

Л.Г. Медянцева, А.Х. Ахминеева, Е.А. Попов, Б.Н. Левитан, Е.Е. Андреева

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА HLA И ИСХОДЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

В работе приведены результаты собственных исследований, направленных на поиск иммуногенетических маркеров возможных исходов цирроза печени из числа специфичностей HLA класса I локусов А, В и С у 182 больных циррозом печени в Астраханской геногеографической зоне. Установлены маркеры высокого риска развития летального кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, терминальной печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы как исходов цирроза печени.

Ключевые слова: цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, антигены и гаплотипы HLA.

L.G. Medyanseva, A.H. Ahmineeva, E.A. Popov, B.N. Levitan, E.E. Andreeva

PHENOTYPE HLA PECULIARITIES AND LIVER CIRRHOSIS OUTCOME

The results of investigation directed to the search of immunogenetic markers of possible outcomes of liver cirrhosis from specific HLA class I of loci A, B and C in 182 patients with liver cirrhosis in the Astrakhanian henogeographical zone were presented in this work. There were found out the markers of high risk in development of lethal bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach, terminal hepatic-cellular insufficiency and hepatocellular carcinoma as the liver cirrhosis outcomes.

Key words: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, antigens, haplotypes HLA.

Цирроз печени (ЦП) – хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, протекающее с поражением паренхиматозной и интерстициальной ткани органа с некрозом и дистрофией печеночных клеток, узловой регенерацией и диффузным разрастанием соединительной ткани, нарушением архитектоники органа и развитием той или иной степени функциональной недостаточности печени. В экономически развитых странах ЦП входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35-60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 000 населения. В мире ежегодно умирают 40 млн человек от вирусного ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. В странах СНГ ЦП встречается у 1% населения [2, 3, 6].

Несмотря на то, что ЦП считается необратимым патологическим процессом, ранняя диагностика позволяет принимать меры, обеспечивающие его стабилизацию на достаточно длительный период времени. Тем самым становится реальной профилактика раннего развития многочисленных осложнений цирротического процесса. Появляется возможность улучшения качества жизни больных ЦП и продления сроков заболевания. Приведенная выше неутешительная статистика доказывает необходимость разработки новых, более совершенных способов прогнозирования риска развития ЦП, степени активности патологического процесса, развития возможных осложнений и эффективности проводимой терапии [4].

Одним из приоритетных направлений в современной медицине является внедрение методов краткосрочного и долговременного прогнозирования характера течения заболеваний и их исходов [1, 5, 8]. Существующие в настоящее время в гепатологии методологические подходы позволяют с достаточной степенью достоверности устанавливать краткосрочный прогноз при ЦП, но малопригодны для долгосрочного прогнозирования. С этих позиций внимание ученых привлекает исследование аллельного полиморфизма HLA у больных ЦП.

Открытие одной из самых полиморфных генетических систем человека – системы тканевых антигенов HLA и последующие исследования в этой области показали тесную связь продуктов HLA с заболеваниями и возможность их использования в качестве генетических маркеров предрасположенности или резистентности к той или иной патологии. Анализ результатов многолетних иммуногенетических исследований по проблеме «HLA и

болезни» свидетельствует о прямом или опосредованном включении продуктов комплекса гистосовместимости в патогенетические механизмы патологического процесса в печени. В последние годы доказано, что способность реагировать на какой-либо конкретный антиген (в том числе и гепатотропный вирус), а также степень выраженности иммунного ответа генетически закодированы и реализуются на уровне популяции лимфоидных клеток [9].

