

3. Kenn H., Pickup J.C. Проблема сахарного диабета в новом тысячелетии // Медикография. - 1999. - Т.21, №4. - С.3-6.
4. Ross S.A. Необходимость ранней диагностики и медицинского вмешательства при сахарном диабете 2 типа // Медикография. - 1999. - Т.21, №4. - С.20-24.
5. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: итоги XX века, перспективы XXI века // Сахарный диабет. - 2000. - №1. - С.15-18.
6. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России // Сахарный диабет. - 2001. - №3. - С.2-4.

© ТИХОНОВА Е.П., ШТОПЕЛЬ Е.В., БУЛЫГИН Г.В., КАМЗАЛАНОВА Н.И. -
УДК 616.36-002-022.6-036+616-092.19

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ

Е.П. Тихонова, Е.В. Штопель, Г.В. Булыгин, Н.И. Камзалакова.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор - акад. РАЕН, ВШ, д.м.н., проф. В.И. Прохоренков, кафедра инфекционных болезней, зав. - доц. А.Н. Юрьев; кафедра клинической иммунологии, зав. - проф. Г.В. Булыгин)

Резюме. Проведен сравнительный анализ состояния звеньев иммунитета у 62 больных острым вирусным гепатитом В средней степени тяжести при разных вариантах его клинического течения. Характер изменений иммунного статуса больных при типичном течении острого вирусного гепатита В обуславливает развитие адекватного противовирусного ответа, тогда как "волнообразный" вариант обусловлен, по-видимому, "дефектностью" иммунной системы макроорганизма, не обеспечивающей купирование инфекционного процесса.

Несмотря на постоянно расширяющийся объем знаний о вирусном гепатите В, многие вопросы, касающиеся механизмов возникновения и прогрессирования патологического процесса остаются открытыми [1,2]. Внимание исследователей все чаще обращается на взаимодействие вирусов и иммунной системы организма, которое предопределяет дальнейшее течение болезни. Анализ особенностей иммунного ответа при вирусном гепатите В имеет первостепенное клиническое значение. Адекватному иммунному ответу, обеспечивающему купирование инфекционного процесса, соответствует развитие типичного клинически манифестного острого гепатита В с полным выздоровлением впоследствии.

При слабом иммунном ответе цитолиз вирусосодержащих гепатоцитов происходит недостаточно активно. Это препятствует полному очищению организма от возбудителя, и инфекционный процесс приобретает прогрессивное течение с длительным персистированием вируса и угрозой хронизации [4].

Известно также, что от функциональной активности лимфоцитов зависит способность организма к полноценной реализации иммунного ответа. По мнению В.Г. Ивашкина [3], в ранней фазе вирусная инфекция может способствовать развитию иммунной толерантности по механизму клонального истощения лимфоцитов, что, вероятно, приводит к развитию затяжного, а впоследствии, хронического гепатита.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение особенностей состояния звеньев иммунитета у больных острым вирусным гепатитом В при разных вариантах его клинического течения.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 62 больных острым вирусным гепатитом В средней степени тяжести в возрасте от 18 до 40 лет. Из них у 17 - зарегистрировано "волнообразное" течение заболевания (группа VHBV), у 45 - типичное (группа AHBV). При этом отбор больных в группу VHBV осуществлялся методом сплошного наблюдения с исключением вторичного инфицирования другим вирусом.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, срокам поступления в стационар с момента появления желтухи, клиническим проявлениям и лабораторным показателям в остром периоде болезни. Большинство больных поступило в стационар в первые два-три дня желтушного периода. Все они получали традиционное лечение. Во всех случаях диагноз подтверждался обнаружением специфических маркеров (HBs-антиген, IgM HBsAg, IgM HAV, IgM D в сыворотке крови), которые определялись методом ИФА, а также определением РНК вируса гепатита С методом ПЦР.

