

2. Бернштейн Н.А. Физиология движения и активность.- М.,1990.
3. Заславский Е.С. Клинические формы, диагностика и лечение болевых мышечно-дистрофических и мышечно-дистонических синдромов. Методические рекомендации для врачей. - Новокузнецк, 1976.
4. Зборовский А.Б., Бабаева, А.Р. // Новый мед. журн. - 1996 - № 5-6. - С.17-20.
5. Иваничев Г.А. Болезненные мышечные уплотнения. - Казань, 1990.
6. Иваничев Г.А. Мануальная терапия.- М., 2003.
7. Крыжановский Г.Н. Общая патология нервной системы.- М., 1997.
8. Марсова В.С. Заболевания мышц, имеющие в основе расстройства функции сокращения.- М., 1935.
9. Хабиров Ф.А., Хабиров Р.А. Мышечная боль. - Казань, 1995.
10. Хорощко В.К. //Клин. мед. - 1972. - № 1. - С. 400-410.
11. Goldenberg D.L. // J.A.M.A. - Vol. 257. - P. 2782-2787.
12. Goldenberg D.L. //Curr Opin Rheumatol.. - 1994. - Vol. 6. - P. 223-233.
13. Greenman P.E. Schihtweise Palpation. // Manuelle Medicin. - 1984. - Bd. 22. - S. 46-50.
14. Travell J., Simons D.G. //Am. Physical Med. - 1985. - Vol. 54. - P. 289-298.
15. Yunus M.B. et al. //J.Rheumatol.-1989. - Vol.16. Поступила 25.01.05.

CLINICONEUROPHYSIOLOGIC ASPECTS OF PATHOMORPHISM OF CLASSIC NEUROLOGIC SYNDROMES

G.A. Ivanichev, A.R. Gainutdinov, R.A. Yakupov, R.Sh. Shakurov, V.D. Kamzееv, P.I. Sakhovskiy, V.P. Tretyakov, G.M. Karimova, D.Sh. Akhmadullina, R.R. Khusainov, G.I. Safiullina, N.G. Staroseltseva

S u m m a r y

Basic mechanisms of formation of myalgia and fascial and ligamentous pain are presented. The role of myofascial hypertonus in pathogenesis and formation of the clinical picture of myofascial pain syndrome and fibromyalgia is postulated. Clinico-neurophysiologic diagnosis criteria of myogenic and fascial and ligamentous hypertonus, classification and clinical manifestations of fibromyalgic syndrome are given. The methodic recommendations on treatment of fibromyalgic syndrome are presented.

УДК 616.36 - 002. 2:578.891:57.083.3

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПРИ HCV-МОНОИНФЕКЦИИ И HCV+HIV-КОИНФЕКЦИИ

Д.К. Баширова, О.М. Романенко, И.М. Хаертынова, А.П. Цибулькин

Кафедра инфекционных болезней (зав. - доц. И.Г. Закиров), кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. - проф. А.П. Цибулькин) Казанской государственной медицинской академии последиplomного образования, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Республики Татарстан (главрач - О.М. Романенко), г. Казань

Число людей, инфицированных вирусом HCV, в настоящее время превышает 3% от численности населения планеты и в 4-5 раз - число инфицированных вирусом HIV, что по охваченности такая ситуация является вирусной пандемией. И, хотя пути трансмиссии обоих вирусов одинаковы, уровень одновременного инфицирования вирусами HCV и HIV колеблется от 15 до 90% в зависимости от пути инфицирования. Наиболее высокие проценты коинфицирования регистрируются в последнее время в связи с преимущественно парентеральным путем инфицирования при введении наркотических средств.

Клиническая картина течения вирусного гепатита С (ВГС) весьма многолика. Острая стадия ВГС в большинстве случаев протекает субклинически и не идентифицируется, что является его особенностью.

В дальнейшем инфекция может самоограничиться и сопровождаться полноценным спонтанным освобождением от вируса, способна принять хроническое персистирующее течение, но длительное время может протекать бессимптомно или приводить к развитию конечной стадии тяжелого поражения печени в виде цирроза и гепатоцеллюлярного рака на фоне постепенно утяжеляющихся отчетливых клинических обострений с различной скоростью. Переход в цирроз печени в течение 20-30 лет наблюдается приблизительно у 20% инфицированных. Однако при наличии добавочных неблагоприятных кофакторов течение болезни может приобретать более агрессивные формы с уменьшением сроков и увеличением числа больных с конечными стадиями заболевания печени [8, 10]. Во всех случаях коинфицирование вирусами HCV и HIV в значитель-

ной степени утяжеляет течение ВГС и ускоряет процессы фиброзирования печени и развития цирроза [6, 13].