Таблица 1

**Распределение специфичностей HLA класса I у больных
ЦП в зависимости от его исходов (%)**

HLA	Контроль n = 200	ЦП n = 34	Кровотечение n = 56	Печеночная кома n = 37	Переход ЦП в ГЦК n = 29	Внепеченочные причины n = 14
A1	21,5	23,5	28,6	21,6	27,6	28,6
A2	52,0	50,0	46,4	54,1	48,3	50,0
A3	26,5	26,5	21,4	24,3	17,2	28,6
A9	19,0	14,7	17,9	10,8*	31,0*	14,3
A10	21,5	17,6	19,6	37,8**	13,8	21,4
A11	14,0	8,8	8,9*	8,1	10,3	7,1
A19	10,5	11,8	14,3	10,8	13,8	21,4
A28	4,5	14,7**	12,5**	5,4	6,9	0,0
Ax	30,0	32,4	30,4	27,0	31,0	28,6
B5	17,5	11,8	14,3	16,2	13,8	28,6
B7	21,5	14,7	7,1**	8,1**	6,9**	21,4
B8	9,5	11,8	30,4**	21,6**	20,7*	14,3
B12	17,0	14,7	12,5	10,8	6,9	14,3
B13	12,0	5,9*	26,8**	8,1	10,3	7,1
B14	5,5	2,9	3,6	2,7	3,4	7,1
B15	7,5	5,9	5,4	8,1	6,9	0,0*
B16	7,5	8,8	8,9	10,8	27,6**	7,1
B17	11,0	2,9*	1,8**	5,4	3,4*	0,0*
B18	12,5	32,4**	16,1*	18,9	10,3	14,3
B21	2,5	0,0	1,8	2,7	3,4	7,1
B22	3,5	2,9	1,8	2,7	3,4	0,0
B27	6,5	5,9	3,6	8,1	6,9	7,1
B35	13,0	20,6*	26,8**	32,4**	37,9**	21,4*
B40	12,0	35,3**	16,1	18,9	10,3	14,3
Bx	38,0	23,5*	23,2**	24,3*	27,6	35,7
Cw1	14,5	17,6	16,1	18,9	17,2	21,4
Cw2	12,5	20,6	12,5	10,8	24,1*	7,1
Cw3	15,5	29,4**	23,2	29,7**	20,7	42,9**
Cw4	18,0	26,5	32,1**	35,1**	41,4**	35,7*
Cw5	7,0	8,8	8,9	8,1	10,3	7,1
Cw6	17,0	11,8	21,4	21,6	17,2	14,3

* $p > 0,05$ – близко к достоверному,

** $p < 0,05$ – достоверно

Анализ особенностей HLA-фенотипа пациентов позволяет определять не только сам факт предрасположенности к развитию ЦП, но и характер его клинического течения: степень активности патологического процесса, возможные варианты прогрессирования, склонность к рецидивам, сроки развития и тяжесть осложнений, ожидаемый эффект терапии и, что весьма важно, вероятный исход заболевания [1, 8, 10].

Материалы и методы.

С целью изучения влияния HLA-фенотипа на исход ЦП нами проведен ретроспективный анализ особенностей его клинического течения у 182 отобранных методом случайной выборки пациентов. Наблюдение за больными ЦП проводилось в сроки от 1 года до 20 лет. Пациенты многократно обследовались в динамике заболевания: при повторных госпитализациях в гастроэнтерологическое и хирургическое отделения Александрo-Мариинской областной клинической больницы, а также в ряд Центральнoх районнoх

больниц Астраханской области по поводу декомпенсации патологического процесса в печени. Большая часть пациентов, вошедших в выборку, наблюдалась в течение 3-10 лет (40,0%) и от 10 до 20 лет (34,7%). Кроме того, 13,7% больных наблюдались более 20 лет. Этого вполне достаточно для ретроспективного анализа и достоверной оценки 10 и 20-летней выживаемости больных ЦП, а также для изучения исходов заболевания.

У всех 182 пациентов проведено типирование антигенов HLA класса I и локусов A, B и C на лимфоцитах периферической крови с помощью реакции комплементзависимой цитотоксичности по методу Терасаки. Иммуногенетическое обследование проводилось с помощью наборов иммунных сывороток Российского НИИ гематологии и переливания крови

(г. Санкт-Петербург) для специфичностей HLA класса I. В качестве контроля использованы показатели антигенного профиля 200 здоровых лиц в русской популяции астраханской геногеографической зоны [7]. Анализ результатов HLA-типирования проводился по общепринятой методике и включал изучение частоты регистрации отдельных антигенов и их сочетаний (гаплотипов), определение показателей относительного риска – RR, этиологической фракции – EF (для $RR > 1$), превентивной фракции – PF (для $RR < 1$). Достоверность полученных результатов оценивалась с помощью критерия χ^2 с поправкой Yates на непрерывность выборки и с использованием скорректированного значения (pc) степени достоверности для малых выборок.

Результаты исследования.

За период проспективного наблюдения с начала 1988 г. до конца 2008 г. нам удалось проследить судьбу 173 из 182 вошедших в аналитическую выборку больных ЦП.

