

# ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ HBV-ИНДУЦИРОВАННОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Уразова О.И., Евстигнеева И.С., Чуйкова К.И.

ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», кафедра инфекционных болезней ФПК и ППС и кафедра патофизиологии,  
г. Томск

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ иммунологических показателей у больных с HBV-индуцированным циррозом печени (ЦП) и больных с острым и хроническим вирусными гепатитами В (ОВГВ, ХВГВ). Продемонстрировано, что у больных с циррозом печени отмечается активация В-звена иммунитета (повышение содержания в крови CD22<sup>+</sup> лимфоцитов, IL-4, циркулирующих иммунных комплексов), сочетающаяся с увеличением численности CD16-позитивных лимфоцитов и Т-дефицитом. Установлено, что наиболее выраженные различия регистрируются при сопоставлении иммунологических параметров у пациентов с ЦП и ОВГВ с последующей элиминацией вируса. При сравнении показателей у больных с ЦП и ХВГВ найденные различия не зависят от фазы репликации или интеграции вируса.

**Ключевые слова:** HBV-индуцированный цирроз печени, острый вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит В, лимфоциты, цитокины.

*Urazova O.I., Evstigneyeva I.S., Tchuikova K.I.*

## IMMUNOLOGICAL FEATURES IN LIVER CIRRHOSIS INDUCED BY HEPATITIS B VIRUS

**Abstract.** A comparative analysis of immunological data was performed in the patients with HBV-induced liver cirrhosis, and in a group of patients with acute and chronic viral hepatitis B (AVHB, CVHB). Activation of B cell immune compartment (increase in CD22<sup>+</sup> lymphocytes and IL4, circulating immune complexes in blood) was demonstrated in patients with liver cirrhosis, being also associated with increased numbers of CD16<sup>+</sup> lymphocytes and T-cell deficiency. It was revealed that the differences are most expressed upon comparison of immunologic data from the patients with liver cirrhosis, and AVHB followed by clearance of the virus. When comparing these groups, the differences in immunological state between the patients with liver cirrhosis and CVHB did not depend on the phase of viral replication or integration. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 6, pp 597-604)

## Введение

Проблема вирусного гепатита является в настоящее время чрезвычайно актуальной в связи с широкой его распространенностью [8]. Тече-

ние HBV-инфекции варьирует от самоизлечивающегося заболевания до персистирующей инфекции. Хронический гепатит В является ведущим фактором развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Как свидетельствуют результаты статистических исследований, во многих странах мира смертность при хронических формах гепатита В в 5-10 раз выше, чем при острых его вариантах. Согласно данным мировой статистики, HBV-инфекция, прежде всего, за счет хронических форм, входит в первые 10 причин смертности населения [3].

---

### Адрес для переписки:

Евстигнеева Инна Сергеевна  
117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, 57,  
корп. 1, кв. 72.  
Тел.: 8 (499) 744-53-23.  
E-mail: DementevAB@rambler.ru

Несомненно, течение и исходы заболевания зависят в значительной степени от состояния иммунной системы пациента, направленности и выраженности иммунного ответа. В настоящее время изучены различные аспекты противовирусной реактивности организма, в том числе и при HBV-инфекции [1, 3, 13]. Показано, что специфика иммунного ответа при вирусном гепатите играет основополагающую роль в патогенезе повреждения печени. Кроме того, очевидно, что если в отношении острой и хронической HBV-инфекции накоплено достаточно большое количество фактического материала, то механизмы развития тяжелейшего последствия прогрессирования HBV-инфекции – вирусного цирроза печени – до сих пор остаются мало изученными.

В связи с этим целью исследования явилось изучение и сравнение иммунологических показателей у больных с циррозом печени (ЦП), этиологическим фактором которого явилась HBV-инфекция, и больных с острым и хроническим вирусными гепатитами В.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 17 больных ЦП (13 мужчин и 4 женщины) в стадии ком-

пенсации в фазе интеграции вируса гепатита В (ПЦР к ДНК HBV отрицательная), 55 больных (23 мужчины и 32 женщины) с острым вирусным гепатитом В (ОВГВ); 46 человек (32 мужчины и 14 женщин) с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ). Пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении городской больницы № 3 и наблюдались амбулаторно в поликлиниках г. Томска.

