

Устюжанинов В.Н., Вожегова Н.П.,
Стражникова Г.А.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ ГЕПАТИТЕ А НА ФОНЕ НОСИТЕЛЬСТВА HBV

*ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская
академия, г. Киров*

Актуальность. Сохраняющийся в России высокий уровень распространенности HAV и HBV, активное вовлечение на современном этапе в эпидпроцесс при данных патологиях взрослых, отсутствие перекрестного иммунитета между HAV и HBV создают реальные предпосылки для развития смешанной инфекции HAV+HBV, удельный вес которой среди вирусных гепатитов в последние годы отличается устойчивым ростом. Анализ литературных данных позволяет заключить, что микст-гепатит А+В по-прежнему остается недостаточно исследованным, а опубликованные по данной проблеме сведения нередко отличаются противоречивостью. Многочисленные сведения о роли HLA-системы при гепатитах А и В, накопленные к настоящему времени, позволяют с уверенностью утверждать о наличии генетической обусловленности данных заболеваний, влиянии иммуногенетических факторов на их течение и исходы. Следует отметить, что изучение HLA-комплекса при микст-гепатите А+В до сих пор не проводилось.

Цель исследования. В связи с этим, целью нашего исследования стало уточнение клинических и иммуногенетических проявлений при одном из наиболее распространенных вариантов смешанной инфекции HAV+HBV – гепатите А на фоне носительства HBV.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач нами была проанализирована течение и исходы микст-гепатита А+В у 99 больных в возрасте от 15 до 55 лет (в среднем $21,84 \pm 0,80$ лет), проходивших стационарное лечение в 1998-2005 гг. в ОГУЗ «Кировская городская инфекционная больница» (гл. врач А. Шубин); из них мужчин было 56, женщин – 43. Во всех случаях диагноз был поставлен на основании комплекса эпидемиологических и клинико-лабораторных данных и подтвержден серологическим способом (ИФА III поколения). Из 99 пациентов, находившихся под наблюдением, иммуногенетические исследования были проведены у 81. HLA-типирование осуществлено стандартным двухступенчатым микролимфоцитотоксическим тестом (Р. Terasaki et al., 1978) с использованием набора специфических сывороток СПбНИИ гематологии и переливания крови (Россия). Из 81 больного с установленным HLA-фенотипом антигены локусов А и В были исследованы у всех (81), Сw – 60. Группу контроля при иммуногенетических исследованиях составили 795 практически здоровых доноров Волго-Вятского региона, сопоставимых по возрасту и полу с группой больных смешанной инфекцией HAV+HBV (Г. Зайцева, 1989). Для оценки клинических и биохимических, данных, а также для выявления взаимосвязи между отдельными HLA-параметрами (антигенами, фенотипами, гаплотипами) и клинико-лабораторными показателями применяли общепринятые методы вариационной статистики.

Полученные результаты. В ходе проведенного исследования было установлено, что гепатит А на фоне носительства HBV отличается доминированием типичных форм болезни (87%), легким (57%) или среднетяжелым (41%) течением, возможностью развития глубоких биохимических сдвигов (28%) в основном за счет интенсивного цитолиза (22%), холестерина (5%) или их сочетания (1%).

Заболевание характеризуется острым началом (76%), короткой продолжительностью продромального периода (не более 7 сут.), имеющего чаще диспепсический (22%), а также смешанный характер в виде сочетания диспепсии с гриппоподобной (27%) или астенической (18%) симптоматикой.

С появлением иктеричности самочувствие большинства заболевших не изменяется (61%) или ухудшается (19%). Клиническая картина желтушного периода болезни формируется из проявлений печеночной интоксикации – чаще жалоб астенического и/или диспепсического плана; возможно наличие кожного зуда (25%). Объективные изменения заключаются в развитии яркой желтухи (87%), холурии (87%), ахолии (56%), умеренным (в среднем $2,58 \pm 0,12$ см) увеличением размеров печени с болезненным при пальпации ее краем (57%) и возможностью уплотнения ее консистенции (25%). Изредка отмечаются спленомегалия (7%) и геморрагический синдром (4%). Вторичные печеночные знаки имеют место в 1/3 (32%) части случаев. Биохимические отклонения в желтушный период представлены невысокой гипербилирубинемией, умеренным цитолизом, мезенхимально-воспалительной реакцией средней интенсивности, минимальным нарушением синтеза белка в печени и незначительным внутриспеченочным холестазом.