За этот период умерло 139 из 173 больных. Таким образом, 34 оставшихся в живых пациента имели низкую активность ЦП с благоприятным течением и развитием терминальных осложнений на поздних стадиях заболевания.

Основными исходами ЦП явились: кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка – 56 человек, терминальная печеночно-клеточная недостаточность – 37 человек, гепатоцеллюлярная карцинома – 29 человек, инфекционные осложнения – 3 человека, внепеченочные причины – 14 человек.

Нами проведен анализ антигенного полиморфизма HLA как у 34 оставшихся в живых пациентов, так и у 139 умерших за период проспективного наблюдения больных ЦП в зависимости от исхода и непосредственной причины смерти (табл. 1).

Степень достоверности, сила и направленность установленных ассоциаций частоты отдельных специфичностей HLA локуса A с возможными исходами ЦП представлены в таблице 2.

Наиболее высокие показатели силы и направленности ассоциации установлены для HLA-A10 ($RR_3=2,23$ и $EF_3=0,14$) и A28 ($RR_1=3,76$ и $EF_1=0,10$; $RR_2=3,05$ и $EF_2=0,08$).

В локусе B изменения частотных характеристик антигенов были более значимыми. Так, в 3-й, 4-й и, особенно, во 2-й группе установлено значительное повышение частоты антигена HLA-B8 (21,9%, 20,7% и 30,4% соответственно) по сравнению с контролем (9,5%). Достоверное повышение уровня HLA-B13 установлено во 2-й группе (26,8% против 12,0% в контроле) и снижение до 5,9% в 1-й группе. Кроме того, в 4-й группе больных ЦП с переходом в ГЦК с частотой выше контрольной типировался антиген HLA-B16 (27,6% против 7,5%).

С более низкой, по сравнению с контрольными цифрами, частотой во 2-й, 3-й и 4-й группах типировался антиген HLA-B7 (7,1%, 8,21% и 6,9% соответственно против 21,5%). Во всех пяти анализируемых выборках с низкой частотой регистрировалась специфичность HLA-B17 (2,9%; 1,8%; 5,4%; 3,4% и 0,0% соответственно против 11,0% в контроле), но лишь во 2-й группе больных ЦП, умерших от кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, это изменение было статистически достоверным. Кроме того, в 1-й, 2-й и 3-й группах установлено достоверное или близкое к таковому снижение частоты

гомозиготного носительства аллелей HLA локуса В (23,5%, 23,2% и 24,3% против 38,0% в контрольной группе).

Таблица 2

**Показатели χ^2 , RR, EF и PF в установленных ассоциациях
исходов ХГ и антигенов HLA локуса А**

HLA	ЦП n = 34			Кровотечение n = 56			Печеночная кома n = 37			Переход ЦП в ГЦК n = 29		
	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF
A9							2,053	0,57	0,07	2,571	1,96	0,11
A10							3,712	2,23	0,14			
A11	1,203	0,67	0,04	2,505	0,65	0,05	1,547	0,61	0,05	1,571	0,80	0,03
A28	3,719	3,76	0,10	4,511	3,05	0,08						

Но наиболее интересные изменения частотных характеристик антигенов локуса В установлены для «маркерных» специфичностей ЦП: HLA-B18, B35 и B40. Их динамика в зависимости от варианта возможных исходов ЦП представлена на графике (рис. 1).

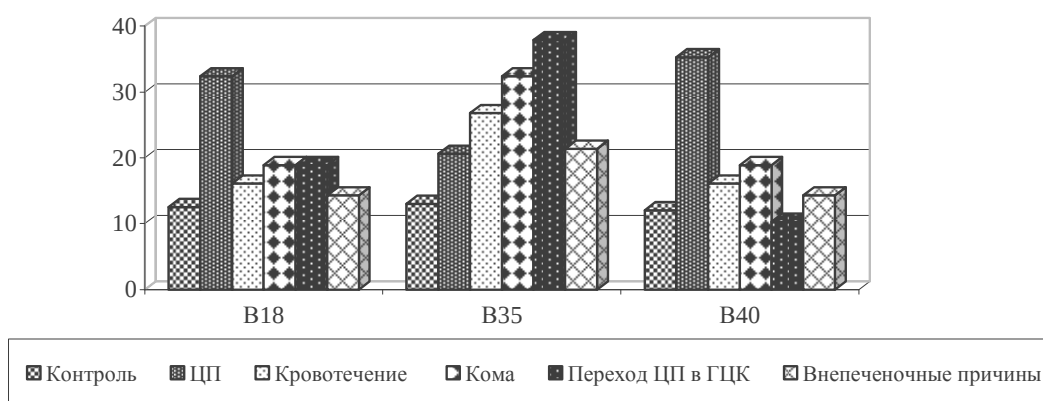


Рис. 1. Динамика частотных характеристик HLA-B18, B35 и B40 в зависимости от варианта исхода ЦП