Клинико-биохимическое обследование включало набор общепринятых тестов. Экспрессия поверхностных клеточных антигенов CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD19 (В-лимфоциты) оценивалась методом прямой двуцветной флуоресценции в эритроцит-лизированной цельной крови с использованием стандартных реактивов на флуоресцентном цитометре Becton Dickinson FACScan™. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определялась методом иммунопреципитации в агаровом геле [8]. Выявление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось методом V. Haskova et al. [9]. Исследование спонтанной и

индуцированной хемилюминесценции гранулоцитов крови осуществлялось по методике P. De Soli et al. [7]. В качестве активатора индуцированной хемилюминесценции использовался опсонизированный зимозан. Наиболее информативным и легко определяемым, с нашей точки зрения, было время выхода на пик кривой индуцированной хемилюминесценции (ХЛТ), которое и анализировалось в работе. Фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) устанавливались методом определения фагоцитарной активности нейтрофилов с использованием латекса.

Контролем служили показатели 57 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических и биохимических показателей в периоде разгара заболевания не выявил каких-либо различий у больных с различным течением вирусного гепатита В. Так у большинства больных, обеих групп заболевание начиналось постепенно, преджелтушный период протекал преимущественно по смешанному варианту (66%). Среди жалоб доминировали диспепсические (44%) и астеновегетативные (30,6%). Реже всего у больных встречались артралгический (12,5%) и уртикарный (3,3%) типы преджелтушного периода. Длительность последнего в группе АНВВ составила $8,3 \pm 1,5$ суток; при ВНВВ - $8,9 \pm 1,2$ дня. Желтушный период наряду с симптомами интоксикации и диспепсическими расстройствами характеризовался желтухой и гепатомегалией (выступала на 2,5-3 см из-под края реберной дуги). Изменения биохимических параметров были однотипными в обеих группах. Таким образом, в начальном периоде вирусного гепатита В по клиническим и биохимическим данным не представлялось возможным прогнозировать исход инфекционного процесса - выздоровление или затяжное течение.

Однако если в группе с типичным течением (АНВВ) болезни нарастание и спад желтухи и ферментемии были только в виде одной волны, то у больных группы ВНВВ развитие желтухи на-

блюдалось в виде двух волн. При этом вторая волна регистрировалась через 14-23 дня от первого максимального увеличения билирубина в сыворотке крови. В связи с чем, продолжительность желтухи у больных группы АНВВ составила $24,6 \pm 3,0$ дня, тогда как при волнообразном течении - $38,3 \pm 4,0$ суток.

Можно, конечно, предположить, что возникновение таких "рецидивов" обусловлено заражением другими антигенными вариантами вируса гепатита В, которые образуются вследствие мутаций, связанных с состоянием иммунной системы больного или влиянием лекарственных средств [6]. По мнению В.Ф. Учайкина [5], основной причиной волнообразного течения заболевания является активация "дикого" штамма вируса, возникающая у больного с функциональной недостаточностью иммунитета и запаздыванием полноценного иммунологического реагирования, следствием чего может явиться низкий уровень специфического антителообразования и повторный прорыв вируса в свободную циркуляцию.

Клинико-лабораторные показатели больных и при типичном, и при "волнообразном" вариантах течения вирусного гепатита В по сравнению с параметрами контрольной группы (табл.1) характеризовались, прежде всего, лейкопенией ($P < 0,001$) и высоким гемоглобином ($P < 0,001$). При этом в группе ВНВВ по отношению к АНВВ наблюдалась тенденция к еще большему снижению количества лейкоцитов ($P < 0,1$) и достоверному увеличению гемоглобина ($P < 0,05$).

У больных с АНВВ отмечалось также по сравнению с контролем перераспределение процентного соотношения клеточных популяций периферической крови: более высокое содержание лимфоцитов и моноцитов ($P < 0,001$) и меньшее количество зрелых нейтрофилов ($P < 0,001$). Лица с "волнообразным" течением болезни имели достоверно низкий процент молодых форм ($P < 0,05$ - по отношению к здоровым; $P < 0,01$ - к группе АНВВ) и нормальное распределение при сравнении с контролем клеточных популяций: лимфоцитов, моноцитов и зрелых нейтрофилов. Однако, по от-

Таблица 1.

