

ную) можно объяснить только другой патологией.

Формирующийся цирроз печени зарегистрирован у 7 больных (мужчин – 6, женщин – 1; средний возраст – 39 лет) с умеренной и выраженной активностью воспалительного процесса в печени. Из них более половины больных (57,1%) злоупотребляли алкоголем.

Таким образом, выявлено, что основное количество больных ХГС (72,5%) имеют морфологические изменения в печени в виде слабого фиброза и слабой активности воспалительных изменений в печени. При этом у 24,0% больных отмечен умеренно выраженный фиброз при незначительной активности гепатита.

Выводы

Основными путями инфицирования у больных ХГС являются перенесенные оперативные вмешательства

(63,2%) и гемотрансфузии (39,7). Особенностью клиники у больных ХГС являлся клинический вариант хронического гепатита с печеночными (в 65,3% случаев) и внепеченочными (в 44,8% случаев) проявлениями. Отмечено, что комбинация повреждающих факторов алкогольной и вирусной природы увеличивает частоту и скорость развития цирроза печени.

Морфологические изменения печени имели место у всех больных с ХГС, и проявлялись в большинстве случаев слабо выраженным фиброзом и слабой активностью воспалительных изменений. Во многих случаях минимальная активность сочеталась со слабой степенью фиброза, но в то же время у части (24,0%) больных выраженная степень десмопластического процесса в печени не соответствовала низкой активности воспалительного процесса.

Литература

1. **Алексеева М.Н.** // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Прилож. №5. 1998. Т.8., №5. – С. 156-157.
2. **Балаян М.С.** Вирусные гепатиты: Энциклопедический словарь. 2-е изд., перераб. и доп. / Балаян М.С., Михайлов М.И. – М.: Амипресс, 1999. – 304 с.
3. **Барашкова Н.Н., Чибыева Л.Г.** // Вопросы рациональной гигиены, санитарии и эпидемиологии. Якутск, 1982. – С. 89-90.
4. **Безродных А.А., Чибыева Л.Г., Яковлев П.Н.** // III Всесоюзная конференция по адаптации человека в разных климатогеографических и производственных условиях. – Новосибирск, 1982. – Т.2. – С. 85-87.
5. **Шахгильдян И.В.** Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М.: Медицина, 2003. – 178 с.
6. **Юшук [и др.]** // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – №1. – С. 9-15.

Р.Г. Саввин

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО МАРКЕРА HLA У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ В В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Цель исследования. Поиск иммуногенетического HLA-маркера хронического вирусного гепатита В (HVB).

Материалы и методы. С помощью молекулярного метода HLA-генотипирования в соответствии со стандартами EFI (Европейской Федерации иммуногенетиков) проанализирован характер распределения лейкоцитарных антигенов класса I и II локусов A, B и DR среди больных хроническим гепатитом В в якутской популяции (n=64).

Результаты. В якутской популяции установлена статистическая достоверная ассоциация хронического вирусного гепатита В со следующими антигенами – HLA- A23, A24, A26 и B18 и протективного антигена HLA – B57 (p<0,05).

Заключение. По результатам исследования возможно в дальнейшем многофакторным методом выделить универсальный ген, играющий роль в переходе гепатита В в хроническую форму. Поиск иммуногенетических маркеров HLA хронических вирусных гепатитов В, С и D в якутской популяции требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова. Хронический вирусный гепатит В, HLA-генотипирование, молекулярный метод HLA-генотипирования.

The purpose. Searching of immunogenetic HLA-a marker of a chronic virus hepatitis B (HVB).

Materials and methods. By means of molecular method HLA - genotyping in conformity with standards EFI (the European Federation of Immunogenetics) character of distribution of leucocytes antigens of class I and II loci A, B and DR among patients with a chronic hepatitis B in the Yakut population (n=64) is analyzed.