Характер иммунного ответа при инфицировании вирусом HCV определяется как состоянием иммунной системы пациента, так и иммуногенностью основных антигенов вириона. Одноцепочечная РНК вируса кодирует три структурных и четыре неструктурных белка вируса. Структурными являются нуклеокапсидный белок (core), а также E1 и E2 гликопротеиды оболочки, неструктурными - С-концевые белки с ферментативной активностью (NS2, NS3, NS4 и NS5). К каждому из указанных белков возможна выработка антител, которые образуются на разных сроках заболевания и с различной степенью интенсивности в зависимости от стадии и тяжести ВГС [5].

К числу закономерностей, характеризующих формирование антител у больных с HCV инфекцией, относятся образование анти-core IgM антител с появлением вiremии в фазе обострения заболевания и значительное снижение выраженности ответа или его полное отсутствие в фазе ремиссии. Однако для обеих фаз течения ХВГС типично наличие в крови анти-core и анти-NS3, -NS4 и -NS5 антител класса IgG. Различия в динамике образования IgG анти-HCV антител с различной антигенной специфичностью мало изучены даже при моноинфицировании вирусом HCV, а фактический материал, позволяющий ответить на данный вопрос при HCV+HIV-коинфицировании, просто недостаточен.

Цель настоящего исследования: изучение принципиальных особенностей образования анти-HCV антител различной специфичности IgM и IgG классов, соотношения их с клинико-биохимической картиной течения ХВГС в различных фазах заболевания и влияние на их проявления коинфицирования вирусом HIV.

Для выполнения поставленных задач в течение 1999 - 2003 гг. на базе отделения вирусных гепатитов городской клинической инфекционной больницы №1 им. проф. А.Ф. Агафонова и Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и ИЗ МЗ РТ обследован 151 больной HCV инфекцией: 46 с HCV-моноинфекцией и 105 с HCV+HIV-коинфекцией. Среди обследованных было 139 (92,05%) мужчин и 12 (7,95%) женщин. Больных микст-гепатитами в группы исследования не включали. 120 больных HCV-инфекцией были молодого возраста

(до 30 лет), 25 - от 31 до 40 лет и 6 - старше 40 лет.

Больные HCV инфекцией (как моно-, так и коинфицированные) поступали в стационар равномерно в течение года. Анализ данных эпидемиологического анамнеза позволил выявить возможные механизмы заражения у 92% больных. Значительное место в передаче HCV-инфекции занимало внутривенное введение наркотиков - у 52,2% больных моноинфекцией и у 95,2% с HCV+HIV-коинфекцией. В некоторых случаях не исключался и двойной путь заражения - гематогенно-половой. Не удалось установить путь заражения у 12 больных HCV-моноинфекцией.

Диагноз ВГС подтверждался выявлением в сыворотке крови больных анти-HCV класса IgM и IgG методом ИФА; РНК-HCV в плазме крови определяли путем качественной ПЦР. Спектр анти-HCV в сыворотках крови исследовали методом ИФА на тест-системах «РекомбиБест анти-ВГС» (АО «Вектор-Бест») с последующим определением спектра антител к структурным и неструктурным белкам HCV методом иммуноблоттинга «INNO-LIATM HCV Ab III update» (фирма «INNO GENETICS», Бельгия).

На момент первичного обращения продолжительность болезни при HCV инфекции, установленная по клинико-эпидемиологическим данным, варьировала от 6 месяцев до одного года (у 23,9%), от одного года до 3 лет (у 21,7%), от 3 до 5 лет (у 7,4%) и более 5 лет (у 15,2%). У 21,8% больных длительность заболевания установить не удалось.

В ходе исследований были использованы методы оценки функционального состояния печени: определение уровня общего билирубина, активности аминотрансфераз и тимоловой пробы. Всем больным проводилось УЗИ печени. Иммунологические исследования предусматривали количественное определение субпопуляций лимфоцитов CD4 и CD8 на основе использования моноклональных антител. Концентрацию IgA, IgM, IgG оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле.

