

УДК: 616.36-002.2-022:578.891]-037-078.33:575

АССОЦИАЦИИ HLA-АНТИГЕНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Донцов Д.В., Романова Е.Б., Амбалов Ю.М.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону,
e-mail: d_dontcov@mail.ru

Изучен характер распределения HLA-антигенов среди 94 больных хроническим гепатитом С в сопоставлении с региональным контролем – лицами русской национальности (400 человек), являющимися представителями коренного населения Ростова-на-Дону. Установлено, что генетическая предрасположенность к HCV-инфекции ассоциируется с наличием в фенотипе HLA антигенов A10, B12, B35, Cw1, Cw5, а также их сочетаний в фено- и гаплотипах (B35/B7; B35/B12; A1B5; A2B7; A2,B12; A2,B35). Иммуногенетическими маркерами риска развития цирроза печени являются HLA-B7, B27 и Cw1.

Ключевые слова: хронический гепатит С, HLA-антигены, способ прогноза

ASSOCIATIONS OF HLA ANTIGENS WITH DIFFERENT VARIANTS OF CHRONIC HEPATITIS C

Dontsov D.V., Romanova E.B., Ambalov Y.M.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: d_dontcov@mail.ru

The distribution of HLA antigens among 94 patients with chronic hepatitis C was studied in comparison with the regional control group of ethnic Russians (n = 400) who were representatives of the indigenous population of Rostov-on-Don. The genetic predisposition to HCV infection was ascertained to be associated with the presence of the HLA phenotypes A10, B12, B35, Cw1, Cw5, as well as their combinations in pheno- and haplotypes (B35/B7, B35/B12, A1,B5, A2,B7, A2,B12, A2,B35). The immunogenetic markers of a risk for hepatic cirrhosis are HLA B7, B27, and Cw1.

Keywords: chronic hepatitis C, HLA antigens, a method of prognosis

Хронический гепатит С (ХГС) занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии и представляет собой одну из наиболее важных проблем здравоохранения во всем мире, что связано с широким распространением этого заболевания и высоким риском развития неблагоприятных исходов – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [3, 4, 6, 7, 8].

Активное изучение механизмов прогрессирования хронической HCV-инфекции позволило разработать ряд критериев неблагоприятного течения заболевания с быстрым темпом фиброзирования печени [1, 2]. К наиболее важным из них относят пол, возраст пациента в момент инфицирования, избыточную массу тела, алкоголизм, исходную стадию фиброза, наличие жировой дистрофии гепатоцитов и др. Однако в большинстве работ не дана оценка прогностической значимости корреляций между различными вариантами естественного течения ХГС и указанными факторами.

Недостаточно ясным остается вопрос о роли генетической предрасположенности, в частности HLA-фенотипа, в развитии неблагоприятных исходов хронической HCV-инфекции. Данные литературы, касающиеся взаимосвязи ХГС и его различных вариантов течения с системой HLA, малочисленны и довольно противоречивы [5, 9, 10]. Вместе с тем установление HLA-ассоциаций с темпом прогресси-

рования заболевания может стать реальной основой для разработки достоверных и высокоинформативных способов прогноза неблагоприятного течения ХГС.

Цель исследования – изучить характер распределения антигенов HLA-системы у больных ХГС для определения иммуногенетической предрасположенности различных вариантов течения хронической HCV-инфекции и оптимизации индивидуального прогноза риска развития неблагоприятной формы заболевания.

Материал и методы исследования

У 94 пациентов с хронической HCV-инфекцией проведено HLA-типирование антигенов сублокусов А, В и С стандартным двухступенчатым микролимфоцитотоксическим методом (Terasasaki P., McClelland, 1964) с использованием 112 типизирующих сывороток, идентифицирующих 23 антигена HLA сублокуса А, 29 антигенов HLA сублокуса В и 5 антигенов HLA сублокуса С (АО «Гисанс» НИИ гематологии и переливания крови, Санкт-Петербург). Контрольную группу составили 400 практически здоровых лиц русской национальности, являющихся представителями коренного населения г. Ростова-на-Дону.