Группа больных с ЦП была однородной. Больные с ОВГВ были разделены на две группы: 1-я (49 человек) – больные ОВГВ с последующей элиминацией вируса (при обследовании через 6-8 месяцев после выписки) и 2-я группа (6 человек) – больные ОВГВ с последующим сохранением вируса. У пациентов 2-й группы через 6-8 месяцев после острого периода сохранялись признаки репликации вируса, о чем свидетельствовало обнаружение ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Больные с ХВГВ были разделены также на две группы: 1-я – больные ХВГВ в стадии умеренной степени активности, в фазе репликации вируса, без фиброза (34 человека) (HBeAg, ПЦР к ДНК HBV положительные); 2-я группа – больные ХВГВ в стадии умеренной степени активности, в фазе интеграции вируса

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ HBV-ИНДУЦИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ( $\bar{x} \pm m$ )

Показатель	Больные с циррозом печени	Здоровые доноры	Уровень статистической значимости различий
CD3 <sup>+</sup> , %	37,53±2,37	54,93±1,30	< 0,01
CD3 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,83±0,11	1,22±0,04	< 0,05
CD4 <sup>+</sup> , %	20,94±2,10	21,55±1,07	> 0,05
CD4 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,46±0,09	0,47±0,02	> 0,05
CD8 <sup>+</sup> , %	17,12±1,29	21,02±0,96	< 0,05
CD8 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,38±0,02	0,47±0,01	> 0,05
CD16 <sup>+</sup> , %	24,94±2,43	11,18±1,22	< 0,001
CD16 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,58±0,04	0,26±0,01	< 0,05
CD22 <sup>+</sup> , %	26,06±2,97	15,45±0,92	< 0,001
CD22 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,62±0,03	0,36±0,01	< 0,05
ЦИК, у.е.о.п.	58,98±9,32	48,91±4,64	< 0,001
IFN $\alpha$ , пг/мл	0,08±0,02	8,09±1,36	< 0,001
IFN $\gamma$ , пг/мл	0,34±0,34	19,80±3,57	< 0,001
IL-1 $\beta$ , пг/мл	52,11±8,01	29,14±1,45	< 0,05
IL-4, пг/мл	213,95±34,38	34,60±6,99	< 0,001
TNF $\alpha$ , пг/мл	2,01±0,32	1,54±0,41	> 0,05

без фиброза (12 человек) (HBeAg, ПЦР к ДНК HBV отрицательные).

Определение содержания в крови CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup> несущих лимфоцитов проводили иммуноцитохимическим методом с использованием реагентов фирмы «Дакко» (Дания). Уровень цитокинов в сыворотке крови устанавливали при помощи наборов для иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями изготовителей наборов (интерферон α (IFNα), интерлейкин 4 (IL-4): «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия; интерферон γ (IFNγ), интерлейкин 1β (IL-1β), фактор некроза опухоли α (TNFα): «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия).

Ни один из больных, вошедших в группы наблюдения, не имел хронических заболеваний, оказывающих существенное влияние на течение вирусного гепатита В (исключались другие вирусные гепатиты (А, С, D, E), неинфекционные заболевания печени, хронический опи-

сторхоз, обострение хронических воспалительных процессов, аутоиммунные заболевания, эндокринные заболевания), не употреблял наркотиков, не злоупотреблял алкоголем.

Контрольную группу составили 46 здоровых доноров (26 мужчин и 20 женщин) сопоставимого возраста.

Были использованы следующие методы статистического анализа: расчет описательных статистик (среднее – X, стандартная ошибка среднего m), оценка интенсивности связи анализируемых признаков (коэффициент φ, коэффициент контингенции и V-коэффициент Крамера), сравнение средних значений количественных показателей по критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Взаимосвязь количественных признаков оценивалась по значению коэффициента параметрической корреляции Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

**ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ HBV-ИНДУЦИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В (ОВГВ) В РАЗГАР ЗАБОЛЕВАНИЯ (X±m)**