Для выделения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) из сывороток крови мы использовали 7% концентрацию полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 [4]. Специфические антитела из состава ЦИК выделяли путем диссоциации последних при температуре 60° С в течение 3 часов, предварительно поместив их в отрицательные по HBV, HCV и HIV сыворотки крови «Bio Rad» (США). Ре-

Таблица 1

Частота проявлений клинических симптомов у больных в фазе обострения ХВГС с HCV-моноинфекцией и HCV+HIV-коинфекцией (в %)

Клинические проявления	HCV (n=46)	HCV+HIV (n=105)
Астеновегетативный синдром	82,6	83,0
Лимфаденопатия	17,4	85,7
Боли/тяжесть в правом подреберье	65,2	50,5
Гепатомегалия	87,0	86,7
Кожные проявления (акне, пятнистая сыпь)	19,6	31,4
Бронхолегочный синдром	10,8	28,6
Артралгии	8,7	2,9
Жидкий стул	6,5	23,8
Снижение массы тела	10,8	17,1

зультаты реакции оценивали визуально и инструментально в отраженном свете на сканере SHARP JX-330 с использованием программы Image Master 10 Print, версия 3.0 «Pharmacia Biotech» (Швеция). Количественные показатели выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.). Статистическая обработка данных производилась с помощью программ «MS Excel-97» и «Статис-Мед».

Периоды обострения у больных ХВГС как при HCV-моноинфицировании, так и при HCV+HIV-коинфицировании характеризовались достаточной скудностью клинической симптоматики с преимущественно неспецифической (внепеченоч-

ной) картиной проявления (табл. 1). Однако если признаки увеличения печени и слабость встречались в обеих группах примерно с одинаковой частотой (от 70 до 85%), то для моноинфицированных больных ВГС более типичными были боли в правом подреберье и постоянная желтушность склер. У коинфицированных больных особенностью клинической картины формировали симптомы, типичные прежде всего для HIV инфицирования: лимфаденопатия, различные высыпания на коже и слизистых, а также эпизоды лихорадки и диареи. Частота и выраженность их проявления коррелировали со стадией развития ВИЧ-инфекции. Тем не менее отклонения биохимических показателей в периоды обострения заболевания в обеих группах практически не различались между собой и были связаны с увеличением активности цитолитических форм энзимов (АлАТ и АсАТ) на фоне незначительного роста концентрации билирубина (табл. 2).

Обострение HCV инфекции в обеих группах, как и следовало ожидать, сопровождалось стимуляцией репликативной активности вируса. Вирусная РНК периферической крови методом ПЦР обнаруживалась у 76% больных ХВГС с моноинфекцией HCV и у 79% больных с HCV+HIV-коинфекцией. Повышение концентрации вирусных антигенов в фазе обострения стимулировало специфический иммунный ответ с увеличением числа больных, содержащих в крови анти-HCV

Таблица 2

Основные биохимические показатели в группах HCV-моно- и HCV+HIV-коинфицированных больных ХВГС

Показатели	Фазы заболевания							
	обострение				ремиссия			
	HCV		HCV+HIV		HCV		HCV+HIV	
Билирубин общий, мкм/л	26,9	2,4	20,1	2,9	19,4	3,3	12,39	2,4
АлАТ, МЕ/л	179,69	19,6	181,7	15,0	47,6	12,45	45,5	11,6
АсАТ, МЕ/л	149,2	18,6	140,5	12,9	25,6	10,6	37,4	14,8
Тимоловая проба, усл. ед.	9,7	1,5	7,3	1,4	8,8	1,7	8,0	0,5

Таблица 3

Частота выявления анти-HCV специфических антител у больных ХВГС в фазах обострения и клинической ремиссии в группах HCV-моно- и HCV+HIV-коинфицированных методом ИФА (в %)

Показатели	Фаза обострения		Фаза ремиссии	
	HCV	HCV+HIV	HCV	HCV+HIV
Анти HCV IgM	91,2	91,3	41,7	52,9
Анти HCV IgG	-core	55,9	69,6	33,3
	-NS3	88,2	86,9	25,0
	-NS4	91,2	86,9	66,6
	-NS5	85,2	65,2	50,0

антитела класса IgM. При этом частота положительных проб крови была абсолютно идентичной в обеих группах и превышала 90% (табл. 3).

Образование антител класса IgG к структурным и неструктурным белкам HCV в периоде обострения имело определенные особенности - это прежде всего более низкая частота ответа анти-соре антител класса IgG в обеих группах больных, хотя у пациентов с коинфекцией выявляемость антител данной специфичности на 14% превышала таковую при моноинфицировании. Иммуный ответ на неструктурные белки HCV оказался более высоким, и анти-NS3 и анти-NS4 антитела в обеих группах обнаруживались практически с одинаковой частотой (от 87 до 91%). В отношении анти-NS5 антител у больных с коинфекцией HCV+HIV процент положительно реагирующих сывороток составлял 65 при 85% в группе моноинфицированных.