Верификация диагноза осуществлялась с использованием стандартных диагностических методов (раздельная индикация анти-HCV-IgG, качественное определение в крови РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, пункционная биопсия печени).

Для определения иммуногенетических параметров применяли программу Immunogenetik VO 5.04.89 V.F.P. IKI SB AMS (Новосибирск). Оценку

достоверности различий между частотой выявления антигенов HLA-системы у больных ХГС и в здоровой популяции проводили с помощью критерия χ^2 . Для определения силы ассоциации между изучаемыми иммуногенетическими признаками и HCV-инфекцией использовали критерий относительного риска (RR). При значениях показателей RR больше 1 мы определяли атрибутивный риск или этиологическую фракцию (EF), которую вычисляли по формуле:

$$EF = RR - RR \cdot F,$$

где EF – этиологическая фракция; RR – показатель относительного риска; F – частота встречаемости антигена HLA у обследованного контингента больных.

Если величина RR была меньше 1, проводили расчет превентивной фракции (PF) по формуле:

$$PF = (1 - RR) \cdot F / (1 - F) \cdot RR + F,$$

где PF – превентивная фракция; RR – показатель относительного риска; F – частота встречаемости антигена HLA у обследованного контингента больных.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее часто в здоровой популяции г. Ростова-на-Дону встречались HLA-антигены A1 (23,4%), A2 (49,3%), A3 (24%), A9 (22%), A19 (22,7%), B7 (21,3%), B35 (20%), Cw2 (30,7%) и Cw4 (42,8%), значительно реже – A28 (8%), B14 (6,7%), B17 (8%), B22 (3,4%) и Cw6 (3,4%) (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных ХГС достоверно чаще, чем в здоровой популяции, встречались HLA-антигены Cw1, Cw5, а также фенотип B35/B12.

Иной характер распределения имели HLA-антигены A19, B8, B15, Cw2, а также фенотипы A9/A10 и B35/B12, которые достоверно реже регистрировались у обследованных нами пациентов, чем в группе здоровых лиц.

В нашем исследовании у больных ХГС наиболее значимые ассоциативные связи выявлены с HLA-антигенами A10 (RR = 1,5, EF = 7,7), B12 (RR = 1,3, EF = 4,1), B27 (RR = 1,3, EF = 1,7), B35 (RR = 1,3, EF = 5,0), Cw1 (RR = 2,2, EF = 10,9), Cw5 (RR = 2,4, EF = 16,4), Cw6 (RR = 1,8, EF = 2,5) и фенотипами B35/B7 (RR = 11,4, EF = 1,8), B35/B12 (RR = 28,9, EF = 4,7), Cw1/Cw4 (RR = 8,2, EF = 1,7), Cw1/Cw6 (RR = 2,8, EF = 3,7). При этом следует отметить, что наибольшие значения этиологической фракции регистрировались у «носителей» антигенов A10, B12, B35, Cw1 и Cw5.

При изучении распределения HLA-гаплотипов у больных ХГС в сравнении со здоровой популяцией также были обнаружены достоверные различия (табл. 2).

Установлено, что у больных ХГС с наибольшей частотой встречались гаплотипы A1, B5 (10,9%, $\chi^2 = 6,6$), A2, B7 (20%, $\chi^2 = 36,2$), A2, B12 (27,3%, $\chi^2 = 7,3$), A2,

B16 (16,4%, $\chi^2 = 2,3$) и A2, B35 (16,4%, $\chi^2 = 10,4$). Достоверное повышение частоты встречаемости выявлено и в отношении гаплотипа A10, B5 (7,3% у больных ХГС против 2% в группе здоровых лиц, $\chi^2 = 3,1$).

