

2. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова и др. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусами Пуумала и Добрава/Белград // Эпидемиол. и вакцинопроф. – 2005. – № 4. – С. 28–34.

3. Трусев В.В., Мосеев Д.С., Липатников С.А., Кустарников Т.К. Клинические и диагностические особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Удмуртской Республике // Казанский мед. ж. – 2004. – № 2. – С. 110–114.

4. Keyaerts E., Ghijssels E., Lemey Ph. et al. Plasma exchange-associated immunoglobulin m-negative hantavirus disease after a camping holiday in southern france // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol.38. – P.1350–1356.

5. Puljiz I., Kuzman I., Markotic A. et al. Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome // Scand. J. Infect. Dis. – 2005. – Vol.37. – P.594–598.

Поступила 11.12.07.

УДК 616.36-002.2-07-08

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

Лариса Леонидовна Попова

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией (зав. – проф. А.А. Суздальцев)
Самарского государственного медицинского университета, e-mail: samalara@rol.ru

Реферат

Уточнен характер изменений иммунного статуса у больных с рецидивирующим течением HCV-инфекции. Выявленные изменения иммунного статуса отражают дисбаланс иммунной системы, который сопровождается HCV-инфекцией, зависит от ее фазы, требует иммунологического мониторинга и соответствующей иммунокоррекции.

Ключевые слова: HCV-инфекция, иммунный статус, дисбаланс.

Современные концепции иммунопатогенеза HCV-инфекции характеризуются противоречивостью данных о вкладе различных факторов иммунной защиты в течение вирусного гепатита С [1, 2, 3]. Доказана возможность внепеченочной репликации вируса в иммунокомпетентных клетках, которые становятся резервуаром HCV-инфекции, источником реинфицирования гепатоцитов и причиной развития стойкой иммунной недостаточности [4, 5, 8]. Известно, что именно характер иммунологического реагирования макроорганизма определяет сценарий развития событий при HCV-инфекции [9, 10].

Цель работы: уточнить характер изменений основных параметров иммунного статуса, возникающих у больных хроническим

CLINICAL, DIAGNOSTIC FEATURES OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN AN ENDEMIC REGION

G.A. Muhetdinova, R.M. Fazlyeva, V.H. Mustafina

Summary

Analyzed were the peculiarities of the course and diagnosis of the hemorrhagic fever with renal syndrome in Republic of Bashkortostan at the present stage. The main pathognomonic syndromes of the hemorrhagic fever with renal syndrome are fever, kidney disorders, thrombocytopenia. In some of the patients involvement of the respiratory system into the pathological processes is seen, which must be taken into account in the complex of diagnostic and treatment activities.

ческим гепатитом С после проведенной противовирусной терапии.

Под наблюдением находились 46 пациентов (мужчин – 58%, женщин – 42%) с хроническим гепатитом С (ХГС) в возрасте от 19 до 42 лет (средний возраст $31 \pm 3,7$ года). Вероятный срок инфицирования у больных составлял 2 – 12 лет (до 5 лет – 62%, от 5 до 10 – 31%, более 10 – 7%). По данным ПЦР преобладал 1 генотип HCV (53%), в остальных случаях – другие генотипы или РНК HCV не типировалась. Диагноз ХГС был поставлен на основании клинико-эпидемиологических, биохимических (параметры цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза), серологических (определение АТ HCV в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа), молекулярно-биологических (определение в сыворотке крови РНК HCV методом полимеразной цепной реакции) данных.

Исследовали функциональные пробы печени: тимоловую пробу, концентрацию билирубина, активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы, содержание β -липопротеи-

ны, общего холестерина, общего белка и белковых фракций. Степень активности болезни определяли по клинико-биохимическим данным, в основу которых положены результаты исследования цитолитической активности (АлАТ): до 1,5 нормы — минимальная степень активности, от 1,5 до 3 — малая степень активности, выше 3 — высокая [7]. Степень цитолитической активности на момент первичного обращения была минимальной и малой в 72% случаев.

Иммунный статус исследовали методом непрямой иммуофлюоресценции с использованием моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺. Содержание иммуноглобулинов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [11]. Фагоцитарную активность лейкоцитов (ФАЛ) оценивали по способности нейтрофильных гранулоцитов крови поглощать частицы полистирольного латекса, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — методом осаждения полиэтиленгликоля м.м.6000, гемолитическую активность комплемента — по 50% гемолизу (CH50) [6].

Всем пациентам был проведен курс противовирусной терапии (ПВТ): 22 пациента (не 1 генотип) получали монотерапию α -интерфероном по 3 млн ед. 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно в течение 12 месяцев; 24 (генотип 1b) — комбинацию α -интерферона в стандартной дозировке в сочетании с веро-рибавирином (800 мг в сутки). Срок наблюдения больных после противовирусной терапии варьировал от 6 месяцев до 3 лет. В данное исследование вошли пациенты с достигнутым ранним вирусологическим ответом (РВО) через 1–3 месяца после начала ПВТ и зарегистрированным рецидивом заболевания в сроки от 3 месяцев до 2 лет после ее завершения.