Так, частота антигена HLA-B18 – маркера благоприятного течения хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), была наибольшей в 1-й группе оставшихся в живых больных ЦП (32,4% > 12,5%), значительно превышая аналогичные показатели в других анализируемых выборках.

Схожей была и динамика частотных характеристик антигена HLA-B40: наибольший его уровень зарегистрирован в 1-й группе (35,3% против 12,0% в контроле); в 3-й группе оставался повышенным (18,9%); практически не отличался от контрольных цифр во 2-й и 5-й группах (16,1% и 14,3% соответственно) и типировался с частотой ниже контрольной в 4-й группе больных ЦП с трансформацией в ГЦК (10,3%).

Наиболее высокий уровень HLA-B35 – маркера быстро прогрессирующих форм ХДЗП, зарегистрирован в 3-й и 4-й группах (32,4% и 37,9% соответственно против 13,0% в контроле), оставаясь повышенным во 2-й группе (26,8%) и достоверно не отличаясь в 1-й и 5-й анализируемых выборках (20,6% и 21,4% соответственно) от контрольных цифр и был даже ниже аналогичного показателя в общей группе больных ЦП (27,7%).

В 5-й группе больных ЦП, умерших от внепеченочных причин, статистически значимого изменения частоты специфичностей HLA локуса В не установлено. Степень

достоверности, сила и направленность установленных ассоциаций частоты отдельных специфичностей HLA локуса В с возможными исходами ЦП представлены в таблице 3.

Наиболее значимые показатели относительного риска и этиологической фракции установлены для специфичности HLA-B35: RR2=2,46 и EF2=0,16, RR3=3,23 и EF3=0,22; RR4=4,09 и EF4=0,29. В группе выживших пациентов с ЦП достаточно выраженная прямая ассоциация установлена для антигенов HLA-B18 (RR1=3,37, EF1=0,23) и B40 (RR1=4,00, EF1=0,26).

Кроме того, достаточно сильная первичная ассоциация была установлена для аллеля HLA-B16 в группе больных ЦП с переходом в ГЦК (RR4=4,73 и EF4=0,22), а также для HLA-B8 и HLA-B13 в группе больных ЦП, умерших от кровотечения (RR2=4,12, EF2=0,23 и RR2=2,69, EF2=0,17 соответственно).

Для «протективных» специфичностей HLA-B7 и B17 наиболее значимые показатели силы и направленности ассоциаций установлены во 2-й группе больных ЦП (RR2=0,31; PF2=0,12 и RR2=0,21; PF2=0,06 соответственно).

Таблица 3

**Показатели χ^2 , RR, EF и PF в установленных ассоциациях
исходов ХГ и антигенов HLA локуса В**

HLA	ЦП n = 34			Кровотечение n = 56			Печеночная кома n = 37			Переход ЦП в ГЦК n = 29		
	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF
B7				7,013	0,31	0,12	4,487	0,37	0,12	4,415	0,33	0,11
B8				14,070	4,12	0,23	4,423	2,68	0,14	2,212	2,57	0,13
B13				6,306	2,69	0,17						
B16										9,196	4,73	0,22
B17	3,135	0,35	0,05	5,739	0,21	0,06				2,544	0,42	0,05
B18	7,339	3,37	0,23									
B35				5,199	2,46	0,16	7,374	3,23	0,22	9,853	4,09	0,2
B40	10,389	4,00	0,26									
Bx	3,311	0,52	0,18	4,894	0,51	0,19	3,168	0,54	0,17			

В локусе С установлено достоверное повышение частоты регистрации специфичности HLA-Cw4 во 2-й, 3-й и 4-й выборках (32,1%, 35,1% и 41,4% соответственно) против 18,0% в контроле. Уровень HLA-Cw3 был достоверно повышен в 1-й (29,4%), 3-й (29,7%) и 5-й (42,9%) группах по сравнению с контролем (15,5%). Кроме того, зарегистрировано близкое к достоверному снижение уровня Cw6 в 1-й группе (11,8%<17,0%). Показатели силы и направленности ассоциаций антигенов локуса С с возможными вариантами исходов ЦП представлены в таблице 4.