Таблица 1

Частота выявления HLA-антигенов и их фенотипов у больных ХГС в сравнении с популяционным распределением антигенных специфичностей

HLA-антигены	Фенотипическая частота, %		RR	ER	PF
	больные хгс (n = 94)	здоровые лица (n = 400)			
A1	20,4	23,4	0,8		0,8
A2	45,6	49,3	0,9		0,9
A3	18,4	24,0	0,7		0,8
A9	13,6	22,0	0,6		0,9
A10	24,3	18,0	1,5	7,7	
A11	8,7	11,3	0,8		0,7
A19	5,6	22,7*	0,2		0,8
A28	5,8	8,0	0,7		0,6
A1/A2	11,3	18,0	0,6		0,8
A2/A28	7,0	9,0	0,8		0,6
A9/A10	8,5	22,0*	0,3		0,9
B5	8,7	15,3	0,5		0,8
B7	18,4	21,3	0,8		0,8
B8	5,8	13,3*	0,4		0,8
B12	19,4	16,0	1,3	4,1	
B13	6,8	10,1	0,7		0,7
B14	1,9	6,7	0,3		0,6
B15	3,9	12,0*	0,3		0,7
B16	14,6	8,7	1,1	0,8	
B17	8,7	8,0	1,3	0,8	
B18	7,8	10,0	0,5		0,8
B21	1,9	5,3	0,8		0,2
B22	2,9	3,4	0,4		0,6
B27	7,8	7,3	1,3	1,7	
B35	24,0	20,0	1,3	5,0	
B40	12,6	12,0	1,1	0,7	
B35/B7	1,9	0,2	11,4	1,8	
B35/B12	4,9*	0,2	28,9	4,7	
B16/B12	2,9	2,7	1,1	0,2	
Cw1	19,4*	9,5	2,2	10,9	
Cw2	9,7	30,7*	0,2		0,9
Cw3	19,2	18,6	0,2		0,9
Cw4	42,0	42,8	0,9		0,6
Cw5	28,1*	14,1	2,4	16,4	
Cw6	5,8	3,4	1,8	2,5	
Cw1/Cw4	1,9	0,2	8,2	1,7	
Cw1/Cw6	1,9	0,7	2,8	3,7	

Примечание. * – различия достоверны при сравнении группы больных ХГС со здоровой популяцией ($p < 0,05$).

Таблица 2
Распределение HLA-гаплотипов у больных ХГС и здоровых лиц

HLA-гаплотипы	Частота выявления, %		RR	χ^2
	больные ХГС (n = 94)	здоровые лица (n = 400)		
A1, B5	10,9	3,7	3,2	6,6
A1, B12	9,1	3,7	2,6	0,08
A2, B7	20,0	12,7	1,8	36,2
A2, B12	27,3	11,5	2,3	7,3
A2, B16	16,4	3,5	5,4	2,3
A2, B18	7,3	2,0	3,8	1,9
A2, B35	16,4	9,5	1,9	10,4
A9, B16	9,1	3,0	3,2	0,5
A10, B5	7,3	2,0	3,8	3,1
A10, B12	9,1	2,5	3,9	0,5
A11, B12	9,1	2,2	4,5	1,0
A28, B12	7,3	0,8	9,3	0,3

Важно отметить, что показатели превентивной фракции исследованных иммуногенетических маркеров не достигали значимого уровня, т.е. оказались меньше 1.

Таким образом, выявленные нами ассоциативные связи HLA-антигенов с хронической HCV-инфекцией свидетельствуют об иммуногенетической детерминированности данного заболевания. К числу факторов, определяющих предрасположенность к данному заболеванию, следует отнести наличие в фенотипе HLA A10, B12, B35, Cw1, Cw5, а также их сочетаний в фено- и гаплотипах (B35/B7; B35/B12; A1, B5; A2, B7; A2, B12; A2, B16; A2, B35; A10B5 и A28, B12). В то же время в нашем исследовании не удалось выявить антигенов HLA-системы, являющихся маркерами устойчивости к HCV-инфекции.