Results. In the Yakut population the statistical authentic association of a chronic virus hepatitis B with following antigens - HLA- A23, A24, A26 and B18 and protective antigen HLA - B57 (p <0,05) is established.

The conclusion. By results of research probably in the future by a multifactor method it would be possible to allocate the universal gene playing a role in transition of a hepatitis B in the chronic form. Searching of the immunogenetic markers HLA of a chronic virus hepatitis B, C and D in the Yakut population demands the further studying.

Keywords. A chronic virus hepatitis B, HLA - genotyping, molecular method of HLA-genotyping.

Введение

Актуальность проблемы объясняется возрастающим количеством ежегодно регистрируемых случаев заболевания острым вирусным гепатитом, трудно прогнозируемым их течением и относительно частым формированием

хронических поражений печени. Якутия является гиперэндемичным регионом в России по хроническому вирусному гепатиту В (ХГВ) и его сателлита гепатита D.

На основе многочисленных исследований последнего десятилетия иммуногенетиками предложено использовать выявление антигенов системы гистосовместимости (HLA) человека в

качестве прогностического теста возможного исхода инфекционного процесса при встрече с инфекционным агентом (F. Amiel 1967.; Thomas H.C. et al., 1997; Петров Р.В., 1997).

Антигены HLA I и II классов имеют фундаментальное значение в иммунном ответе, регулируя клеточный и гуморальный иммунный ответ организма на инфекцию (Буверов А.О., 1998).

САВВИН Реворий Григорьевич – с.н.с., зав. группой мониторинга ХДЗ печени ФГНУ "Институт здоровья".

Генотипические факторы, связанные с антигенами HLA-системы, не только влияют на предрасположенность или на резистентность к развитию того или иного заболевания, но и участвуют в механизмах патогенеза (Тананов А.Т., 1978; Зарецкая Ю.М., 1983). Таким образом, определение тканевых антигенов HLA необходимо для расшифровки механизмов патогенеза, которые лежат в основе индивидуальных особенностей организма и способны оказывать влияние на предрасположенность лиц к заболеваниям, форму их проявления и возможные осложнения.

Большинство генетических исследований у больных с HVB-инфекцией

связано с изучением HLA ассоциаций. В нашей стране и за рубежом проводились лишь отдельные исследования по изучению различных HLA-аллелей 1-го типа у больных хроническими гепатитами В (Lin T.M. et al., 1989; Watanabe F. et al., 1993, Яздовский, В.Д., Попов Е.А., Волочкова Е.В. и др., 2004 г.). Иммуногенетические исследования молекулярным методом у больных хроническим гепатитом В в якутской популяции проведены впервые.

Цель исследования – поиск иммуногенетических маркеров ХГВ в якутской популяции.

Материалы методы

Нами изучены особенности распределения фенотипа больных ХГВ

аллелей I и II типа в якутской популяции. В группе больных было 64 чел., в контрольной группе – 39 чел. якутской популяции, средний возраст обследованных – $36 \pm 12,5$ лет. Также в качестве контроля использованы HLA-генотипы жителей г. Санкт-Петербурга, всего 2832 чел. (Бубнова Л.В.).

Использован молекулярный метод HLA-генотипирования в соответствии со стандартами EFI (Европейской федерации иммуногеников). Статистическая обработка проведена в программе Statistica 6. Для определения значимости различия частот встречаемости HLA антигенов в сравниваемых группах здоровых лиц и больных используется критерий χ^2 ("хи-квадрат") с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости генотипов контрольной группы в сравнении с частотой генотипов жителей г. Санкт-Петербурга представлена в табл. 1.

Статистически значимые антигены – HLA- A, B, DRB1 среди больных хроническим вирусным гепатитом В в якутской популяции приведены в табл.2.

Статистические результаты частоты регистрации антигенов локусов HLA- A, B, DRB1 у больных ХГВ в якутской популяции приведены в табл. 3.