Наиболее значимые показатели относительного риска и этиологической фракции установлены для HLA-Cw4 во 2-й (RR2=2,17; EF2=0,17), 3-й (RR3=2,48 и EF3=0,21) и 4-й (RR4=3,22 и EF4=0,29) группах. Для антигена HLA-Cw3 эти показатели также были достаточно высокими (RR1=2,30 и EF1=0,17; RR3=2,34 и EF3=0,17). Близкое к достоверному снижение частоты HLA-Cw6 в 1-й группе характеризовалось умеренными показателями силы и направленности установленной ассоциации (RR1=0,71; PF1=0,05).

Таблица 4

**Показатели χ^2 , RR, EF и PF в установленных ассоциациях
исходов ЦП и антигенов HLA локуса С**

HLA	ЦП n = 34			Кровотечение n = 56			Печеночная кома n = 37			Переход ЦП в ГЦК n = 29		
	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF

Cw3	3,989	2,30	0,17				4,415	2,34	0,17			
Cw4				4,442	2,17	0,17	4,594	2,48	0,21	7,005	3,22	0,29
Cw6	2,034	0,71	0,05									

Ассоциации с возможными исходами ЦП установлены и для некоторых гаплотипических сочетаний (табл. 5).

Так, в 1-й группе оставшихся в живых на момент завершения проспективного исследования больных ЦП зарегистрировано достоверное повышение уровня гаплотипов HLA-A1/B18 (3,16%>0,33%; RR1=7,03; EF1=0,19; $\chi^2=4,233$; $p<0,05$), A3/B18 (2,04%>0,32%; RR1=5,85; EF1=0,15; $\chi^2=4,988$; $p<0,05$), A1/B40 (1,48%> 0,24%; RR1=5,18; EF1=0,18; $\chi^2=5,114$; $p<0,05$) и B40/Cw3 (7,56%>2,18%; RR1=3,55; EF1=0,13; $\chi^2=4,677$; $p<0,05$). Статистически значимого снижения для какого-либо гаплотипа не установлено.

Таблица 5

**Показатели χ^2 , RR, EF и PF в установленных ассоциациях
исходов ЦП и гаплотипов HLA**

Гаплотип HLA	ЦП n = 34			Кровотечение n = 56			Печеночная кома n = 37			Переход ЦП в ГЦК n = 29		
	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF	χ^2	RR	EF/PF
A1/B18	4,233	7,03	0,19									
A3/B18	4,988	5,85	0,15									
A1/B40	5,114	5,18	0,18									
B40/Cw3	4,677	3,55	0,13									
A1/B8				7,255	4,13	0,12	4,899	3,24	0,12			
A2/B35				6,023	7,18	0,19	5,213	6,78	0,21	5,879	8,00	0,22
A10/B35							5,222	7,16	0,19			
A28/B35				4,663	8,44	0,09						
A9/B13				6,877	9,34	0,14						
A9/B16										5,112	8,12	0,12
B16/Cw4										4,887	11,07	0,15
B35/Cw4							6,812	6,55	0,23	4,957	6,23	0,24
A2/B7				5,788	0,33	0,14	4,533	0,32	0,11	4,995	0,33	0,14
A3/B7							5,788	0,35	0,12	5,022	0,32	0,12
A2/B17				4,711	0,35	0,08						

Анализ частоты гаплотипических сочетаний в группе пациентов, умерших от кровотечения, выявил следующие закономерности. Так, отмечалось достоверное повышение уровня гаплотипов HLA-A1/B8 (9,88%>3,74%; RR2=4,13; EF2=0,12; $\chi^2=7,255$; $p<0,05$), A2/B35 (8,55%>1,1%; RR2=7,18; EF2=0,19; $\chi^2=6,023$; $p<0,05$), A28/B35 (3,56%>0,11%; RR2=8,44; EF2=0,09; $\chi^2=4,663$; $p<0,05$) и A9/B13 (13,6%>1,05%; RR2=9,34; EF2=0,14; $\chi^2=6,877$; $p<0,05$). С пониженной частотой типировались гаплотипы HLA-A2/B7 (0,58%<4,58%; RR2=0,33; PF2=0,14; $\chi^2=5,788$; $p<0,05$) и A2/B17 (0,31%<1,97%; RR2=0,35; PF2=0,08; $\chi^2=4,711$; $p<0,05$).