Для выяснения роли генетических факторов в механизмах фиброзирования печени при ХГС нами проведен сравнительный анализ иммуногенетических показателей в двух группах больных. В 1-ю группу включили 61 пациента с клинически незначимым фиброзом (F_0, F_1), во 2-ю группу – 25 пациентов с выраженными фибротическими изменениями в печени (F_3, F_4).

Исследования показали, что у пациентов с отсутствием фиброза и слабым фиброзом (табл. 3) достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречается HLA-антиген A2 (соответственно 54,1 и 24%; $p < 0,05$).

HLA-антиген Cw3 почти в 4 раза чаще регистрируется у больных ХГС с минимальной выраженностью фибротических

изменений в печени, чем в группе больных циррозом печени (соответственно 26,2 и 4%; $p < 0,05$).

Аналогичный характер распределения имел HLA-антиген Cw4, частота встречаемости которого также была достоверно выше у больных со слабовыраженным фиброзом, чем в группе больных циррозом печени (соответственно 47,5 и 12,0%; $p < 0,05$). У последних отмечена и более высокая частота регистрации HLA-антигена Cw1 (20 против 4,9% в группе сравнения; $p < 0,05$).

В результате проведенных исследований установлена взаимосвязь ряда лейкоцитарных антигенов HLA-системы с выраженностью фибротических изменений в печени у больных хронической HCV-инфекцией. Так, наибольший риск развития цирроза печени ассоциирован с наличием в HLA-фенотипе антигенов B7 (RR = 2,1, EF = 9,6), B27 (RR = 1,8, EF = 5,2) и Cw1 (RR = 2,4, EF = 11,7). Полученные результаты свидетельствуют о генетической детерминированности такого исхода ХГС.

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, HLA-антиген A10 определяет генетическую предрасположенность к HCV-инфекции и его присутствие в HLA-фенотипе в значительно меньшей мере влияет на интенсивность фиброзирования печени при этом заболевании. Об этом свидетельствуют довольно высокие значения показателя EF как в группе больных с минимальной выраженностью фиброза, так и у пациентов с тяжелым фиброзом и циррозом печени (соответственно 4,1 и 2,6).

Наличие в фенотипе HLA антигенов B12, Cw5 и Cw6 также следует рассматривать как фактор предрасположенности к HCV-инфекции. Что касается этих антигенных специфичностей, то убедительных доказательств их участия в фиброгенезе печени при ХГС не получено.

Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании не удалось выявить статистически значимых ассоциаций HLA-антигенов у больных ХГС с устойчивостью к интенсивному фиброзированию печени при ХГС. По крайней мере показатели RF для всех исследованных нами антигенных специфичностей не превышали 1. Однако этот вывод нельзя считать окончательным в связи с малочисленностью группы больных циррозом печени.

Как отмечено выше, HLA-антиген A2 с наибольшей частотой регистрируется у больных ХГС с минимальной выраженностью фиброза. При этом показатель EF составил 9,5. Однако частота встречаемости этого антигена в общей группе больных ХГС по сравнению с таковой в здоровой популя-

ции достоверно не различалась ($p > 0,05$). Кроме того, численность группы пациентов с минимальными фибротическими изменениями в печени была в 2 раза больше обще-

го числа обследованных больных циррозом печени. Поэтому мы не склонны переоценивать значение антигена A2 как маркера благоприятного течения HCV-инфекции.

