в разгар болезни также позволило установить значительные его изменения. В частности, отмечалось достоверное увеличение в сыворотке крови концентрации INFγ (в 4 раза, *p* < 0,001), IL-1β (в 5 раз, *p* < 0,01) и TNFα (в среднем в 17 раз, *p* < 0,001) по сравнению с нормой (табл. 1).

Известно, что в иммунопатогенезе острой саморазрешающейся HBV-инфекции доминирует Th1-путь иммунного ответа, направленный на выработку цитотоксических лимфоцитов, в то время как при хронизации процесса иммунный баланс смещается в сторону Th2-ответа [5]. Зарегистрированное у больных ОБГВ в период разгара болезни низкое содержание в крови зрелых Т-лимфоцитов, цитотоксических клеток и В-лимфоцитов свидетельствует об угнетении как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Однако при разделении больных ОБГВ на группы в зависимости от исходов инфекционного процесса было установлено, что изменения абсолютного количества CD3<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов касались ис-

ключительно пациентов с последующим сохранением вируса, при этом у больных с дальнейшей элиминацией вируса данные параметры оставались в пределах нормы, что, по-видимому, и обуславливало «очищение» организма от патогена.

При сопоставлении показателей цитокинового профиля крови у больных ОБГВ с последующей элиминацией вируса (1-я группа) и с последующим сохранением вируса (2-я группа) с нормой в разгар заболевания выявлялись равноценные изменения, не проявляющие статистически достоверных различий. В частности, у обследованных пациентов обеих групп отмечалось достоверное увеличение по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров концентрации в периферической крови INFγ, IL-1β и TNFα. Особенно обращало на себя внимание полное отсутствие (нулевые значения) IL-4 в сыворотке крови у больных с последующим сохранением вируса в разгар заболевания. При этом содержание INF-α у больных с элиминацией и сохранением вируса в описываемый период заболевания не изменялось по сравнению с нормой.

Очевидно, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов у больных ОБГВ на фоне установленного клеточного дефицита можно рассматривать как универсальную компенсаторную реакцию иммунной системы, направленную на поддержание Т-клеточного иммунитета, но, вероятно, более эффективную у пациентов с последующей элиминацией вируса.

В период поздней реконвалесценции (через 6–8 мес после выписки из стационара) количественный анализ субпопуляций лимфоцитов проводился отдельно в сравнивае-

мых группах. В этот период у пациентов 1-й подгруппы регистрировалось статистически значимое увеличение процентного содержания в крови CD3<sup>+</sup>-клеток (p < 0,05) и CD4<sup>+</sup>-экспрессирующих лимфоцитов (p < 0,01) по сравнению с контролем (табл. 2). Во 2-й подгруппе (с сохранением вируса) относительное содержание CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов (p < 0,05), относительное (p < 0,001) и абсолютное (p < 0,05) количество CD8<sup>+</sup>- и CD22<sup>+</sup>-лимфоцитов было, напротив, ниже нормы.

При сопоставлении параметров субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов 1-й и 2-й подгрупп было выявлено, что у реконвалесцентов ОВГВ с полной элиминацией вируса показатели были достоверно выше, чем у реконвалесцентов с сохранением вируса (относительное содержание CD3<sup>+</sup>- и CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов (p < 0,05); абсолютное и относительное число CD4<sup>+</sup>-клеток

(p < 0,05); абсолютное (p < 0,01) и относительное (p < 0,05) количество CD8<sup>+</sup>- и CD22<sup>+</sup>- лимфоцитов).

При сравнении уровней содержания цитокинов в сыворотке крови у реконвалесцентов двух групп со здоровыми донорами было замечено, что у пациентов с элиминацией вируса содержание IFN $\gamma$  (p < 0,001) и TNF- $\alpha$  оставалось высоким (p < 0,01), а концентрация IL-1 $\beta$  уменьшалась по сравнению с нормой (p < 0,05). При сохранении вируса содержание IL-4 и IL-1 $\beta$  оказалось нулевым; а количество TNF $\alpha$  – сниженным (p < 0,001). При сопоставлении исследуемых показателей у пациентов обеих групп в период поздней реконвалесценции установлено, что уровень всех исследуемых цитокинов (кроме концентрации IFN $\alpha$ ) у пациентов с элиминацией вируса был выше, чем при его сохранении.