Таким образом, фаза обострения ХВГС как при HCV-моноинфицировании, так и в случае HCV+HIV-коинфекции сопровождается клиническими, биохимическими и иммунологическими признаками. По ряду иммунологических критериев данная фаза напоминает острую стадию заболевания прежде всего по частоте (свыше 90%) выявления анти-HCV антител класса IgM, что отражает наличие активной репликации HCV. Особенностью же фазы обострения инфекции была высокая частота выявления антител класса IgG к неструктурным белкам вируса.

Фаза клинической ремиссии достигалась в среднем через 1-3 месяца интенсивной терапии и сопровождалась значительным снижением активности АлАТ и АсАТ, хотя они при этом редко достигали нормальных величин и со значительным разбросом в 1,5-2 раза превышали показатели здорового человека.

Достижение фазы ремиссии выражалось также характерными иммунологическими проявлениями. Интенсивность иммунного ответа гуморального типа ослабевала, и частота анти-HCV IgM сероположительных лиц в группе больных ХВГС при HCV-моноинфицировании снижалась более чем в 2 раза (табл. 3). Не менее значительным было снижение образования антител класса IgG к структурным (соре) и неструктурным (NS3, NS5 и в меньшей степени NS4) белкам.

Ремиссия у больных в группе HCV+HIV-коинфекции имела некоторые особенности. Иммунологические призна-

ки ее проявления оказались менее выраженными. У более половины обследованных в периоде клинической ремиссии продолжали определяться анти-HCV IgM антитела. Образование же антивирусных антител класса IgG почти не снижалось как в отношении структурных, так и неструктурных HCV белков. Следовательно, в группе больных ХВГС на фоне HCV+HIV-коинфицирования полноценной ремиссии, подтвержденной серологическими данными, не наступало.

Применение в наших исследованиях метода иммуноблоттинга с использованием тест-систем 3-го поколения позволило не только воспользоваться высокой специфичностью метода, но и достичь увеличения его чувствительности. Как и следовало ожидать, число положительно реагирующих в обеих группах больных в периоде обострения заболевания достигало 100% практически по всем типам тестируемых антигенов и только в группе HCV+HIV-коинфицирования на антигены NS5 составляло 95,1%. Данное исследование еще раз подтвердило 100% инфицирование вирусом HCV всех больных. Кроме того, использование иммуноблоттинга послужило основой для дальнейших исследований не только качественных характеристик иммунного ответа, но и количественных.

Количественная оценка выраженности иммунного ответа на антигены HCV методом иммуноблоттинга свидетельствовала о далеких от однотипности результатах. Так, максимальная выраженность иммунного ответа у больных ХВГС в фазе обострения зарегистрирована на антиген NS3. Уровень содержания анти-NS3 антител класса IgG в сыворотке крови составлял 25,11 ± 1,95 ед. опт. пл. (табл. 4). При этом выраженность ответов на антигены NS4 и NS5 была многократно ниже. Количественные показатели ответа на соре-антиген занимали при этом промежуточное положение. Некоторые несовпадения результатов по частоте выявления специфических антител класса IgG к антигенам HCV в фазе обострения ХВГС, полученных методами ИФА и иммуноблоттинга, связаны с различиями в специфичности и чувствительности применяемых методов. Однако и в этом случае частота сероположительных пациентов по антителам к неструктурным белкам в методах ИФА и иммуноблоттинга оказалась близкой (соответственно 86-91% и 100%). Количественная же оценка выраженности иммунного ответа методом иммунного

Таблица 4

Количественные характеристики регистрации специфических анти-НСV антител класса IgG у больных ХВГС в фазах обострения и клинической ремиссии методом иммуноблоттинга (в ед.опт.пл.) в сыворотке крови (А) и в составе ЦИК (В)

Показатели	Фаза обострения				Фаза ремиссии				
	А		В		А		В		
Анти НCV IgG	-core	16,50	0,54	5,98	0,33	14,75	0,33*	6,50	0,42
	-NS3	25,11	1,95	17,51	0,69	26,42	1,50	16,96	0,37
	-NS4	8,49	0,41	10,67	0,32	9,09	0,51	8,55	0,90
	-NS5	6,39	0,52		0	6,38	0,47		0

* Признак достоверности полученных изменений. То же в табл. 5 и 6.