Таблица 3

Распределение HLA-антигенов (в %) у обследованного контингента больных в зависимости от выраженности фиброза

HLA-антигены	Здоровые лица (n = 400)	Больные с F ₀ , F ₁	RR	EF	PR	Больные с F ₃ , F ₄	RR	EF	PF
A1	23,4	14,8	0,6		0,9	20,0	0,8		0,8
A2	49,3	54,1	1,2	9,5		24,0	0,3		0,9
A3	24,0	21,3	0,9		0,8	8,0	0,3		0,9
A9	22,0	16,4	0,7		0,8	20,0	0,9		0,7
A10	18,0	18,0	1,2	4,1		20,0	1,2	2,6	
A11	11,3	9,8	0,9		0,6	0			
A19	22,7	0				0			
A28	8,0	9,8	1,3	2,0		0			
B5	15,3	0				0			
B7	21,3	14,8	0,6		0,8	28,8	2,1	9,6	
B8	13,3	9,8	0,7		0,7	8,0	0,8		0,6
B12	16,0	18,0	1,2	2,4		28,8	2,1	15,3	
B13	10,1	9,8	0,9		0,2	8,0	0,8		0,6
B14	6,7	3,3	0,5		0,6	0			
B15	12,0	4,9	0,4		0,8	0			
B16	8,7	19,7	1,9	9,2		12,0	1,1	0,6	
B17	8,0	4,9	0,6		0,7	0			
B18	10,0	0				0			
B21	5,3	3,3	0,6		0,6	0			
B27	7,3	8,2	1,1	1,0		12,0	1,8	5,2	
B35	20,0	24,6	1,3	5,8		12,0	0,6		0,8
B40	12,0	13,1	1,9	6,1		0			
Cw1	9,5	4,9	0,5		0,7	20,0	2,4	11,7	
Cw2	30,7	9,8	0,3		0,9	8,0	0,2		0,9
Cw3	18,6	26,2	1,6	9,4		4,0	0,2		0,8
Cw4	42,8	47,5	1,2	8,2		12,0	0,2		0,9
Cw5	14,1	22,9	1,8	10,3		40,0	4,1	30,2	
Cw6	3,4	6,6	2,0	3,3		12,0	3,9	8,9	

При изучении особенностей распределения лейкоцитарных антигенов у больных ХГС с минимальной выраженностью фиброза наиболее значимые ассоциации были обнаружены с HLA-антигенами A28 (RR = 1,3, EF = 2,0), B35 (RR = 1,3, EF = 5,8), B40 (RR = 1,9, EF = 6,1), Cw3 (RR = 1,6, EF = 9,4) и Cw4 (RR = 1,2, EF = 8,2). Возможно, указанные HLA-антигены осуществляют генетический контроль механизмов фиброобразования печени и могут быть отнесены к числу факторов, определяющих относительно благоприятное течение заболевания.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об иммуногенетической детерминированности различных вариантов течения хронической HCV-инфекции и ее исходов. При этом присутствие в фенотипе отдельных антигенов может существенно повысить риск быстрого фиброгенеза с развитием цирроза печени. С другими же антигенами HLA-системы ассоциируется относительно медленное прогрессирование заболевания и более благоприятный прогноз.

Выявленные ассоциации HLA-антигенов с различной выраженностью фиброза печени могут быть использованы для разработки способов прогноза направленности течения ХГС.

Список литературы

1. Арямкина О.Л. Прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ульяновск, 2006.
2. Никитин И.Г. Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М., 2004.
4. Моисеев С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 52–57.
5. Попов Е.А., Левитан Б.Н., Алексеев Л.П. и др. // Тер. арх. – 2005. – №2. – С. 54.
6. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб., 1998.
7. Хронические гепатиты в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян, А.А. Ясинский, М.И. Михайлов и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 12–15.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М., 1999.
9. Aguilar R. J. et al. // Hepatology. – 2000. – Vol. 32, №2. – P. 129.
10. Svejgaard A., Ruder L.P. // Tissue Antigens. – 1994. – Vol. 43. – P. 18–27.

Рецензенты:

Ермолова Н.В., д.м.н., с.н.с. ФГУ «Ростовского НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону;

Яговкин Э.А., д.м.н., с.н.с., зам. директора Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 26.05.2011.