Таким образом, в якутской популяции установлена статистически достоверная положительная связь ХГВ с наличием HLA- A23, A24, A26 и B18 и протективного антигена HLA-B57 ($p < 0,05$).

По данным других исследователей (Попов Е.А., Левитан Б.А., Алексеев Л.П. и др.), в этнических группах (русские и казахи), проживающих на территории Астраханской области, HLA-серологическим методом установлена статистически достоверная положительная ассоциация больных хроническим гепатитом В (ХГВ). Так, среди русской популяции маркерами ХГВ установлена связь со следующими антигенами – HLA-B18, HLA-B35, HLA-B40, HLA-Cw3 и отрицательная – с HLA-A2. У казахов с ХГВ установлена положительная ассоциация с HLA-A3, HLA-B18 и отрицательная – с HLA-A11.

Учитывая малое количество контрольной группы, сравнивали частоту встречаемости антигенов HLA-A, B, DRB1 среди больных в якутской популяции и жителей Санкт-Петербурга. При подборе антигенов HLA со значимыми различиями в частоте выявления

Таблица 1

Распределение антигенов – HLA- A, B, DRB1 в контрольной группе в якутской и русской популяции (приведены статистически значимые антигены)

Антиген	Частота встречаемости у жителей в Республике Саха, % (n=39)	Частота встречаемости у жителей СПб, % (n=2832)	P
A3	5,1	32,66	0,0002
A25	-	11,76	0,02
A26	-	10,66	0,03
A31	41,0	2,72	<0,0001
B27	23,1	10,34	0,008
B37	15,4	1,09	<0,0001
B38	-	8,69	0,049
B44	2,6	17,73	0,015
B46	2,6	-	<0,0001
B47	-	0,11	>0,05
B48	7,7	0,35	<0,0001
B57	23,1	6,41	<0,0001
B58	12,8	0,60	<0,0001
B61	35,9	1,5	<0,0001
DRB1 04	43,6	23,1	0,002
DRB1 07	2,6	24,0	0,002
DRB1 09	28,2	2,4	<0,0001
DRB1 10	12,8	2,9	0,0004

Таблица 2

Антиген	Частота встречаемости у больных, % (n=64)	Частота встречаемости в контрольной группе, % (n=39)	Достоверность различий
A23	9,4	-	$p=0,048$
A24	26,6	48,7	$p=0,038$
A26	9,4	-	$p=0,048$
B18	9,3	-	$p=0,048$
B27	25,0	23,1	$p>0,05$
B35	17,2	12,8	$p>0,05$
B37	7,8	15,4	$p>0,05$

Таблица 3

Аллели HLA	Больные ВГВ (n= 64)		Контроль (n= 39)		Критерий χ^2	DF	P	OR	95% Д.И.	RR	95% Д.И.
	Абс.	%	Абс.	%							
A 23	6	9,4	0	0	3,88	1	0,04	inf	0,67; Inf	1,7	0,85;85
A 24	17	26,6	19	48,7	4,3	1	0,04	0,4	15;0,95	0,67	0,94;0,98
A 26	6	9,4	0	0	3,88	1	0,04	inf	0,67; Inf	1,7	0,85;85
B 18	6	9,4	0	0	3,88	1	0,04	inf	0,67; Inf	1,7	0,85;85

Таблица 4

Сравнение частоты регистрации антигенов локусов HLA- A, B, DRB1 у больных ХГВ якутской популяции и жителей Санкт-Петербурга (контрольная группа)