Показатели клинического анализа крови практически здоровых лиц и больных острым вирусным гепатитом В при разных вариантах течения

Показатели	Средние величины показателей гемограммы в группах					
	Здоровые («=57)	АНВВ (и=45)		ВНВВ («=17)		
L, 10^9 /л	$6,10 \pm 0,13$	$4,42 \pm 0,11$	$P1 < 0,001$	$4,41 \pm 0,15$	$P1 < 0,001$	$P2 < 0,1$
НЬ, г/л	$121,79 \pm 1,01$	$137,36 \pm 1,69$	$P1 < 0,001$	$144,88 \pm 3,15$	$P1 < 0,001$	$P2 < 0,05$
СОЭ, мм/час	$10,77 \pm 0,06$	$10,60 \pm 0,64$		$7,06 \pm 0,73$	$P1 < 0,001$	$P2 < 0,001$
Лимфоциты, %	$31,14 \pm 0,66$	$44,20 \pm 0,97$	$P1 < 0,001$	$28,41 \pm 1,85$	$P2 < 0,001$	
П/я, %	$2,98 \pm 0,16$	$3,36 \pm 0,28$		$2,06 \pm 0,31$	$P1 < 0,05$	$P2 < 0,01$
С/я, %	$56,68 \pm 0,64$	$41,00 \pm 1,31$	$P1 < 0,001$	$59,88 \pm 1,84$	$P2 < 0,001$	
Эозинофилы, %	$3,04 \pm 0,19$	$2,93 \pm 0,27$		$2,59 \pm 0,27$		
Моноциты, %	$6,16 \pm 0,28$	$9,91 \pm 0,55$	$P1 < 0,001$	$7,06 \pm 0,47$	$P2 < 0,001$	
Возраст, лет	$25,68 \pm 0,75$	$24,96 \pm 0,76$		$25,06 \pm 1,27$		

Примечание: P1 - достоверность различий с показателями здоровых людей, P2 - достоверность различий групп АНВВ/ВНВВ

Таблица 2.

Показатели иммунитета больных острым вирусным гепатитом В при разных вариантах течения

Показатели	Средние величины показателей иммунограммы в группах					
	Контроль (n=57)	АНВВ («=45)		ВНВВ (w=17)		
L, 10 ⁹ /л	6,10±0,13	4,42±0,11	P1<0,001	4,11±0,15	P1<0,001	P2<0,1
Лимфоциты, %	31,14±0,66	44,20±0,97	P1<0,001	28,41±1,85	P2<0,001	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,87±0,04	1,92±0,04		1,15±0,06	P1<0,001	P2<0,001
CD ₃ , %	51,79±0,96	41,73±1,15	P1<0,001	41,53±1,75	P1<0,001	
CD ₃ , 10 ⁹ /л	0,96±0,02	0,79±0,02	PK0.001	0,48±0,03	P1<0,001	P2<0,001
CD ₄ , %	30,82±0,70	18,44±0,83	P1<0,001	17,53±0,79	P1<0,001	
CD ₈ , %	30,70±0,78	21,44±0,79	P1<0,001	22,35±0,60	PK0.001	
ПРИ	1,04±0,04	0,87±0,03	P1<0,01	0,78±0,03	P1<0,001	P2<0,05
CD ₉ , %	11,93±0,31	11,42±0,41		14,82±0,71	P1<0,001	P2<0,001
CD ₉ , 10 ⁹ /л	0,22±0,008	0,22±0,01		0,17±0,01	P1<0,001	P2<0,001
IgA, г/л	2,85±0,08	2,10±0,12	P1<0,001	2,09±0,13	PK0.001	
IgM, г/л	1,39±0,05	1,35±0,06		1,72±0,10	PK0.01	P2<0,01
IgG, г/л	12,36±0,26	14,48±0,51	P1<0,001	10,35±0,33	P1<0,001	P2<0,001
ЦИК, у.е.	30,86±1,24	72,58±4,33	P1<0,001	38,29±2,20	P1<0,01	P2<0,001
ФИ, %	58,94±0,83	60,29±1,82		56,82±2,08		
ФЧ	5,84±0,09	7,29±0,20	P1<0,001	6,39±0,36	P2<0,05	
ХЛ, мин.	23,77±0,58	22,04±0,49	P1<0,05	29,35±0,85	P1<0,001	P2<0,001

