

полиморфизмом и являющейся наиболее изученной из всех генетических систем. Согласно вирусно-иммуногенетической концепции патогенеза вирусных гепатитов, их возникновение, клинический полиморфизм, характер течения и исходов обусловлены генетически детерминированными особенностями иммунного ответа. Вместе с тем, несмотря на потенциально большую опасность микст-инфекции HAV+HBV для здоровья больных по сравнению с соответствующими моногепатитами, изучение HLA-антигенов при ней до сих пор не проводилось.

Цель исследования. В связи с этим, целью нашего исследования стало изучение выраженности клинико-биохимических изменений при гепатите А на фоне носительства HBV в зависимости от особенностей HLA-фенотипа больных.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач нами были проведены иммуногенетические исследования у 81 пациента с микст-инфекцией HAV+HBV в возрасте от 15 до 50 лет (в среднем $21,49 \pm 0,90$ год), проходивших стационарное лечение в 1998-2005 гг. в Кировской инфекционной клинической больнице (гл. врач А. Шубин). Из них мужчин было 45, женщин – 36. Во всех случаях диагноз был поставлен на основании комплекса эпидемиологических и клинико-лабораторных данных и подтвержден серологическим способом (ИФА III поколения). HLA-типирование осуществлено стандартным двухступенчатым микролимфоцитотоксическим тестом (Р. Terasaki et al., 1978) с использованием набора специфических сывороток СПбНИИ гематологии и переливания крови (Россия). Из 81 пациента с установленным HLA-фенотипом антигены локусов А и В были исследованы у всех (81), Сw – 60. Группу контроля при иммуногенетических исследованиях составили 795 практически здоровых доноров Волго-Вятского региона, сопоставимых по возрасту и полу с группой больных смешанной инфекцией HAV+HBV (Г. Зайцева, 1989). Для оценки клинических и биохимических, данных, а также для выявления взаимосвязи между отдельными HLA-параметрами (антигенами, фенотипами, гаплотипами) и клинико-лабораторными показателями применяли общепринятые методы вариационной статистики.

Полученные результаты. При анализе частоты встречаемости тканевых антигенов у пациентов с микст-гепатитом А+В по сравнению со здоровыми были обнаружены ряд особенностей. В частности, у больных с повышенной частотой встречаются антигены HLA-A10, B21, Cw2 и Cw5, увеличивая риск развития смешанной инфекции HAV+HBV у их обладателей в 2,27-7,64 раз. Напротив, антиген HLA-B5 встречается у заболевших достоверно реже, чем у здоровых, обуславливая повышенную устойчивость к микст-гепатиту А+В его носителей. Сведения о характере распределения у больных не отдельных HLA-антигенов, а их сочетаний по двум и более антигенным локусам значительно увеличивает диагностическую ценность исследований. В связи с этим, мы проанализировали частоту встречаемости фено- и гаплотипических сочетаний тканевых антигенов при микст-гепатите А+В по сравнению со здоровыми. Было обнаружено, что относительно контроля среди больных смешанной инфекцией HAV+HBV достоверно чаще выявляются HLA-фенотипы A10-A19, B7-B21, B8-B13, B17-B18, B21-

Устюжанинов В.Н., Вожегова Н.П.,
Стражникова Г.А.
**ЗАВИСИМОСТЬ ВЫРАЖЕННОСТИ
КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ
ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ
HAV+HBV ОТ HLA-АНТИГЕНОВ**
ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская
академия, г. Киров

Актуальность. Согласно последним представлениям, механизм формирования любого патологического состояния обусловлен взаимодействием двух факторов: «внешних», определяющих возникновение болезни, и «внутренних», ответственных за ответ организма на развитие патологического процесса. Среди эндогенных факторов в последнее время важное место отводят системе главного комплекса гистосовместимости человека HLA (Human Leucocyte Antigens) – одной из наиболее биологически значимых систем организма человека, характеризующейся выраженным

B35, Cw2-Cw3 и гаплотипы HLA-A3-B21, A9-B8, A9-B21, A10-B7, A10-B14, A10-B17, A10-B22, A3-Cw2, A10-Cw3, A19-Cw2, B18-Cw2, A2-B18-Cw2, значительно предрасполагающие к развитию заболевания их обладателей.