В 3-й группе больных ЦП, умерших от печеночно-клеточной недостаточности, регистрировалось достоверное повышение частоты гаплотипов HLA-A1/B8 (7,88%>3,7%; RR3=3,24; EF3=0,12; $\chi^2=4,899$; $p<0,05$), A2/B35 (8,13%>1,1%; RR3=6,78; EF3=0,21; $\chi^2=5,213$; $p<0,05$), A10/B35 (3,56%>0,28%; RR3=7,16; EF3=0,19; $\chi^2=5,222$; $p<0,05$), а также B35/Cw4 (8,34%>1,2%; RR3=6,55; EF3=0,23; $\chi^2=6,812$; $p<0,05$). Кроме того, с пониженной частотой типировались гаплотипы HLA-A2/B7 (0,68%<4,58%; RR3=0,32; PF3= 0,11; $\chi^2=4,533$; $p<0,05$) и A3/B7 (0,34%<4,09%; RR3=0,35; PF3= 0,12; $\chi^2=5,788$; $p<0,05$).

В 4-й группе больных ЦП с переходом в ГЦК установлено достоверное повышение уровня гаплотипов HLA-A2/B35 (9,45%>1,1%; RR4=8,0; EF4=0,22; $\chi^2=5,879$; $p<0,05$), A9/B16

(7,6%>0,9%; RR=8,12; EF4=0,12; $\chi^2=5,112$; $p<0,05$), B35/Cw4 (8,66%>1,2%; RR4=6,23; EF4=0,24; $\chi^2=4,957$; $p<0,05$) и B16/Cw4 (6,23%>0,34%; RR4=11,07; EF4=0,15; $\chi^2=4,887$; $p>0,05$). Достоверно реже, по сравнению с контрольной группой, у больных в 4-й анализируемой выборке типировались гаплотипы HLA-A2/B7 (0,57%<4,58%; RR4=0,33; PF4=0,14; $\chi^2=4,995$; $p<0,05$) и A3/B7 (0,29%<4,09%; RR4=0,32; PF4=0,12; $\chi^2=5,022$; $p<0,05$).

В 5-й группе больных ЦП, умерших от внепеченочных причин, достоверного изменения уровня двухлокусных гаплотипов не установлено.

Результирующая поиска иммуногенетических маркеров возможных исходов цирроза печени из числа продуктов HLA класса I локусов A, B и C представлена в таблице 6.

Выводы.

Иммуногенетическими маркерами благоприятного течения ЦП с низкой или умеренной степенью активности и развитием терминальных осложнений в более поздние сроки заболевания являются специфичности A28, B18, B40, Cw3 и двухлокусные гаплотипы HLA-A1/B18, A3/B18, A1/B40, B40/Cw3.

Маркерами высокого риска развития летального кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных ЦП являются специфичности HLA-A28, B8, B13, B35, Cw3 и гаплотипы HLA-A1/B8, A2/B35, A28/B35, A9/B13. Протективным эффектом обладают антигены HLA-A11, B7, B17 и гаплотипические сочетания HLA-A2/B7 и A2/B17.

Высокий риск развития терминальной печеночно-клеточной недостаточности как исхода ЦП ассоциирован со специфичностями HLA-A10, B8, B35, Cw3, Cw4 и гаплотипами HLA-A1/B8, A2/B35, A10/B35, B35/Cw4. Протективный эффект обусловлен антигеном HLA-B7 и гаплотипами A2/B7, A3/B7.

Иммуногенетическими маркерами ГЦК как исхода ЦП являются специфичности HLA-A9, B16, B35, Cw4 и гаплотипы HLA-A2/B35, A9/B16, B35/Cw4, B16/Cw4. Резистентность к развитию ГЦК на фоне ЦП обусловлена наличием в фенотипе пациента антигена HLA-B7 и двухлокусных гаплотипов A2/B7, A3/B7.