Показатель	Больные с циррозом печени	Больные ОВГВ с последующей элиминацией вируса (1-я группа)	Больные ОВГВ с последующим сохранением вируса (2-я группа)	Уровень статистической значимости различий	
	1	2	3	1-2	1-3
CD3 <sup>+</sup> , %	37,53±2,37	48,00±2,65	45,33±4,45	< 0,01	> 0,05
CD3 <sup>+</sup> , х 10 <sup>9</sup> /л	0,83±0,11	1,05±0,10	0,98±0,20	> 0,05	> 0,05
CD4 <sup>+</sup> , %	20,94±2,10	19,16±1,40	20,83±3,37	> 0,05	> 0,05
CD4 <sup>+</sup> , х 10 <sup>9</sup> /л	0,46±0,09	0,42±0,05	0,42±0,06	> 0,05	> 0,05
CD8 <sup>+</sup> , %	17,12±1,29	16,58±1,80	17,50±3,43	> 0,05	> 0,05
CD8 <sup>+</sup> , х 10 <sup>9</sup> /л	0,38±0,02	0,41±0,05	0,34±0,04	> 0,05	> 0,05
CD16 <sup>+</sup> , %	24,94±2,43	7,95±0,78	8,50±2,38	< 0,001	< 0,001
CD16 <sup>+</sup> , х 10 <sup>9</sup> /л	0,58±0,04	0,19±0,03	0,19±0,06	< 0,05	< 0,05
CD22 <sup>+</sup> , %	26,06±2,97	9,26±0,88	7,50±0,61	< 0,001	< 0,001
CD22 <sup>+</sup> , х 10 <sup>9</sup> /л	0,62±0,03	0,25±0,04	0,15±0,03	< 0,05	< 0,05
ЦИК, у.е.о.п.	58,98±9,32	204,00±26,36	151,83±22,86	< 0,001	< 0,001
IFNα, пг/мл	0,08±0,02	13,92±4,30	9,93±1,78	< 0,001	< 0,05
IFNγ, пг/мл	0,34±0,34	69,08±10,51	132,50±15,50	< 0,001	< 0,05
IL-1β, пг/мл	52,11±8,01	137,46±19,59	80,09±14,24	< 0,05	< 0,05
IL-4, пг/мл	213,95±34,3	69,85±33,85	0	< 0,05	< 0,001
TNFα, пг/мл	2,01±0,32	37,81±12,95	4,56±2,29	> 0,05	> 0,05

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ НВВ-ИНДУЦИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В (ХВГВ) ( $X \pm m$ )

Показатель	Больные с циррозом печени	Больные с ХВГВ в фазе репликации вируса (1-я группа)	Больные с ХВГВ в фазе интеграции вируса (2-я группа)	Уровень статистической значимости различий	
	1	2	3	1-2	1-3
CD3 <sup>+</sup> , %	37,53±2,37	53,54±1,92	56,25±2,87	< 0,001	< 0,001
CD3 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,83±0,11	1,20±0,11	1,16±0,13	< 0,05	< 0,05
CD4 <sup>+</sup> , %	20,94±2,10	22,97±1,28	24,00±1,64	> 0,05	> 0,05
CD4 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,46±0,09	0,54±0,06	0,52±0,07	> 0,05	> 0,05
CD8 <sup>+</sup> , %	17,12±1,29	17,66±1,18	18,50±1,59	> 0,05	> 0,05
CD8 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,38±0,02	0,41±0,04	0,41±0,05	> 0,05	> 0,05
CD16 <sup>+</sup> , %	24,94±2,43	11,40±1,48	14,50±2,53	< 0,001	< 0,01
CD16 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,58±0,04	0,24±0,04	0,31±0,05	< 0,05	< 0,05
CD22 <sup>+</sup> , %	26,06±2,97	9,29±0,76	9,75±1,45	< 0,001	< 0,001
CD22 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л	0,62±0,03	0,40±0,05	0,20±0,03	< 0,05	< 0,01
ЦИК, у.е.о.п.	58,98±9,32	98,63±11,01	87,67±13,60	< 0,05	< 0,05
IFN $\alpha$ , пг/мл	0,08±0,02	9,74±0,39	10,30±0,22	< 0,001	< 0,001
IFN $\gamma$ , пг/мл	0,34±0,34	93,00±14,46	79,39±23,57	< 0,001	< 0,001
IL-1 $\beta$ , пг/мл	52,11±8,01	124,20±18,22	93,75±24,25	< 0,05	< 0,05
IL-4, пг/мл	213,95±34,38	26,40±11,39	92,50±57,93	< 0,01	> 0,05
TNF $\alpha$ , пг/мл	2,01±0,32	61,05±33,79	109,61±48,97	< 0,001	< 0,001