Таблица 5

Количественные характеристики регистрации специфических анти-НСV антител класса IgG на различных сроках течения ХВГС в группах с НCV-моноинфекцией и НCV+HIV-коинфекцией методом иммуноблоттинга (в ед. опт. пл.) в сыворотке крови (А) и в составе ЦИК (В)

Специфичность антител к антигенам НCV (анти-)	Группа НCV-моноинфекции			Группа НCV+HIV-коинфекции			
	до 1 года	1—3 года	3—5 лет	до 1 года	1—3 года	3—5 лет	
А	-core	18,67 0,70	17,89 1,00	15,14 0,54*	16,3 0,36	14,60 0,70	14,09 0,40*
	-NS3	19,44 0,64	23,25 1,11*	24,11 0,49*	20,11 0,78	20,87 0,62	22,15 0,69
В	-core	2,19 0,36	4,30 0,54	5,45 0,43*	3,96 0,22	4,51 0,35	4,69 0,24
	-NS3	9,21 0,90	15,24 0,68	19,06 1,10*	14,76 0,47	13,53 0,41	14,07 0,29

блоттинга указывала в большей степени на иммуногенность различных антигенов вируса. Таким образом, максимальной иммуногенностью в наших исследованиях в фазе обострения ХВГС обладали неструктурный NS3 и нуклеокапсидный (core) вирусные белки.

Особый интерес представляет сравнение данных, полученных при идентификации специфических анти-НСV антител класса IgG методами ИФА и иммуноблоттинга (количественная оценка) в фазе ремиссии. Процент ИФА-положительных ответов существенно снижался ко всем изучаемым антигенам НCV, в то время как количественные показатели выраженности антителообразования на все неструктурные белки вириона не изменялись. Снижение с 16,50 0,54 до 14,75 0,33 ед.опт.пл. ($p < 0,05$) отмечалось только для анти-core антител.

Отсутствие выраженных количественных изменений в интенсивности образования сывороточных анти-НСV специфических антител в периоды течения заболевания длительностью от 1 до 3 месяцев (от фазы обострения к фазе ремиссии) побудило нас провести сравнительные исследования в группах на более длительных сроках течения заболевания - в динамике до 5 лет. При этом обнаружена интересная и многократно повторяющаяся закономерность (табл. 5). Содержание анти-core IgG в сыворотке больных ХВГС было максимальным в течение первого

года заболевания у больных обеих групп (как НCV-моноинфицированных, так и НCV+HIV-коинфицированных), однако к 3-5 годам болезни оно начинало постепенно снижаться, причем не только в группе НCV+HIV-коинфицирования, но и в группе НCV-моноинфекции. Концентрация же анти-NS3 IgG антител в сыворотке больных обеих групп с годами не только не снижалась, но даже возрастала. Выраженность иммунного ответа на оставшиеся неструктурные белки (NS4 и NS5) на указанных сроках наблюдения изменялась незначительно.

Представленная закономерность сохранялась в обеих группах до развития выраженного иммунодефицита, который соответствовал переходу ВИЧ инфекции в IIIA стадию у коинфицированных больных ХВГС. На фоне иммунодефицита, подтвержденного снижением числа CD4+ клеток с 0,620 0,04 до 0,305 0,05, падение уровня анти-core IgG антител было максимальным (табл.6) и достигало 10,89 0,59 ед.опт.пл. ($p < 0,001$). В указанной стадии развития HIV-инфекции изменялся даже характер ответа на NS3 антигены. Вместо постоянного увеличения уровня сывороточных анти-NS3 антител IgG класса, наблюдаемого в динамике течения ХВГС, в IIIA стадии HIV-инфекции нами отмечено достоверное его снижение, особенно выраженное у анти-NS5 сывороточных IgG антител (до 1,63 0,33 ед.опт.пл.; $p < 0,001$).