Аллели HLA	Больные ВГВ (n= 64)		Контроль (n= 2832)		Критерий χ^2	p	OR	95% Д.И.	RR	95% Д.И.
	Абс.	%	абс	%						
A2	18	12,5	1454	51,3	12,6	0,001	0,38	0,2;0,7	0,38	0,2;0,7
A3	8	28,1	925	32,7	10,7	0,002	0,29	0,1;0,6	0,30	0,1;0,7
A23*	6	9,4	28	2,05	31,1	0,0005	10,4	3,7;27,6	8,7	3,5;18,5
A24*	17	26,6	658	23,2	5,4	0,63	1,2	0,7;2,2	1,2	0,006;0,8
A25	1	1,6	333	11,8	5,4	0,02	0,12	0,01;0,8	0,12	0,006;0,8
A26*	6	9,4	302	10,7	0,02	0,9	0,9	0,3;2,1	0,9	0,3;2,1
A31	29	45,3	77	2,7	375,1	0,0005	41,5	22,4;77,2	30,4	17,9;51,5
A33	5	7,8	29	1,02	19,4	0,0005	8,2	2,7;23,2	7,1	2,6;16,4
B27	16	25,0	29	10,3	219,8	0,0005	32,2	5,6;66,4	21,1	12,2;33,9
B35	11	17,2	672	23,7	1,0	0,31	0,7	0,3;1,4	0,7	0,3;1,3
B37	5	7,8	31	1,09	17,9	0,0005	7,7	2,5;21,6	6,7	2,4;15,6
B46	1	1,5	0	0	10,6	0,002	Inf	2,5;Inf	45,9	2,4;2,4
B48	6	9,3	10	0,3	77,0	0,0005	29,2	9,1;91,0	18,6	7,8;33,9
B50	6	9,3	33	0,6	25,9	0,0005	8,8	3,2;23,0	7,6	3,0;16,4
B58	8	12,5	17	0,6	90,1	0,0005	23,7	9,1;91,0	16,4	7,8;33,9
B61	13	20,3	42	1,5	109,2	0,0005	16,9	8,1;34,9	13,2	7,1;22,9
B62	18	28,1	334	11,8	14,1	0,0008	2,9	1,6;5,3	2,8	1,6;4,9
DRB1 08	10	15,6	150	5,3	11,4	0,0015	3,4	1,6;7,1	3,2	1,6;6,4
DRB1 04	31	48,4	654	23,1	14,1	0,0008	2,9	1,6;5,3	2,8	1,6;4,9
DRB1 09	16	25	68	2,4	105,6	0,0005	13,5	6,9;26,1	11,2	6,2;19,0
DRB1 14	7	10,7	108	3,8	6,6	0,011	3,1	1,3;7,3	2,9	1,3;6,5

* – Антигены якутской популяции со значимыми различиями.

OR – отношение шансов, RR – относительный риск.

ния между сравниваемыми группами применили тест расхождения между двумя пропорциями (%) (табл. 4).

Заключение. Таким образом, выявлено, что в обнаружении ХГВ в сравниваемых группах статистически достоверная связь установлена с наличием HLA: A23, A31, A33, B27, B37, B46, B48, B50, B 61, DRB1 09, и отрицательная (протективная) связь - с HLA: A2, A3, B62, DRB1 08. По результатам исследования возможно в дальнейшем многофакторным методом выделить универсальный ген,

играющий роль в переходе гепатита В в хроническую форму. Поиск иммуногенетических маркеров HLA хронических вирусных гепатитов В,С и D в якутской популяции требует дальнейшего изучения. Внедрение методики может быть полезно для определения причин носительства вируса и развития таких осложнений, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, что позволит проводить отбор и профилактические мероприятия среди больных, перенесших острые вирусные гепатиты.

Литература

1. **Прогностическое** значение изучения системы гистосовместимости I класса у больных гепатитом В с подтвержденным генотипом HVB / Е.В. Волочкова // Врач. – 2004. – №12. – С. 26 – 28.
2. **Имуногенетические** маркеры HLA хронических вирусных гепатитов / Е.А. Попов [и др.] // Тер.архив. – 2005 – №2. – С.54–59.
3. **Хайтов Р.М.** Генетика иммунного ответа / Р.М. Хайтов, Л.П. Алексеев // Иммунология – 1998. – №2. – С. 11–13.
4. **Система** HLA и патология человека /А.А. Баранов [и др.] – М.; 2003.