## Результаты

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациентов с НВВ-индуцированным ЦП в стадии компенсации в фазе интеграции вируса показало статистически значимое снижение в 1,5 раза относительного ( $p < 0,01$ ) и абсолютного ( $p < 0,05$ ) количества CD3<sup>+</sup> лимфоцитов и в 1,2 раза относительного содержания CD8<sup>+</sup> клеток ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц (табл. 1). Наряду с этим, отмечалось достоверное увеличение относительного ( $p < 0,001$ ) и абсолютного ( $p < 0,05$ ) количества CD16<sup>+</sup> клеток и CD22<sup>+</sup> лимфоцитов. Кроме этого, у больных с ЦП было достоверно выше содержание ЦИК в крови по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей CD-популяционного состава лимфоцитов крови у больных с ЦП и у пациентов с ОВГВ в разгар заболевания с последующей элиминацией вируса (1-я группа) и с последующим сохранением вируса (2-я груп-

па) устанавливалась большая выраженность различий при ЦП по сравнению с больными ОВГВ 1-й группы (табл. 2). Так, у больных с ЦП относительное содержание CD3<sup>+</sup> лимфоцитов было ниже, чем у пациентов с ОВГВ с элиминацией вируса в разгар заболевания ( $p < 0,01$ ). Кроме этого, у больных с ЦП было статистически значимо выше относительное ( $p < 0,001$ ) и абсолютное ( $p < 0,05$ ) содержание CD16<sup>+</sup> и CD22<sup>+</sup> клеток по сравнению с аналогичными параметрами у пациентов с ОВГВ с последующей элиминацией вируса в разгар заболевания. У больных с ОВГВ с последующим сохранением вируса имели место те же различия в CD-клеточном составе лимфоцитов по сравнению с ЦП, что и у больных 1-й группы, однако количество зрелых Т-лимфоцитов у них было одинаковым ( $p < 0,05$ ).

Помимо указанных изменений, у больных с ЦП отмечалось более низкое содержание в сыворотке крови ЦИК по сравнению с таковым у больных ОВГВ обеих групп в разгар заболевания (табл. 2).

При анализе CD-клеточного состава лимфоцитов у больных с ЦП и у больных с ХВГВ в фазе репликации и в фазе интеграции вируса установленные различия не зависели от фазы инфекционного процесса. Так, у пациентов с ЦП по сравнению с показателями у больных с ХВГВ выявлялось достоверное более низкое количество в крови CD3<sup>+</sup> клеток и достоверно более высокое относительное и абсолютное количество CD16<sup>+</sup> лимфоцитов и CD22<sup>+</sup> клеток. Уровень ЦИК у больных с ЦП был достоверно ниже, чем у пациентов с ХВГВ ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Изучение содержания цитокинов в периферической крови у пациентов с HBV-индуцированным ЦП в стадии компенсации и в фазе интеграции вируса показало, что концентрация IFN $\alpha$  в сыворотке крови у данной группы больных оказалась сниженной по сравнению с нормой (табл. 1) почти в 100 раз ( $p < 0,01$ ), IFN $\gamma$  – в 58 раз ( $p < 0,01$ ). Уровень IL-4, напротив, оказался выше нормальных значений в 6,5 раза ( $p < 0,01$ ). Также статистически значимо возрастала концентрация в крови IL-1 $\beta$  (в 1,7 раз) и TNF $\alpha$  (в 1,3 раза) ( $p < 0,05$ ).

При сравнении содержания цитокинов у больных с ЦП и у пациентов с ОВГВ в разгар заболевания с последующей элиминацией (1-я группа) и с последующим сохранением вируса (2-я группа) (табл. 2) при ЦП было выявлено более низкое содержание IFN $\alpha$  (в 174 раза по сравнению с 1-й группой больных [ $p < 0,001$ ]) и в 124 раза по сравнению со 2-й группой больных [ $p < 0,05$ ]) и IFN $\gamma$  (в 203 раза по сравнению с 1-й группой [ $p < 0,001$ ]) и в 390 раз по сравнению со 2-й группой больных ОВГВ [ $p < 0,05$ ]) в крови. Уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных с ЦП был ниже, чем у больных с ОВГВ в разгар заболевания с последующей элиминацией вируса в 2,6 раза, чем у больных ОВГВ с последующим сохранением вируса – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Обращало на себя внимание более высокое содержание IL-4 у больных ЦП по сравнению с таковым при ОВГВ ( $p < 0,001$ ), причем у больных ОВГВ с последующим сохранением вируса в разгар болезни уровень IL-4 в крови был «нулевым». Содержание TNF $\alpha$  у больных с ЦП и у пациентов с ОВГВ обеих групп не имело достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