Таблица 6

Количественные характеристики регистрации специфических анти-НСV антител класса IgG в группе НCV+HIV-coinфицированных больных ХВГС в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции методом иммуноблоттинга (в ед.опт.пл.) в сыворотке крови (А) и в составе ЦИК (В)

Материал исследования	Анти-НСV	Стадия ВИЧ-инфекции					
		II Б (n=15)		II В (n=18)		III А (n=8)	
А	-соге	15,15	0,31	13,71	0,60	10,89	0,59*
	-NS3	20,21	0,44	20,53	0,51	18,49	0,43*
	-соге	5,29	0,35	4,03	0,37	3,90	0,42*
В	-NS3	12,13	0,40	11,83	0,21	9,17	0,32*

Следовательно, обнаруженные нами стандартные изменения антителообразования в динамике ХВГС в виде снижения уровня анти-соге антител и постепенного увеличения содержания анти-NS3 антител не были связаны с возможностью прогрессирующего иммунодефицита. Выраженный иммунодефицит в IIIА стадии HIV-инфицирования сопровождался падением образования анти-НСV антител практически всех специфичностей.

Как показали наши предварительные исследования, у больных обеих групп отмечалось увеличение уровня ЦИК с 0,01-0,04 усл. ед. в норме до 0,135 0,04 усл. ед. у больных ХВГС. Однако необходимо ясно представлять, что выделение ЦИК с помощью полиэтиленгликоля не только не обеспечивает какой-либо специфичности, но и не может чаще всего свидетельствовать об истинной доле ЦИК в составе выделенного компонента. Поэтому стандартные исследования концентрации ЦИК мы дополняли диссоциацией ЦИК и выделением из их состава иммуноглобулиновой фракции с последующим определением в последней уровня специфических анти-НСV антител. Основным требованием, подтверждающим происхождение анти-НСV антител из состава ЦИК, является сохранение в изучаемой сыворотке прежних уровней антител после выделения ЦИК. Добавочные контрольные исследования подтвердили, что титры остающихся в сыворотке специфических антител не менялись после выделения ЦИК и оставались равными титрам в исходном состоянии.

Полученные результаты свидетельствовали о способности анти-НСV антител класса IgG различной специфичности входить в состав ЦИК у больных ХВГС. (табл. 4). Качественный метод иммуноблоттинга позволил обнаружить 100%-ное их участие в формировании ЦИК с NS3 антигенами. Достаточно частым (87-90%) было участие в образовании специфических ЦИК антител класса IgG к антигенам соге. Интересно, что участие в обра-

зовании специфических ЦИК анти-NS4 антител было менее выраженным, и практически полностью отсутствовали иммунные комплексы, построенные на основе IgG антител к NS5 неструктурным белкам.

Результаты исследований указывали также на высокие не только иммуногенные свойства неструктурного белка NS3, но и на его антигенные потенции, что проявлялось в формировании максимального уровня ЦИК с антигенами данной специфичности.

Чрезвычайно важными оказались результаты исследований уровня специфических анти-НСV IgG в составе ЦИК на длительных сроках наблюдения (табл. 5). Особенностью динамики содержания анти-соге и анти-NS3 IgG антител в составе ЦИК у моноинфицированных больных ХВГС было постепенное и достоверное увеличение их количества к 4-5 годам течения заболевания. При этом максимально выраженным (более чем в 2 раза) было увеличение в ЦИК содержания анти-NS3 антител, что по направленности точно соответствовало изменению их уровня в сыворотке ХВГС данной группы. Одновременное значительное увеличение содержания анти-NS3 антител класса IgG как в сыворотке, так и в составе ЦИК в длительной динамике течения ХВГС свидетельствует о постепенно возрастающей стимуляции иммунного ответа на данный антиген. Указанные антитела не могут рассматриваться как протективные но, несомненно, являются следствием сохранения репликации вируса НCV. Одновременное увеличение в составе ЦИК анти-соге IgG антител, содержание которых в сыворотке постепенно снижалось (табл. 5), казалось бы, несет в себе необъяснимые противоречия. Однако результаты исследований по аналогичной методике выделения антител из состава ЦИК указывали на быстрый переход специфических IgG антител в состав ЦИК [4] вплоть до полного исчезновения их из крови. Увеличенный же уровень перехода как анти-соге,

так и анти-NS3 антител в динамике ХВГС может быть связан как с выраженностью репликации вируса и уровнем циркулирующего антигена, так и с возможностью повышения аффинности связывания антител.

Неструктурные белки NS5, обладая иммуногенными свойствами, тем не менее практически не участвовали в формировании специфических ЦИК, что могло отражать определенные трудности взаимодействия их с антителами в связи с особенностями той формы вирусного антигена, в которой HCV присутствует в крови больных ХВГС.