Таблица 2

Иммунологические показатели у больных вирусным гепатитом В в период поздней реконвалесценции (X ± m)

Иммунологические показатели		Больные ОВГВ		Здоровые доноры	p		
		1-я подгруппа	2-я подгруппа		1–2	1–3	2–3
		1	2	3			
Субпопуляционный состав лимфоцитов	CD3 <sup>+</sup> , %	59,37 ± 2,07	45,40 ± 3,73	54,93 ± 1,30	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	CD3 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	1,30 ± 0,07	0,98 ± 0,30	1,22 ± 0,04	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	CD4 <sup>+</sup> , %	27,11 ± 1,81	19,02 ± 0,89	21,55 ± 1,07	< 0,05	< 0,01	> 0,05
	CD4 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,59 ± 0,02	0,38 ± 0,07	0,47 ± 0,02	< 0,05	> 0,05	> 0,05
	CD8 <sup>+</sup> , %	20,63 ± 1,75	12,06 ± 0,89	21,02 ± 0,96	< 0,01	> 0,05	< 0,001
	CD8 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,51 ± 0,06	0,23 ± 0,02	0,47 ± 0,01	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD16 <sup>+</sup> , %	10,05 ± 1,04	6,41 ± 0,99	11,18 ± 1,22	< 0,05	> 0,05	> 0,05	
	CD16 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,24 ± 0,04	0,14 ± 0,09	0,26 ± 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD22 <sup>+</sup> , %	13,32 ± 0,54	7,64 ± 0,66	15,45 ± 0,92	< 0,01	> 0,05	< 0,001	
	CD22 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,36 ± 0,02	0,15 ± 0,05	0,36 ± 0,01	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Цитокины, пг/мл	INF $\alpha$	9,44 ± 0,44	7,52 ± 2,39	8,09 ± 1,36	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	INF $\gamma$	87,71 ± 8,84	44,52 ± 15,39	19,80 ± 3,57	< 0,05	< 0,001	> 0,05
	IL-1 $\beta$	22,07 ± 2,93	0	29,14 ± 1,45	< 0,001	< 0,05	< 0,001
	IL-4	14,24 ± 1,12	0	34,60 ± 6,99	< 0,001	> 0,05	< 0,001
	TNF $\alpha$	5,75 ± 1,32	0,42 ± 0,42	1,54 ± 0,41	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Примечание. p – уровень статистической значимости различий между показателями: 1–2 – уровень статистической значимости различий между показателями у пациентов с ОВГВ с последующей элиминацией вируса и у пациентов с ОВГВ с последующим сохранением вируса; 1–3 – у пациентов с ОВГВ с последующей элиминацией вируса и у здоровых доноров; 2–3 – у пациентов с ОВГВ с последующим сохранением вируса и у здоровых доноров.

Таким образом, в период поздней реконвалесценции у больных ОВГВ с сохранением вируса нарушение функционирования Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы становится еще более выраженным, чем в фазу разгара инфекции, что, вероятно, на фоне угнетения выработки иммунорегуляторных цитокинов способствует сохранению вируса в организме.

Особенно обращало на себя внимание весьма выраженное изменение иммунологических показателей в сыворотке

крови у пациентов с ОВГВ в разные периоды заболевания с элиминацией вируса и последующим выздоровлением больного и с сохранением вируса гепатита В, т.е. с хронизацией инфекционного процесса (табл. 3).