Значительная продолжительность желтушного периода болезни (в среднем $19,19 \pm 3,96$ сут.), времени стационарного лечения пациентов (в среднем $28,19 \pm 1,56$ сут.), обострения и рецидивы (6%), преобладание форм болезни с замедленными темпами выздоровления в виде затяжной реконвалесценции (68%) и затяжного течения (13%), а также частое развитие стойких остаточных явлений (51%) отражают выраженную склонность данного варианта микст-гепатита А+В к негладкому и прогрессивному течению. После суперинфицирования HAV носительство HBV характеризуется частым (51%) прогрессированием (в виде трансформации в хронический гепатит и/или появления репликации HBV); в половине случаев (49%) отмечается отсутствие отрицательной динамики хронического HBV-процесса.

В результате изучения HLA-системы при смешанной инфекции HAV+HBV было установлено, что ее иммуногенетическими маркерами являются A10, B21, Cw2, Cw5, A10-A19, B17-B18, B21-B35, A3-B21, A9-B8, A9-B21, A10-B7, A10-Cw3, B18-Cw2. У пациентов с атипичными формами болезни достоверно чаще по сравнению со здоровыми встречаются HLA-Cw5, B27-B35, A3-B14, A3-B21, A9-B14, A9-B21, типичными формами – HLA-A10, A10-A19, B8-B13, B17-B18, B21-B35, A9-B8, B18-Cw2. Среди больных с легкой тяжестью микст-гепатита А+В по сравнению со здоровыми значительно повышена частота HLA-A10, B22, A10-A19, B8-B13, A3-B21, A9-B8, A10-B14, A10-B22, A10-Cw3. Среднетяжелые и тяжелые формы болезни связаны с присутствием в фенотипе пациентов HLA-

B17, B17-B18, B21-B35, A28-B21, B18-Cw2. У больных с полным выздоровлением по сравнению с контролем существенно чаще обнаруживаются HLA-B22, A10-A19, B8-B13, A10-B22, A10-Cw3, с затяжной реконвалесценцией – HLA-A10-B7, A10-B17, B18-Cw2, с затяжным течением – HLA-B21, B35, A19-A28, B21-B35, A3-B21, A28-B35. Развитие различных остаточных явлений обусловлено наличием HLA-A10, B21, A10-A19, B7-B21, B21-B35, A3-B21, A9-B8, A9-B21, A10-B14, A10-B17, A28-B21, B18-Cw2. Повышенным риском прогрессирования носительства HBV (после суперинфицирования HAV) обладают носители HLA-Cw5, B17-B18, A10-B7, A28-B21, B18-Cw2.

Выводы. Таким образом, гепатит А на фоне носительства HBV характеризуется преобладанием типичных форм болезни (87%) с легким (57%) или среднетяжелым (41%) течением, острым началом (в 3/4 случаев), короткой продолжительностью преджелтушного периода, в период разгара – умеренно выраженными явлениями печеночной интоксикации, объективными и биохимическими изменениями средней интенсивности. Заболевание отличается склонностью к негладкому и прогрессивному течению, что находит отражение в довольно высокой частоте обострений и рецидивов (6%), затяжной реконвалесценции (68%), затяжного течения (13%) и остаточных явлений (в 1/2 случаев). Перенесенный гепатит А способствует дальнейшему прогрессированию носительства HBV у половины больных.

Тканевые антигены играют важную роль в развитии HAV-инфекции на фоне носительства HBV. Иммуногенетическими маркерами заболевания являются HLA-A10, B21, Cw2, Cw5, A10-A19, B8-B13, B21-B35, A3-B21, A9-B21. Генетический фон оказывает влияние на клинику смешанной инфекции HAV+HBV. Среднетяжелые и тяжелые формы болезни ассоциированы с HLA-B17, затяжная реконвалесценция – HLA-Cw2, затяжное течение – HLA-B21, B35, обострения и рецидивы – HLA-A2-B35, остаточные явления – HLA-A10, B21, прогрессирование хронической HBV-инфекции (после перенесенного гепатита А) – HLA-Cw5.