При сравнении полученных данных с результатами изменения содержания анти-соре и анти-NS3 IgG антител в составе ЦИК у HCV+HIV-коинфицированных больных ХВГС было отмечено, что показатели в последней группе больных не имели тенденции к увеличению, а достоверно колебались около исходных значений в течение всего периода наблюдения. Если же за основу показателей взять стадийность ВИЧ инфекции, то обнаруживается, как и в сыворотке, постепенное снижение количества в составе ЦИК как анти-соре, так и анти-NS3 антител - соответственно с 5,29 0,35 до 3,9 0,42 ед. опт. пл. ($p < 0,01$) и с 12,13 0,4 до 9,17 0,32 ед. опт. пл. ($p < 0,001$) по мере развития иммунодефицита. Кроме того, на стадии IIIA течения ВИЧ инфекции у HCV+HIV-коинфицированных больных с ХВГС в составе ЦИК не определялись ни анти-NS4, ни анти-NS5 антитела IgG класса. Поскольку анти-NS4 IgG антитела на этой стадии ВИЧ-инфицирования обнаруживались в сыворотке крови в достаточных концентрациях (7,04 0,56 ед. опт. пл.), полученный результат может свидетельствовать о том, что развивающийся иммунодефицит не только тормозит образование антител, но и влияет на взаимосвязь последних с циркулирующими вирусными антигенами (возможно за счет уменьшения сродства антител к антигену).

Наибольшей иммуногенностью среди белковых антигенов HCV обладают NS3 и соре - они приводят к образованию наибольших концентраций специфических антител в составе анти-HCV IgG. Ответ анти-NS3 антител оказывался наиболее устойчивым в динамике наблюдения за больными ХВГС. Более того, по мере прогрессирования заболевания при HCV-моноконфлексии наблюдалось медленное, но устойчивое нарастание их синтеза. NS3 бе-

лок оказался и высокоантигенным, поскольку анти-NS3 антитела были представлены в составе специфических ЦИК на максимальном уровне. Анти-соре IgG антитела имели несколько меньшую способность формировать специфические иммунные комплексы, однако их динамика при ХВГС соответствовала таковой на NS3 компонент. Выраженность иммунного ответа на неструктурные NS4 и NS5 белки была наиболее низкой, а NS5 компонент проявлял наименьшую устойчивость и практически не формировал ЦИК.

Фаза обострения ХВГС характеризуется необычно высокой частотой (более чем у 90% больных) появления в диагностическом титре анти-HCV антител класса IgM. Подобные особенности иммунного ответа при обострении ХВГС нашли подтверждение в современной научной литературе [3]. Отличием фазы обострения от острой стадии ВГС является высокая частота определения антител к неструктурным белкам вируса.

Клиническая ремиссия сопровождается значительным снижением признаков цитолиза гепатоцитов (выраженное снижение активности ферментов АлАТ и АсАТ) на фоне интенсивного лечения. Однако клинической ремиссии не сопутствовала полноценная иммунологическая ремиссия. На это указывали сохранение у половины больных определяемого в ИФА уровня сывороточных анти-HCV IgM антител и практически отсутствие снижения частоты положительных ИФА ответов на неструктурные вирусные антигены, особенно отчетливо выраженные у больных в группе HCV+HIV-коинфекции. В пользу сохранения иммунного ответа и наличия вирусного антигена в крови больных ХВГС в периоды клинико-биохимической ремиссии свидетельствовало также сохранение количественных показателей образования специфических анти-соре, -NS3, -NS4 и -NS5 IgG антител и, что особенно существенно, сохранение формирования специфических ЦИК к основным антигенам HCV. О наличии постоянной HCV антигенной стимуляции можно судить и по длительной динамике нарастания выраженности иммунного ответа на NS3 белок у больных ХВГС.

Факт одновременного наличия клинико-биохимической ремиссии и выраженного гуморального иммунного ответа на антигены HCV не является противоречивым, поскольку вирус HCV не проявляет, по мнению большинства исследователей

[1, 9], прямой гепатоцитотоксичности, повреждение же клеток опосредуется реакциями клеточного, но не гуморального иммунитета [8]. Поэтому снижение выраженности воспалительного ответа в печени после лечения может сопровождаться клинико-биохимическими признаками ремиссии заболевания, хотя в этот же период возможно сохранение и выраженного иммунного ответа, а также репликации вируса. О возможности подобного сочетания у больных ХВГС свидетельствовали опубликованные результаты, полученные с использованием других методических приемов. В ряде исследований не было обнаружено прямых корреляций между нагрузкой HCV РНК и уровнем сывороточного АлАТ [8], а упорная HCV вирусемия не всегда сопровождалась клиническими проявлениями [12].