Сравнивая субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных ОВГВ с элиминацией вируса в разгар заболевания и в период поздней реконвалесценции, было выявлено достоверное увеличение в динамике исследования абсолютного и относительного содержания CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов

( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно); относительного числа  $CD4^+$  ( $p < 0,01$ ) и  $CD8^+$ -экспрессирующих лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) и абсолютного и относительного количества  $CD22^+$ -клеток ( $p < 0,05$ ), что служит свидетельством восстановления иммунологического статуса больных.

Во 2-й подгруппе (ОВГВ с сохранением вируса) было показано, что относительное количество цитотоксических клеток в их крови, напротив, в период поздней реконвалесценции было достоверно ниже, чем в период разгара заболевания ( $p < 0,05$ ). Остальные показатели субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в периферической крови у данной категории больных в разные сроки обследования достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

Содержание цитокинов у пациентов 1-й подгруппы при его сравнении в разгар болезни и в период поздней реконвалесценции также проявляло выраженные различия (табл. 3). Так, в период поздней реконвалесценции концентрация  $IFN-\alpha$  была в 1,5 раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем на предыдущем эта-

пе. Резко пониженным в сыворотке крови оказалось содержание

IL-1 $\beta$

(в 6 раз,  $p < 0,01$ ),  $TNF-\alpha$  (в 6,5 раз,  $p < 0,05$ ) и IL-4 (в 4 раза,  $p < 0,05$ ). Наряду с этим уровень  $IFN-\gamma$  был в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе сравнения. Данные изменения, вероятно, могли обуславливаться «расходом» компенсаторного резерва регуляторных факторов иммунной системы в процессе восстановления клеточного баланса.

У пациентов 2-й подгруппы различия в содержании  $IFN-\alpha$  и IL-4 в периоды разгара и поздней реконвалесценции выявлены не были ( $p > 0,05$ ). Однако концентрация  $IFN-\gamma$ , IL-1 $\beta$  и  $TNF-\alpha$  в острый период болезни была достоверно ниже, чем в фазу клинического выздоровления, причем концентрация в крови IL-1 $\beta$  и IL-4 варьировала в пределах нулевых значений, а содержание  $IFN-\gamma$  оказалось в 2 раза ниже такового у больных с последующей элиминацией вируса, что могло служить потенциальной причиной несостоятельности механизмов противовирусной защиты.

Таблица 3

Сравнительная характеристика иммунологических показателей у больных вирусным гепатитом В разные периоды заболевания ( $\bar{X} \pm m$ )

Иммунологические показатели	Больные ОВГВ (1-я подгруппа)			Больные ОВГВ (2-я подгруппа)			
	Разгар заболевания	Период реконвалесценции	p	Разгар заболевания	Период реконвалесценции	p	
Субпопуляционный состав лимфоцитов	$CD3^+$ , %	48,00 ± 2,65	59,37 ± 2,07	< 0,01	45,33 ± 4,45	45,40 ± 3,73	> 0,05
	$CD3^+$ , ·10 <sup>9</sup> /л	1,05 ± 0,10	1,30 ± 0,07	< 0,05	0,98 ± 0,20	0,98 ± 0,30	> 0,05
	$CD4^+$ , %	19,16 ± 1,40	27,11 ± 1,81	< 0,01	20,83 ± 3,37	19,02 ± 0,89	> 0,05
	$CD4^+$ , ·10 <sup>9</sup> /л	0,42 ± 0,05	0,59 ± 0,02	> 0,05	0,42 ± 0,06	0,38 ± 0,07	> 0,05
	$CD8^+$ , %	16,58 ± 1,80	20,63 ± 1,75	< 0,05	17,50 ± 3,43	12,06 ± 0,89	> 0,05
	$CD8^+$ , ·10 <sup>9</sup> /л	0,41 ± 0,05	0,51 ± 0,06	> 0,05	0,34 ± 0,04	0,23 ± 0,02	< 0,05
	$CD16^+$ , %	7,95 ± 0,78	10,05 ± 1,04	> 0,05	8,50 ± 2,38	6,41 ± 0,99	> 0,05
	$CD16^+$ , ·10 <sup>9</sup> /л	0,19 ± 0,03	0,24 ± 0,04	> 0,05	0,19 ± 0,06	0,14 ± 0,09	> 0,05
Цитокины, пг/мл	$CD22^+$ , %	9,26 ± 0,88	13,32 ± 0,54	< 0,05	7,50 ± 0,61	7,64 ± 0,66	> 0,05
	$CD22^+$ , ·10 <sup>9</sup> /л	0,25 ± 0,04	0,36 ± 0,02	< 0,05	0,15 ± 0,03	0,15 ± 0,05	> 0,05
	$IFN-\alpha$	13,92 ± 4,30	9,44 ± 0,44	< 0,05	9,93 ± 1,78	7,52 ± 2,39	> 0,05
	$IFN-\gamma$	69,08 ± 3,51	87,71 ± 8,84	< 0,05	132,50 ± 15,50	44,52 ± 15,39	< 0,001
	IL-1 $\beta$	137,46 ± 14,59	22,07 ± 2,93	< 0,01	80,09 ± 14,24	0	< 0,001
IL-4	69,85 ± 10,85	14,24 ± 1,12	< 0,05	0	0	0	
$TNF-\alpha$	37,81 ± 6,95	5,75 ± 1,32	< 0,05	4,56 ± 2,29	0,42 ± 0,42	< 0,05	