Итак, иммуногенетическим маркерами HAV-инфекции на фоне носительства HBV являются HLA-A10, B21, Cw2, Cw5, A10-A19, B8-B13, B17-B18, B21-B35, A3-B21, A9-B8, A9-B21, A10-B7, A10-Cw3, B18-Cw2. Защитную роль в отношении развития заболевания играют HLA-B5, A2-Cw3, A3-Cw4, B35-Cw4, A3-B35-Cw4.

Для выяснения механизма взаимосвязи тканевых антигенов с предрасположенностью к патологическому процессу, с целью уточнения причин клинического полиморфизма заболевания, мы изучили выраженность клинико-биохимических параметров при смешанной инфекции HAV+HBV в зависимости от HLA-фенотипа пациентов. В результате было обнаружено, что среди больных с ухудшением самочувствия при появлении желтухи по сравнению с пациентами без его ухудшения достоверно повышена частота HLA-B13. Головокружение имеет положительные ассоциации с HLA-B40, A9-B40, B8-Cw2, B40-Cw2, A3-B8-Cw2, головная боль – A2-B18-Cw2, нарушение сна – A2-A11, A2-B35, A11-B35, рвота – Cw6, B7-B35, боли в области печени – B21, A2-B7, неустойчивость стула – B35, метеоризм, вздутие живота – A26, A28-B21, A9-B18-Cw2. Геморрагический синдром обусловлен присутствием в фенотипе больных HLA-B13, A2-B8, значительное увеличение размеров печени – B8, спленомегалия – A19, высокая гипербилирубинемия – B17, интенсивный цитолиз – Cw3, B40-Cw3, выраженная мезенхимально-воспалительная реакция – B18-Cw2, существенное угнетение процессов синтеза белка в печени – B35-Cw4, A2-B35-Cw4. Выраженная продолжительность периода разгара имеет положительные ассоциации с HLA-A28, Cw4, A2-A3, B21-B35, A2-B8, A1-Cw4, A2-Cw4, A3-Cw4, B8-Cw4, B35-Cw4.

Таким образом, клинико-биохимические показатели при смешанной инфекции HAV+HBV более выражены при наличии в фенотипе HLA-A19, A28, B8, B13, B17, Cw3, Cw4, A2-A3, B21-B35, A2-B8, A1-Cw4, A2-Cw4, A3-Cw4, B8-Cw4, B18-Cw2, B35-Cw4, B40-Cw3, A2-B35-Cw4, среди которых многие специфичности (HLA-B8, B17, A2-A3, B21-B35, A2-B8, A3-Cw4, B18-Cw2, B35-Cw4), видимо, ассоциируясь с неадекватной иммунореактивностью, не только предрасполагают к развитию данного заболевания, но также обуславливают его среднетяжелое или тяжелое, негладкое и затяжное течение, а также формирование неблагоприятных исходов.

Выводы. Генетический фон играет важную роль в развитии микст-инфекции гепатита А и носительства HBV: иммуногенетическими маркерами заболевания являются HLA-A10, B21, Cw2, Cw5, A10-A19, B8-B13, B21-B35, A3-B21, A9-B21. Защитную роль в отношении возникновения сочетанной инфекции HAV+HBV играют HLA-B5, A2-Cw3, A3-Cw4, B35-Cw4, A3-B35-Cw4. Приведенные данные можно использовать для формирования среди населения групп, имеющих повышенный риск развития данной патологии, с целью ее своевременной профилактики (путем вакцинации против гепатита А всех неиммунных к HAV носителей HBV).

Преимущественная выраженность клинико-биохимических изменений при микст-гепатите А+В генетически детерминирована и ассоциируется с наличием в фенотипе больных HLA-A19, A28, B8, B13, B17, Cw3, Cw4, A2-A3, B21-B35, A2-B8, A1-Cw4, A2-Cw4, A3-Cw4, B8-Cw4, B18-Cw2, B35-Cw4, B40-Cw3, A2-B35-Cw4. Полученные результаты можно использовать в качестве дополнительных критериев прогноза данной патологии, а также для выбора ее адекватной терапии еще в начале инфекционного процесса с целью улучшения прогноза заболевания.