Примечание: P1 - достоверность различий с показателями здоровых людей, P2 - достоверность различий групп АНВВ/ВНВВ

ношению к таковым в группе АНВВ, последние были достоверно выше ($P<0,001$), тогда как количество лимфоцитов и моноцитов снижено ($P<0,001$). Кроме того, при "волнообразном" варианте течения острого вирусного гепатита В наблюдалась низкая СОЭ (при сравнении и с контролем, и с группой АНВВ - $P<0,001$).

Анализ иммунного статуса больных острым вирусным гепатитом В при различных вариантах его течения свидетельствовал о значительных отличиях исследованных параметров как по отношению к контролю, так и в группах между собой (табл.2). Так, у больных при типичном течении болезни (группа АНВВ) на фоне сохранения абсолютного содержания лимфоцитов наблюдалось снижение как относительного ($P<0,001$), так и абсолютного количества Т-лимфоцитов ($P<0,001$), процента CD4- ($P<0,001$) и CD8-клеток ($P<0,001$), а также их соотношения ($P<0,01$). По-видимому, в острый период заболевания общая высокая интоксикация оказывает воздействие на тимус с подавлением процессов дифференцировки Т-лимфоцитов.

Несмотря на указанное снижение объемов иммунорегуляторных субпопуляций, особенно Т-хелперов, формирование специфического иммунного ответа на вирус при данном варианте течения болезни не страдало. Это подтверждалось достоверным увеличением концентрации IgG ($P<0,001$) и повышением в разгар болезни уровня циркулирующих иммунных комплексов ($P<0,001$). Кроме того, происходило явное увеличение функциональной активности фагоцитарного звена, о чем свидетельствовал как рост способности фагоцитов к поглощению антигена (ФЧ по отношению к контролю - $P<0,001$), так и показатель времени выхода

да на пик кривой индуцированной ХЛ ($P<0,05$). Увеличение функциональной активности макрофагального и гуморального звеньев при типичном варианте течения заболевания способствовало быстрому реагированию иммунной системы на возбудитель инфекции с адекватной выработкой специфических противовирусных антител, что обеспечивало в дальнейшем полную "санацию" организма - выздоровление. Некоторое же угнетение функции клеточного звена, вероятно, с одной стороны, обусловлено непосредственным действием вируса и вызванной им интоксикацией, с другой стороны, является механизмом ограничения развития аутоиммунного компонента и дальнейшего поражения печени.

Характер изменений иммунного статуса больных острым вирусным гепатитом В при "волнообразном" варианте течения заболевания (группа ВВВВ) свидетельствовал о более значительном у них нарушении формирования специфического ответа на возбудитель инфекционного процесса (табл.2). Помимо уже указанной лейкопении, у больных данной группы наблюдалась и абсолютная лимфопения ($P<0,001$), и более выраженное угнетение Т-звена иммунитета. Так, снижение абсолютного количества CD₃-лимфоцитов было значительным и по отношению к показателю контроля ($P<0,001$), и по сравнению с группой АНВВ ($P<0,001$).

Как и при типичном варианте течения болезни, у больных группы ВВВВ отмечалось уменьшение процента иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов ($P<0,001$) по отношению к параметрам здоровых лиц. Однако их соотношение было ниже не только показателя здоровых лиц ($P<0,001$), но и группы АНВВ ($P<0,05$). Несмотря

на достоверный рост относительного содержания В-лимфоцитов ($P < 0,001$), их абсолютное количество оказалось низким ($P < 0,001$ по отношению к гошим сравниваемым группам).