Таблица 6

Иммуногенетические маркеры возможных исходов ЦП из числа специфичностей и гаплотипов HLA класса I

Благоприятное течение ЦП	Кровотечение как исход ЦП	Печеночная кома как исход ЦП	ГЦК как исход ЦП
A28, B18, B40, Cw3 A1/B18, A3/B18, A1/B40, B40/Cw3	A28, B8, B13, B35, Cw3 A1/B8, A2/B35, A28/B35, A9/B13 Протекторы: A11, B7, B17 A2/B7 A2/B17	A10, B8, B35, Cw3, Cw4 A1/B8, A2/B35, A10/B35, B35/Cw4 Протекторы: B7 A2/B7 A3/B7	A9, B16, B35, Cw4 A2/B35, A9/B16, B35/Cw4, B16/Cw4 Протекторы: B7 A2/B7 A3/B7

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать заключение, что установленные нами ассоциации между определенным фенотипом HLA и возможными исходами патологического процесса в печени получили свое практическое подтверждение по результатам ретроспективного анализа 182 больных ЦП. Установленные закономерности являются прямым доказательством целесообразности использования особенностей HLA-фенотипа в качестве одного из ведущих критериев для разработки долгосрочных прогностических сценариев при ЦП.

Полученные нами данные могут быть использованы как для прогнозирования самого факта развития ЦП у лиц, входящих в группу повышенного риска, так и для разработки индивидуальных прогностических сценариев дальнейшего развития и вероятного исхода уже имеющегося ЦП в каждом конкретном случае. Создание таких прогностических сценариев должно учитывать расовую и популяционную принадлежность пациентов, полиэтиологичность заболевания, а также наличие возрастной (в некоторых случаях и половой) рестрикции аллельных вариантов генов HLA.

Однако потенциал метода гораздо выше. Его диагностическая ценность может быть существенно расширена за счет использования при разработке прогностических сценариев, помимо продуктов HLA, и других показателей, в первую очередь критериев класса тяжести по Child-Pugh. Весьма перспективным является параллельное изучение системы регуляторных цитокинов (в частности, системы интерферона, интерлейкинов, фактора некроза опухоли), компонентов комплемента, тесная связь которых с генами HLA не вызывает сомнений.

Следует отметить, что особая привлекательность использования HLA-системы в качестве инструмента долгосрочного прогноза заключается, прежде всего, в том, что, определив однократно у пациента фенотип HLA (стабильный в течение всей жизни человека), в дальнейшем можно делать многочисленные прогностические выводы, касающиеся индивидуального течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко А.Л. HLA и болезни. – Киров, 1999 – 194 с.
2. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология – М.: МИА, 2001. – 693 с.
3. Головюк Е.Л. Возможности профилактики гепатоцеллюлярной карциномы // Клинич. перспективы гастроэнт., гепатол. – 2002. – № 5. – С. 2-5.
4. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Настоящее и будущее клинической гепатологии // Русск. мед. журнал. БОП. – 2002. – Т.4, № 1. – С.13.
5. Левитан Б.Н., Попов Е.А. Современные аспекты клинической иммуногенетики. – Астрахань: Издательство АГМА, 2004. – 236 с.
6. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // Русск. мед. журнал. – 2003. – Т. 5, № 2. – С.37-42.
7. Спиренкова А.Е., Попов Е.А., Левитан Б.Н. [и др.]. Сравнительная характеристика антигенных профилей системы HLA локусов А и В у различных национальных групп, проживающих на территории Астраханской области. – Астрахань, 1990. – 12 с. – Деп. в ВИНТИ 09.07.90. № 37781390.
8. Brewerton D.A. Discovery: HLA and disease // Curr. Opin. Rheumatol. – 2003. – Vol. 15, № 4. – P. 369-373.
9. Chen C.J. Hepatitis B risk factors for liver cancer // Lancet Infect. Disease. – 2002. – Vol. 2. – P. 879.
10. Donaldson P.T., Czaja A.J. Genetic effects on susceptibility, clinical expression, and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis // Clin.Liv. Dis. – 2002. – Vol. 6, № 3. – P.419-437.

Медянцева Людмила Геннадьевна, заведующая отделением трансфузиологии ФГУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» г. Астрахань Россия, 414004, г. Астрахань, Покровская Роща, 4, (8512) 49-58-34

Ахминсеева Азиза Халиловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с эндокринологией ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 33-38-11, e-mail: agma@astranet.ru

Попов Евгений Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 33-38-11, e-mail: agma@astranet.ru

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с эндокринологией ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 33-38-11, e-mail: agma@astranet.ru

Андреева Елена Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 33-38-11, e-mail: agma@astranet.ru