



СИНДРОМЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

А. К. Канатбекова

Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызская Республика

Введение. Хронический гепатит В (ХГВ) остается одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине. В мире насчитывается около 296 млн человек с ХГВ, ежегодно умирает 820 тыс. от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Цель исследования. Изучить особенности синдрома иммунологической недостаточности у реконвалесцентов острого гепатита В (ОГВ).

Материал и методы. Нами изучены синдромы иммунологической недостаточности у 104 реконвалесцентов ОГВ, группу контроля составили 78 практически здоровых доноров. Все обследованные были в возрасте 18-45 лет. Синдромы иммунологической недостаточности (СИН) изучены по Карте СИН, разработанной академиком Р. В. Петровым (1987).

Результаты. У 17,3% пациентов с ОГВ в периоде реконвалесценции СИН отсутствовали, у 82,7% выявлен минимум один из трех СИН (инфекционный, атопический и аутоиммунный). В 44,2% случаев отмечались клинические варианты одного СИН, в 34,9% – двух синдромов, в 20,9% одновременно наличие трех синдромов в разных сочетаниях. Реконвалесценция ОГВ с СИН имела негладкое течение или болезнь трансформировалась в хронический процесс в 24,4% случаев, в то время как в группе контроля в 12,3% случаев.

Выводы. ОГВ с СИН следует включить в прогрессивную форму, т. е. патологию высокого риска формирования цирроза печени и гепатокарциномы, что определяет соответствующую тактику терапии.

Ключевые слова: реконвалесценты острого гепатита В, синдромы иммунологической недостаточности.

IMMUNODEFICIENCY SYNDROMES IN ACUTE HEPATITIS B CONVALESCENTS

A. K. Kanatbekova

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Background. Chronic hepatitis B (CHB) remains one of the most urgent problems in modern medicine. There are about 296 million people with CHB worldwide, 820 thousand dying annually of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Objective. To study the immunodeficiency syndrome peculiarities in acute hepatitis B (AHB) convalescents.

Material and methods. We have studied immunodeficiency syndrome (IDS) in 104 AHB convalescents, the control group comprised 78 apparently healthy donors. All examined were between the ages 18-45. IDSs were studied according to the IDS Map developed by Acad. R.V. Petrov (1987).

Results. In 17.3% of AHB convalescent patients IDSs were absent, while in 82.7% - at least one of the three IDSs (infectious, atopic and autoimmune) was detected. In 44.2% of cases, clinical variants of one IDS were noted, in 34.9% - those of two syndromes, in 20.9% - those of three syndromes simultaneously in various combinations. Convalescence from AHB with IDS either had a non-smooth course or the disease transformed into a chronic process in 24.4%, while in the control group - in 12.3% of cases.

Conclusions. AHB with IDS should be included in the progredient form, i.e. as a high-risk pathology of liver cirrhosis and hepatocarcinoma development, thus determining its appropriate therapeutic strategy.

Key words: acute hepatitis B convalescents, syndromes of immunological deficiency.

Автор, ответственный за переписку:

Канатбекова Алтынай Канатбековна, Кыргызско-Российский Славянский университет; e-mail: alti6ka5@mail.ru

Corresponding author:

Kanatbekova Altynay Kanatbekovna; Kyrgyz-Russian Slavic University; e-mail: alti6ka5@mail.ru

Для цитирования: Канатбекова, А. К. Синдромы иммунологической недостаточности у реконвалесцентов острого гепатита В / А. К. Канатбекова // Гепатология и гастроэнтерология. 2022. Т. 6, № 2. С. 105-109. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-2-105-109>.

For citation: Kanatbekova AK. Syndromes of immunological insufficiency in convalescents of acute hepatitis B. Hepatology and Gastroenterology. 2022;6(2):105-109. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-2-105-109>.

Введение

Хронический гепатит В (ХГВ) остается одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 296 млн человек с ХГВ, умирает 820 тыс. в год от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1-7]. Распространенность HBV-инфекции на разных территориях колеблется в широком диапазоне, что соответствует совокупности иммуногенетических, социальных и экономических факторов [5, 8-11].

Течение и исход острого гепатита В (ОГВ) во многом зависит от функционального состояния иммунной системы, силы и характера иммунного ответа [12-15]. Нарушения функции иммунной системы могут проявляться в виде донозологических форм – синдромов иммунологической недостаточности (СИН) и нозологических форм – первичных или вторичных иммунодефицитов [12]. Вместе с тем к малоизученной проблеме относится оценка исходов ОГВ с позиции формирования клинических СИН, что особо важно в регионах эндемии микст-инфекции ХГВ+D, к которым относится Кыргызская Республика.

Цель исследования – представить особенности СИН у реконвалесцентов ОГВ.

Материал и методы

Для изучения СИН наблюдались 104 реконвалесцента ОГВ, группу контроля составили 78 практически здоровых доноров. Все обследованные были в возрасте 18-45 лет.

Диагноз ОГВ устанавливали на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Верификацию этиологии ОГВ проводили определением специфических серологических маркеров (HBsAg, HBeAg, анти-HBV IgM и IgG) методом ИФА и выявлением ДНК HBV методом полимеразой цепной реакции (ПЦР).

Всем пациентам проведено определение стандартных биохимических анализов крови: уровня билирубина крови и его фракций, активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), тимоловой пробы, протромбинового индекса, уровня холестерина, общего белка и его фракций, содержания щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил-транспептидазы (Г-ГТП), концентрации сывороточного железа, маркеров аутоиммунных заболеваний. Реконвалесценты обследовались в течение 6 месяцев после выписки из стационара.