Как мы уже указывали выше, на сегодня отсутствуют прямые доказательства противовирусного действия анти-HCV IgG антител. Однако значительное увеличение уровня ЦИК, содержащих в высоких концентрациях антитела, специфичные к широкому набору антигенных белков HCV, косвенно свидетельствует о таких возможностях. Агрегируя вирусы и приводя их к дальнейшему повреждению системой комплемента или путем фагоцитоза, ЦИК снижают уровень вирусемии [2].

Чрезвычайно интересными были изменения гуморального иммунного ответа на ведущие антигенные структуры вируса HCV на стадиях прогрессирования ВИЧ-инфекции у коинфицированных больных ХВГС. Наибольшей выраженности они достигали в IIIA стадии ВИЧ. Иммунодефицит, подтвержденный снижением числа CD4+ клеток, сопровождался подавлением гуморального иммунного ответа как на "сильные" в антигенном отношении (NS3, core), так и на "слабые" (NS4 и NS5) компоненты вируса. С одной стороны, это может привести к затруднению диагностики HCV-коинфицирования у больных, инфицированных HIV в стадии развития выраженного иммунодефицита. С другой стороны, снижение уровня специфических противовирусных IgG антител в этот период может неоправданно восприниматься как развитие фазы иммунологической ремиссии у больных ХВГС.

Не менее важны факты значительного снижения уровня ЦИК, включающих антитела к иммуногенно-сильным антигенам вируса, и практически полного исчезно-

вания ЦИК с участием антител к белкам NS4 и NS5. Согласно изложенным выше данным, это может вторично привести к увеличению HCV вирусемии. В пользу последнего нашего положения могут свидетельствовать данные о значительном усилении HCV-вирусной нагрузки у HCV+HIV-коинфицированных больных ХВГС на фоне развивающегося иммунодефицита [7, 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобкова М.Р. // Журн. микробиол. - 2002. — № 5. - С. 104 - 115.
2. Кашкин А.П., Бекало В.А. //Клин. лаб. диагн. - 2004. - № 3. - С. 23 - 34.
3. Рахманова А.Г., Невсеров В.А., Кирпичникова Г.И. и др. Вирусные гепатиты. Пособие для врачей.— Кольцово, 2002.
4. Рязанова Г.А., Коксин В.Л., Мустафин И.Г. и др. // III съезд биохимического общества. - СПб, 2002.
5. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Вopr. практ. эпидемиол. -М., 2003.
6. Allory Y., Charlotte F., Beanhamou Y. et al. // Hum Pathol. - 2000.- Vol. 31. - P. 69- 74.
7. Eyster M., Fried M., Di Bisceglie A., Goedert J. // Blood. - 1994. - Vol. 84. - P. 1020 - 1023.
8. Fanning L., Kenny E., Sheehan M. et al. // Hepatology. - 1999. - Vol. 29. - P. 904-907.
9. Ghany M., Leisinger C., Lagier R. et al. // Dig. Dis. Sci. - 1996. - Vol. 41. - P. 1265 - 1272.
10. Nelson D., Marousis C., Davis G. et al. // J. Immunol. - 1997. - Vol. 158. - P. 1473 - 1481.
11. Nelson K., Thomas D. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2001. - Vol. 8. - P. 867 - 870.
12. Thomas D., Astemborski J., Rai R. et al. // J.A.M.A. - 2000. - Vol. 284. - P. 450 - 456.
13. Winrock M., Salmon-Ceron D., Dabis F., Chene G. // J. Antimicrob. Chemother. - 2004. - Vol. 53. - P. 936-946.

Поступила 16.02.05.

CLINICAL AND IMMUNOLOGIC PECULIARITIES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C IN HCV-MONOINFECTION AND IN HCV+HIV-COINFECTION

D.K. Bashirova, O.M. Romanenko,
I.M. Khaertdinova, A.P. Tsibulkin

S u m m a r y

Clinicobiochemical peculiarities of the course of chronic viral hepatitis C (CVHC) in groups of HCV+HIV-coinfected patients are studied. Data on dynamics of change of humoral immune response on specific antigens HCV in patients with chronic viral hepatitis C of the indicated groups are analyzed. Comparative study of the ratio of specific antiviral antibodies in serum and in circulating immune complexes is performed. Peculiarities of specific antibody formation at the stage of immunodeficiency in HCV+HIV coinfecting patients are discussed.