При сравнении показателей цитокинового профиля крови у больных с ЦП и у больных ХВГВ умеренной степени активности в фазе репликации и в фазе интеграции вируса (табл. 3) у больных с ЦП было выявлено более низкое

содержание в крови IFN $\alpha$  ( $p < 0,001$ ), IFN $\gamma$  ( $p < 0,001$ ) и IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными параметрами у пациентов с ХВГВ в обеих группах. Уровень IL-4 был достоверно выше у больных с ЦП, чем у пациентов с ХВГВ в фазе репликации вируса ( $p < 0,001$ ) и не отличался от значения аналогичного показателя в группе пациентов с ХВГВ в фазе интеграции вируса ( $p > 0,05$ ). Содержание TNF $\alpha$  у больных с ЦП было ниже, чем у с больных с ХВГВ ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Выявленное нами при ЦП и ОВГВ снижение количества CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов следует рассматривать как проявление вторичной иммунной недостаточности, формирование которой могло быть обусловлено рядом факторов: повреждающим действием на клетки вируса и токсинов, накапливающихся в организме в связи с активацией цитодеструктивных процессов и нарушением детоксикационной функции «больной» печени, угнетением формирования антигенспецифичных клонов Т-лимфоцитов, а также их ускоренной апоптотической гибелью и элиминацией из периферической крови. С другой стороны, снижение числа CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в крови может определяться перераспределением антигенреактивных клеток и их сосредоточением в очаге инфекции [11, 7, 6].

Содержание CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов у больных с ЦП статистически значимо не отличалось от таковых при ОВГВ и ХВГВ. Однако количество цитотоксических клеток у всех больных с HBV-инфекцией было ниже относительно контрольных показателей.

У пациентов с ЦП фиксировалось увеличение числа CD16<sup>+</sup> лимфоцитарных клеток, что, возможно, является благоприятным признаком, а у больных с ОВГВ и ХВГВ содержание их в крови соответствовало норме. Известно, что НК-клетки осуществляют неспецифическую защиту организма-хозяина от внутриклеточных паразитов и обеспечивают иммунобиологический надзор за постоянством его клеточного состава [2]. Вместе с тем выявленная в нашем исследовании у больных ХВГВ в фазе репликации вируса положительная корреляция между числом CD16<sup>+</sup> лимфоцитов и длительностью желтушности склер и кожных покровов ( $r = 0,81$ ,  $p = 0,015$ ) может свидетельствовать о возможном участии этих клеток в развитии воспалительно-некротического процесса в печени. У больных ХВГВ в фазе

интеграции вируса корреляционная взаимосвязь между количеством CD16<sup>+</sup> клеток и TNF $\alpha$  была отрицательной ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,004$ ). Однако у пациентов с ЦП в стадии компенсации в фазе интеграции вируса устанавливалась положительная корреляция между повышенным содержанием NK-клеток и возрастом больных ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,006$ ), а также между содержанием в крови CD16<sup>+</sup> лимфоцитов и IFN $\alpha$  ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,002$ ).

NK-клетки, как было указано выше, осуществляют неспецифическую защиту макроорганизма от внутриклеточных инфектогенов. Помимо этого, в условиях дефицита факторов специфического иммунитета «натуральные киллеры» способны компенсировать дефекты секреции иммунорегуляторных цитокинов, в частности интерферонов. В этой связи положительную связь между содержанием NK-клеток и IFN $\alpha$  в крови можно рассматривать как проявление цитокиноопосредованной модуляции процессов неспецифической защиты, реализующихся с участием «натуральных киллеров» [4].