У 46 пациентов определяли иммунный статус при первичном обращении перед началом ПВТ (1-я группа), у 41 — при достижении раннего вирусологического ответа (2-я), у 19 — в периоде рецидива HCV-инфекции (3-я).

Статистический анализ производили с использованием критерия Ньюмена-Кейлса.

По данным клинического обследования, наиболее характерными признаками заболевания у больных всех групп

были астеновегетативный и диспептический синдромы, составившие в 1-й группе соответственно 82,67%, в 3-й — 94,73%. Во 2-й группе эти показатели были ниже: астеновегетативный синдром — в 24%, диспептический — в 32%. Для диспептического синдрома были характерны метеоризм (25%), горечь и сухость во рту (17%), снижение аппетита (10%). Часто выявлялся синдром правого подреберья (тяжесть, ноющие боли, ощущение дискомфорта), особенно в 1 и 3-й группах — соответственно у 77% и 83%, у больных 2-й группы этот показатель регистрировался реже (24%).

При объективном обследовании у большинства больных наблюдались внепеченочные билиарные знаки (пальмарная эритема, сосудистые «звездочки» на коже груди): в 1-й группе у 54%, во 2-й — у 53%, в 3-й — у 66%. У единичных больных всех трех групп отмечались субиктеричность склер, геморрагический синдром в виде кровянистых корочек в носу (у 2 из 1-й группы и у 3 из 3-й). Увеличение печени от 1,0 до 3,0 см имело место у всех больных 1 и 3-й групп и у 80% из 2-й группы, селезенки — соответственно у 20–25% в 1 и 3-й группах и у 9% во 2-й.

Результаты биохимического обследования пациентов представлены в табл. 1. У 18% больных были умеренные нарушения пигментного обмена в виде повышения уровня билирубина до 27–36 мкмоль/л, преимущественно за счет свободной фракции: во 2 и 3-й группах — в 7–12% случаев соответственно, что не отличалось достоверно от группы здоровых лиц.

Активность цитолиза по активности АлАт и ГГТП была выше ($p < 0,01$) в 1 и 3-й группах, превышая нормальные значения в 2–5 раз у 60% больных. Во 2-й группе эти показатели были выше нормы в единичных случаях, что достоверно не отличалось от активности здоровых лиц. Функциональные пробы печени, характеризующие состояние липидного обмена (β -липопротеины, холестерин) были умеренно изменены (выше или ниже нормы) у больных всех групп в 9–22% случаев и статистически значимо от показателей в группе здоровых лиц не отличались.

Показатели мезенхимально-воспалительного синдрома (тимоловая проба, гамма-глобулин) были повышены ($p < 0,01$) у больных всех групп.

Таблица 1

Показатели функциональных проб печени у больных ХВГС (М±m)

Показатели	Группы обследованных				p
	здоровые (n=20)	1-я (n=46)	2-я (n=41)	3-я (n=19)	
	(0)	(1)	(2)	(3)	
Общий билирубин, ммоль/л	13,81±1,41	22,38±2,42	18,25±1,72	15,15±2,21	$p_{0,1}$
АЛТ, Ед/л	19,32±0,72	78,35±3,41	17,86±1,23	92,51±2,32	$p_{0,1}^* p_{1,2}^* p_{0,3}^* p_{2,3}^*$
ГГТП, Ед/л	20,83±1,13	58,81±3,46	23,71±1,38	84,24±2,23	$p_{0,1}^* p_{1,2}^* p_{0,3}^* p_{1,3}^* p_{2,3}^*$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	128,10±2,45	237,21±3,23	138,12±3,85	138,12±3,85	$p_{0,1}^* p_{1,2}^* p_{0,2}^* p_{0,3}^* p_{1,3}^*$
β-липопротеины, г/л	4,73±2,41	3,86±0,71	4,86±1,23	4,12±0,32	—
Холестерин общий, ммоль/л	4,12±0,53	3,20±0,42	3,81±0,76	3,24±0,67	—
Тимолова проба, Ед.	2,14±0,05	4,73±0,02	4,50±0,17	4,38±0,07	$p_{0,1}^* p_{0,2}^* p_{0,3}^*$
Общий белок, г/л	72,50±1,23	68,24±1,22	71,42±1,53	72,45±1,31	—
Гамма-глобулин, %	14,20±0,32	22,21±0,61	23,33±0,52	22,06±0,45	$p_{0,1}^* p_{0,2}^* p_{0,3}^*$
Альбумин, %	65,51±0,64	53,02±0,72	55,44±1,15	54,11±1,24	$p_{0,1}^*$

Примечания: p — достоверность различий в 1, 2, 3-й группах по сравнению с показателями здоровых лиц (0) и между собой ($p < 0,05$; $p^* < 0,01$).