Примечание. p – уровень статистической значимости различий.

Таким образом, у пациентов с ОВГВ в разгар заболевания отмечается снижение относительного числа зрелых Т-лимфоцитов, цитотоксических клеток и абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов. При этом в группе больных ОВГВ с последующим сохранением вируса изменения популяционного состава лимфоцитов являются более существенными, чем у пациентов с элиминацией вируса, что особенно проявляется в период поздней реконвалесценции. Концентрация отдельных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ОВГВ также существенным образом зависит от

исхода инфекции (элиминация вируса гепатита В или его сохранение).

Литература

1. Алейник М.Д., Рябикова Т.Ф., Сергеева А.В. и др. Противоэпидемические и профилактические мероприятия при вирусном гепатите В // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2000. №1. С. 74–76.
2. Алешкин В.А., Астахин А.В., Афанасьев С.С. и др. Диагностическая и прогностическая значимость показателей уровня противовирусной активности сывороточного интерферона при гепатитах и циррозах печени // Всерос. науч. конф. «Клинические перспективы в инфектологии». СПб., 2001. С. 2.
3. Апросина З.Г. Последние достижения в изучении вирусных ге-

- патитов: от молекулярной биологии к лечению вирусных гепатитов // Рус. мед. журн. 1998. Т. 4. №3. С. 174–177.
4. Астахин А.В., Левитан Б.Н., Афанасьев С.С. и др. Уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-4 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом // Журн. микробиологии. 2004. №2. С. 46–50.
  5. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. Механизмы иммунного ускользания при вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. №5. С. 45–47.
  6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. 1995. №3. С. 30–44.
  7. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство. Пер. с нем. / Под ред. А.А. Шенгулина. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 432 с.
  8. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. М.: Медицина, 1986. 252 с.
  9. Argiles J.M., Lopes-Soriano F.I. The effects of tumor necrosis factor  $\alpha$  (cachetin) and tumor growth on hepatic amino acid utilisation in the rat // Biochem. J. 1990. V. 266. P. 123–126.
  10. Cacciarelli T., Martinez O., Gish P. et al. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection pre and posttreatment with interferon alfa // Hepatology. 1996. V. 24 (1). P. 6–9.
  11. Rehemann B. Differential cytotoxic T-lymphocyte responsiveness to the hepatitis B and C viruses in chronically infected patients // J. Virol. 2003. V. 70. №10. P. 7092–7102.
  12. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. London Blackwell Science Ltd., 1997. P. 244.

Поступила в редакцию 29.05.2006 г.