У всех больных с HBV-инфекцией содержание в сыворотке крови ЦИК было повышенным. Содержание В-лимфоцитов у пациентов с ЦП также увеличивалось. Вместе с тем, как утверждают некоторые авторы, протективная эффективность этих клеток в условиях HBV-инфекции ограничена [5]. Таким образом, В-лимфоцитоз в данной ситуации, возможно, является одним из факторов адаптации. В то же время количество CD22<sup>+</sup> лимфоцитов у больных ОБГВ в разгар заболевания и у больных с ХВГВ умеренной степени активности значительно снижалось, что, с одной стороны, могло быть связано с активным антителообразованием и накоплением В-лимфоцитов в органе-мишени у данной категории больных, с другой – могло быть следствием сочетанного Т- и В-дефицита, а именно истощения пролиферативного потенциала В-лимфоцитов в условиях повышенного их «расходования» в процессах антителообразования, что, по-видимому, служит неблагоприятным признаком, о чем свидетельствовало, в частности, наличие положительной корреляции между пониженным относительным числом CD22<sup>+</sup> лимфоцитов в крови и длительностью желтушности склер и кожных покровов у больных ХВГВ в фазе репликации вируса ( $r = 0,75$ ,  $p = 0,033$ ).

Уровень в крови IFN $\alpha$  у больных с ЦП был резко угнетен, в то время как у пациентов

с ОБГВ и ХВГВ не выявил достоверных различий по сравнению с нормой.

Наряду с этим у больных с ХВГВ в фазе репликации вируса отмечалась положительная корреляционная зависимость между уровнем IFN $\alpha$  и повышенной концентрацией АЛТ ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,014$ ) в крови. По-видимому, при обострении хронической HBV-инфекции снижение активности репликации HBV возможно не только за счет цитолиза, но и активации продукции противовирусных цитокинов, которые, в свою очередь, могут инициировать повреждение инфицированных гепатоцитов, блокировать процессы вирусного «воспроизводства» [9, 10].

Изучение концентрации IFN $\gamma$  в сыворотке крови у больных с HBV-инфекцией выявило достоверное ее увеличение у больных с ОБГВ и ХВГВ. Напротив, у больных с ЦП синтез IFN $\gamma$  был резко сниженным, что, вероятно, свидетельствует о «поломе» при ЦП механизма IFN $\gamma$ -опосредованной противовирусной защиты, направленного на поддержание Т-клеточного ответа.

Содержание TNF $\alpha$  в крови у больных с ЦП не отличалось от нормы. Однако у больных с ОБГВ и ХВГВ отмечалось выраженное изменение содержания этого, цитокина концентрация которого была повышенной.

Проведенная в ходе исследования оценка содержания в сыворотке крови IL-1 $\beta$  показала, что у всех обследованных нами больных (с ЦП ОБГВ, ХВГВ) концентрация цитокина была выше нормы. Причем уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных с ЦП был значительно ниже, чем у больных ОБГВ в разгар заболевания и у больных с ХВГВ. В ряде работ по изучению хронического вирусного гепатита было отмечено, что прогрессивное повреждение печени связано с активацией цитокинов Th1-типа и обратной регуляцией цитокинов Th2-типа (IL-4) [11]. Эти авторы предполагают наличие определенной роли иммунных реакций гиперчувствительности замедленного типа в повреждении печени при вирусном гепатите. Установленная в нашем исследовании положительная корреляция у больных с ХВГВ повышенной концентрации IL-1 $\beta$  в крови с содержанием АСТ ( $r = 0,90$ ,  $p = 0,002$ ) подтверждает данные литературы о гепатоповреждающем действии IL-1 $\beta$ .

Обращало на себя внимание резкое увеличение содержания IL-4 в сыворотке крови у больных с ЦП. У больных ОБГВ с элиминацией вируса в период разгара инфекции концентрация IL-4 не изменялась, однако у больных с ОБГВ

с последующим сохранением вируса она была равна «нулю». У больных с ХВГВ содержание IL-4 также практически не изменялось по сравнению с нормой. Увеличение содержания этого цитокина у больных с ЦП наряду с увеличением содержания CD22<sup>+</sup> лимфоцитов и ЦИК может быть свидетельством переориентации иммунного ответа с клеточного (Th1) на гуморальный (Th2) путь. Вероятно, такая реакция является собой пример одной из сторон «противоиммунной» стратегии вируса, позволяющей ему длительное время персистировать в организме путем внесения «разлада» в систему противовирусной защиты по принципу «активна, но неэффективна», то есть смещения иммунного баланса в направлении заранее нерезультативной активации В-клеток [12, 13, 11].