Результаты иммунологического обследования больных представлены в табл. 2.

Содержание лейкоцитов у больных всех трех групп было нормальным или незначительно сниженным (7–13%). На этом фоне (нормоцитоз с тенденцией к лейкопении) более чем у половины пациентов (53–67%) был зарегистрирован относительный лимфоцитоз. Вместе с тем абсолютное число лимфоцитов оставалось в пределах нормы или было незначительно сниженным. При сравнительном анализе остальных параметров иммунного статуса были получены следующие результаты. Уровень CD3+ (абсолютные и относительные), CD20+ (относительные), фагоцитарная активность лейкоцитов и IgA не отличались от группы контроля. Содержание CD4+ (абсолютное), CD8+ (относительное и абсолютное), CD16+ (относительное и абсолютное) клеток во всех исследуемых группах было ниже, чем у здоровых доноров.

Количество CD8+ клеток у пациентов 2 и 3-й групп было ниже, чем в 1-й.

По содержанию CD16+лимфоцитов (абсолютному и относительному) и CD20+ (абсолютному) пациенты 2-й группы отличались не только от контроля, но и от 1 и 3-й групп. Это отражало тот факт, что у больных в 1 и 3-й группах содержание иммунокомпетентных клеток (ИКК) в сыворотке крови чаще, чем во 2-й группе, отличалось от значений здоровых доноров. Так, количество CD4+ и CD8+ клеток в 1 и 3-й группах было снижено у 57–68% пациентов, CD16+ лимфоцитов — у 93%, в то время как во 2-й группе — соответственно у 28–43%, 60%. Относительные значения CD20+ клеток были изменены в 1 и 3-й группах пациентов в 65–68% случаев, во 2-й группе их значения от группы контроля не отличались.

У большинства пациентов всех групп зарегистрировано повышенное содержание иммуноглобулинов IgG, IgM, ЦИК и пониженное — CH50. Различия оказались значимыми для 1 и 3-й групп как при сравнении с группой контроля, так и со 2-й группой.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у больных ХВГС (M±m)

Показатели	Группы обследованных				p
	здоровые (n=20)	1-я (n=46)	2-я (n=41)	3-я (n=19)	
	(0)	(1)	(2)	(3)	
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	4,16±0,16	5,13±0,22	4,6±0,18	5,3±0,23	—
Лимфоциты, %	23,02±0,18	40,1±2,3	42,1±2,1	39,5±2,0	p _{0,1} [*] p _{0,2} [*] p _{0,3} [*]
Лимфоциты, х 10 ⁹ /л	2,01±0,08	2,21±0,12	1,91±0,11	2,06±0,13	—
CD3+ лимфоциты, %	71,02±0,28	69,26±1,91	66,07±1,26	69,12±1,59	—
CD3+, кл. х 10 ⁹ /л	1,25±0,07	1,43±0,11	1,24±0,07	1,49±0,13	—
CD4+ лимфоциты, %	45,41±0,72	43,21±1,91	39,70±1,01	38,28±1,53	p _{0,2} p _{0,3} [*]
CD4+, кл. х 10 ⁹ /л	1,13±0,06	0,85±0,08	0,75±0,04	0,75±0,04	p _{0,1} [*] p _{1,2} p _{0,2} [*] p _{1,3} p _{0,3} [*]
CD8+ лимфоциты, %	26,30±0,51	20,14±0,42	22,81±0,25	23,37±0,14	p _{0,1} [*] p _{1,3} [*] p _{0,2} [*] p _{1,2} [*] p _{0,3} [*]
CD8+, кл. х 10 ⁹ /л	0,65±0,04	0,38±0,04	0,49±0,03	0,45±0,04	p _{0,1} [*] p _{1,2} p _{0,2} [*] p _{0,3} [*]
CD16+ лимфоциты, %	17,91±0,36	8,09±0,81	13,83±0,68	8,53±0,19	p _{0,1} [*] p _{1,2} [*] p _{0,2} [*] p _{2,3} [*] p _{0,3} [*]
CD16+ ,кл. х 10 ⁹ /л	0,35±0,015	0,16±0,016	0,27±0,02	0,176±0,02	p _{0,1} [*] p _{1,2} [*] p _{0,2} [*] p _{2,3} [*] p _{0,3} [*]
CD20+ лимфоциты, %	10,72±0,28	11,02±1,25	9,63±0,18	12,10±1,03	—
CD20+, кл. х 10 ⁹ /л	0,33±0,02	0,18±0,01	0,26±0,03	0,19±0,02	p _{0,1} [*] p _{1,2} p _{0,2} [*] p _{2,3} p _{0,3} [*]
CD4+/CD8+	1,61±0,08	2,13±0,21	2,05±0,18	1,81±0,19	p _{0,1}
IgA, г/л	2,31±0,12	2,55±0,12	2,30±0,13	2,46±0,18	—
IgG, г/л	14,62±0,42	18,01±1,06	15,06±0,27	18,52±0,17	p _{0,1} [*] p _{1,2} p _{0,3} [*] p _{2,3}
IgM, г/л	1,11±0,02	1,08±0,14	1,04±0,13	1,91±0,15	p _{0,1} [*] p _{1,2} p _{0,3} [*] p _{2,3}
ФАЛ, %	60,12±1,71	60,28±1,29	63,19±2,31	61,08±3,32	—
ЦИК, %	97,11±0,19	93,35±0,38	95,29±0,35	92,05±0,14	p _{0,1} [*] p _{1,2} [*] p _{0,3} [*] p _{2,3} [*]
СН-50	50,11±0,32	42,42±1,41	50,42±0,73	39,19±1,03	p _{0,1} [*] p _{0,3} [*] p _{2,3} [*]