Необходимо отметить также особенности гуморального ответа при "волнообразном" течении острого вирусного гепатита В. Так, при высоком значении показателя IgM ($P < 0,01$ и по сравнению :: здоровыми, и с группой АНВВ), концентрация была очень низкой ($P < 0,001$). Кроме того, при сохранении контрольного уровня поглотительной способности фагоцитов наблюдалось значительное угнетение их функциональной активности по данным хемилюминесценции ($P < 0,001$ по отно-

шению к контролю и к группе АНВВ). Следовательно, на фоне уменьшения способности фагоцитов больных данной группы к презентации антигенов страдает формирование специфического противовирусного иммунитета.

Таким образом, характер изменений иммунного статуса больных при типичном варианте течения острого вирусного гепатита В обуславливает развитие адекватного противовирусного ответа, тогда как "волнообразный" вариант объясним, по-видимому, "дефектностью" иммунной системы макроорганизма, не обеспечивающей купирование инфекционного процесса.

FEATURES OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF COURSE OF ACUTE VIRUS HEPATITIS «B»

E.P. Tikhonova, E.V. Shtopel, G.V. Bulygin, N.I. Kamzalakova

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The comparative analysis of immune system links condition of 62 patients with moderately grave acute virus hepatitis «B» in its different variants of course was conducted. The features of immune status of patients with typical course of acute virus hepatitis "B" cause an adequate antiviral immune response. On the other side, the wave-like course of disease is caused by a defect of macroorganism's (human's) immune system, which can not stop an infection process.

Литература

- 1 Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов / Пособие для врачей. - М.: Медицина, 1999. - 109 с.
- 2 Змызгова А.В. Клиническое значение иммунодефицитных состояний у больных вирусным гепатитом В // Тер. архив. - 1992. - №2. - С. 18-20.
3. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Буевров А.О. и пр. Механизмы иммунного "ускользания" при вирусных гепатитах // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - №5. - С.7-13.
- 4 Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. - СПб: Теза, 1998. - 325 с.
5. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Черднichenко Т.В. Вирусные гепатиты у детей. - М.: Медицина, 1994. - 304 с.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // Пер. с англ. - М.: Ботар Медицина, 1999. - 864 с.
7. De Soli P., Lippa S., Lixxarru G. Whole blood chemiluminescence: a new technical approach to assess oxygen-dependent microbial activity of granulocytes // J. Clin. Lab. Autom. - 1983. - Vol.3. - P.391-400.
8. Manchini G., Carbonara A.O., Heremas J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion // Immunochemistry. - 1965. - Vol.2. - P.235-254.
9. Simple method of circulating immune complex / V.Haskova, J.Kaslik, J.Richa et al. // Z. Immun. Forsch. - 1978. - Bd. 154. - S.399-406.

е ЗАДОРОВА Ю.В., КУРТАСОВА Л.М. -
УДК 616.248-053.2

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ю.В. Задорова, Л.М. Куртасова.

Красноярская государственная медицинская академия, ректор - акад. РАЕН, ВШ, д.м.н., проф. В.И. Прохоренков, кафедра клинической иммунологии, зав. - проф. Г.В. Булыгин)

Резюме. Биolumинесцентным методом изучены уровни активности НАД(Ф) - зависимых де-гидрогеназ в лимфоцитах крови у 74 детей в возрасте от 1 года до 11 лет с атопической брон-хиальной астмой в период клинической ремиссии. Установлена зависимость характера и вы-раженности изменений исследуемых ферментов от возраста детей и давности заболевания. Отмечено, что в период клинической ремиссии показатели активности изучаемых энзимов не восстанавливаются до параметров здоровых детей. Данное обстоятельство указывает на не-обходимость проведения дифференцированной метаболической иммунореабилитации у дан-ной категории больных.