## Заключение

1) В основе дезорганизации иммунной системы при HBV-инфекции в период цирроза печени лежит активация гуморального иммунитета (повышение содержания CD22<sup>+</sup> клеток, циркулирующих иммунных комплексов) на фоне увеличения численности CD16-позитивных лимфоцитов и Т-клеточного (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) дефицита. При остром и хроническом вирусном гепатите В нарушения адаптивного иммунитета обуславливаются снижением количества CD8<sup>+</sup> и CD22<sup>+</sup> клеток при одновременном увеличении циркулирующих иммунных комплексов в крови.

2) При сравнении показателей CD-фракционного состава лимфоцитов наиболее существенные различия обнаруживаются при циррозе печени в сопоставлении с группой пациентов с острым вирусным гепатитом В с последующей элиминацией вируса; у больных с хроническим вирусным гепатитом В найденные различия не зависят от фазы жизненного цикла вируса (репликация или интеграция).

3) На всех этапах HBV-инфекции обнаруживается дисбаланс Th1- и Th2-цитокинов. При хроническом вирусном гепатите В отмечается увеличение содержания провоспалительных цитокинов (IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) в сыворотке крови, в то время как при HBV-индуцированном циррозе печени доминирует резкое повышение концентрации IL-4 и снижение IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  в крови.

4) У пациентов, страдающих ЦП, при сравнении с больными острым вирусным гепатитом В в разгар заболевания и с хроническим вирусным гепатитом В отмечались неоднозначные

изменения содержания IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$ , IL-4, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  в крови, которые были наиболее выражены сравнительно с острым периодом вирусного гепатита В вне зависимости от последующей элиминации или сохранения вируса.

## Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Буевров А.О. Механизмы иммунного ускользания при вирусных гепатитах // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 5. — С. 45.
2. Жукова О.Б. Нарушения иммунофенотипического и цитогенетического статуса лимфоцитов периферической крови при персистенции вирусов клещевого энцефалита и гепатитов В, С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2003. — 23 с.
3. Львов Д.К. Новые и вновь возникающие вирусные инфекции // Вопр. вирусологии. — 2000. — № 4. — С. 4-7.
4. Новицкий В.В., Уразова О.И. Дизрегуляторная патология кроветворной и иммунной системы при инфекционном процессе // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, № 1. — С. 43-52.
5. Приймаги Л.С., Кремерман И.Б., Тэфанова В.Т., Талло Т.Г., Осадчая Г.С. Функциональное состояние системы интерферона при инаппарантной и клинической инфекции вирусными гепатитами В и С // Вопр. вирусологии. — 1999. — № 2. — С. 85-88.
6. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганова Е.В., Шевела Е.Я., Никонов С.Д., Жданов О.А., Мостовая Г.В., Останин А.А., Черных Е.Р. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // Пробл. туберкулеза. — 2004. — № 5. — С. 23-28.
7. Черных Е.Р., Сахно Л.В. и др. Субпопуляционная принадлежность Т-клеток, подверженных анергии и апоптозу у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 7. — С. 43-47.
8. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНЦМ МЗ РФ, 2003. — 383 с.
9. Ferrari C., Missale I.G., Boni C. Immunopathogenesis of hepatitis B // International EASL consensus conference on hepatitis B: manuscripts. — Geneva, 2002. — P. 19-30.
10. Koziel M.J. Cytokines in viral hepatitis // Semin. Liver Dis. — 1999. — Vol. 19, N 2. — P. 157-169.

11. Seah G.T., Rook G.A. IL-4 influences apoptosis of mycobacterium-reactive lymphocytes in the presence of TNF $\alpha$  // J. Immunol. – 2001. – Vol. 167. – P. 1230-1237.

12. Seder R.A., Marth T., Sieve M.C., Strober W., Letterio J.J., Roberts A.B., Kelsall B. Factors involved in the differentiation of TGF-beta-producing cells from naive CD4<sup>+</sup> T-cells: IL-4 and IFN $\gamma$  have opposing effects, while TGF $\beta$  positively regulates its on production // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160, N 12. – P. 5719-5728.

13. Walker D., Jason J., Wallace K., Slaughter J., Whatley V., Han A., Nwanyanwu O.C., Kazembe P.N., Dobbie H., Archibald L., Jarvis W.R. Spontaneous cytokine production and its effect on induced production // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2002. – Vol. 9, N 5. – P. 1049-1056.

*поступила в редакцию 15.04.2007  
принята к печати 30.05.2007*