Результаты проведенной работы позволяют оценить состояние отдельных звеньев иммунитета у больных ХГС в различные фазы HCV-инфекции. Несмотря на преимущественно нормальное содержание лейкоцитов и относительный лимфоцитоз, у каждого четвертого пациента наблюдалась абсолютная лимфопения. Наиболее частые и выраженные изменения в иммунном статусе зарегистрированы в Т-клеточном звене (CD4⁺; CD8⁺) и среди натуральных киллеров (CD16⁺), возможно, связаны с их дефицитом потребления, в т.ч. за счет перемещения эффекторных клеток в очаг воспаления. Вероятно, это способствует достижению вирусологической ремиссии. Именно этим можно объяснить тот факт, что в фазе ремиссии (2-я группа) при минимальных клинико-лабораторных изменениях более чем у половины пациентов сохранялся дисбаланс Т- и NK-лимфоцитов.

У больных с длительной репликацией вируса (1-я группа), истощение этого пула клеток, особенно по содержанию CD8⁺ и CD16⁺, наиболее выражено. При достижении ремиссии количество ИКК снижено меньше, но при рецидиве HCV-инфекции дефицит Т- и NK-клеток вновь увеличивается, хотя у большинства больных не так значительно, как при первичном обследовании.

ВЫВОДЫ

1. Иммунный профиль у больных ХГС в фазе репликации вируса перед началом ПВТ характеризовался дисбалансом основных показателей иммунного статуса, особенно по содержанию клеточных факторов (Т- и NK-лимфоцитов), гиперглобулинемией (IgM, IgG), повышенным количеством ЦИК и низким содержанием белков системы комплемента.

2. При достижении первичного вирусологического ответа на фоне выравнивания показателей гуморального иммунитета сохранялся дисбаланс в клеточном звене. При рецидиве заболевания изменения иммунного статуса были аналогичны результатам обследования больных перед

началом терапии, но выраженность этих изменений была несколько меньшей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О., Грязин А.Е., Ивашкин В.Т., Шентулин А.Л. Апоптоз мононуклеаров периферической крови и оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С. // Клин. мед. — 2006. — № 9. — С.25–27.
2. Журкин А.Т. Вирусные гепатиты. — СПб, 2004. — 62 с.
3. Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С // Арх. патол. — 2001. — № 3. — С.54–59.
4. Лукина Е. А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 5. — С. 7–13.
5. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л. Применение ронколейкина в комплексной терапии хронического гепатита С. /Методические рекомендации. — Гомель, 2004. — 34 с.
6. «Медицинские и лабораторные технологии и диагностика»: справочник. Медицинские лабораторные технологии. / Под ред. проф. А.И. Карпищенко. — СПб, Интермедика. 1999. — 307 с.
7. «Практическая гепатология». / Под ред. Н.А.Мухина. — М., 2004. — 294 с.
8. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. — СПб — М.: «Диалект-Бином», 2005. — 864 с.
9. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, No5. — P. 237–244.
10. Hadziyannis A.S., Papaioannou C, Spanou F. et al. Induction interferon therapy naive patients with chronic hepatitis C: increased end-of-treatment virological responses but absence of long — term benefit // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol.15(4). — P.551–557.
11. Manchini G., Carboare A.O., Aeremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochem. — 1965. — Vol.2. — № 3. — P.235–254.

Поступила 21.12.07.

FEATURES OF IMMUNE RESPONSE OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV-INFECTION

L.L. Popova

Summary

Specified was the nature of the changes in the immune status of patients with recurrent course of HCV-infection. The identified changes of the immune status reflect an imbalance of the immune system that accompanies HCV-infection, depend on its phase and require immunological monitoring and appropriate immunological correction.