Характеристика и распространенность формирования СИН изучены по Карте СИН, разработанной академиком Р. В. Петровым (1987), согласно которой основные СИН – инфекционный, аллергический, аутоиммунный и синдром хронических сопутствующих заболеваний [16].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Статистический

анализ заключался в вычислении среднего арифметического (M), его среднеквадратичного отклонения (σ), а также стандартной ошибки средней (m). Критерием статистической достоверности считалась общепринятая в медицине величина (p).

Результаты и обсуждение

Установлено, что из числа лиц, перенесших ОГВ, 17,3% составили практически здоровые лица, у 82,7% отмечались разные клинические проявления СИН в виде одного или нескольких вариантов. В контрольной группе здоровых лиц 38,4% не имели признаков СИН, у 61,6% они были выявлены (рис. 1), преимущественно инфекционный синдром ИН (47,9%).

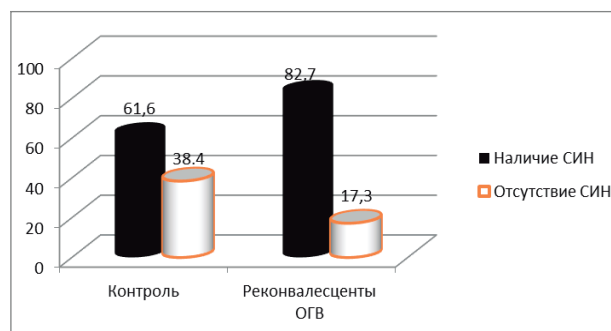


Рисунок 1. – Частота распространения СИН у популяции здоровых лиц и реконвалесцентов ОГВ (%)
Figure 1. – The frequency of distribution of IN syndromes in the population of healthy individuals and convalescents of OGV (%)

Как показано на рисунке 2, в 44,2% случаев отмечались клинические варианты одного СИН, в 34,9% – двух синдромов, причем преобладало сочетание инфекционного и атопического, а также инфекционного и аутоиммунного синдромов. В 20,9% иммунологическая недостаточность характеризовалась одновременно наличием трех синдромов в разных сочетаниях.

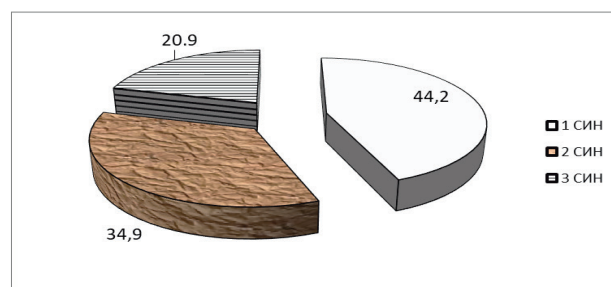


Рисунок 2. – Число СИН у реконвалесцентов острого гепатита В (%)
Figure 2. – Number of SIN in convalescents of acute hepatitis B (%)

При анализе характеристики СИН у перенесших ОГВ установлено, что у них чаще, чем в популяции, формируются инфекционный и атопический варианты (рис. 3), в частности, частота атопического синдрома в 1,9 раза превышала показатели популяции в целом.

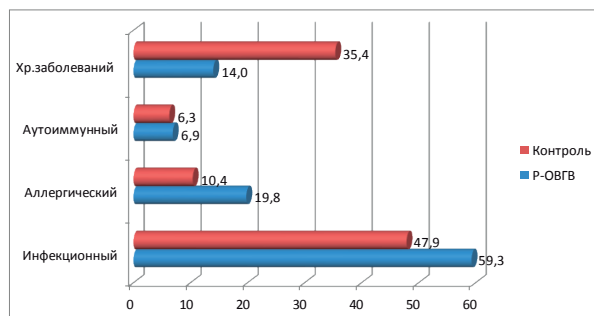


Рисунок 3. – Характеристики СИН у перенесших ОГВ и в общей популяции здоровых лиц (%)
Figure 3. – Characteristics of IN syndromes in those who have had OGV and in the general population of healthy individuals (%)

Структуру инфекционного синдрома в основном представляли частые ОРВИ (более 4 раз в год), составившие 39,2% (рис. 4), бронхит (27,5%), ангины, стоматит (23,5%), реже встречалась урогенитальная воспалительная патология (7,9%).

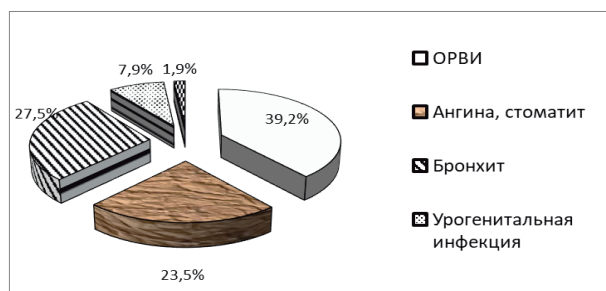


Рисунок 4. – Структура инфекционного СИН (%)
Figure 4. – The structure of the infectious syndrome IN (%)

Значительный удельный вес представляют atopические заболевания, распространенность которых растет [16]. По нашим данным, среди СИН atopические заболевания встречались в популяции у 10,4% жителей Бишкека. В основном они были представлены бронхиальной астмой, atopическим дерматитом, хронической крапивницей. Среди реконвалесцентов ОГВ atopический синдром выявлен у 17 (219,8%) из 86, имеющих СИН (19,8%), что в 1,9 раза чаще, чем в контрольной группе, но в основном за счет аллергических заболеваний.

Аутоиммунный синдром, встречающийся в популяции городского населения в 6,3% случаев, среди реконвалесцентов ОГВ выявлен у 6 человек (6,9%), т. е. практически с той же частотой, что и среди популяции здорового населения. В основном данный вариант был представлен общими аутоиммунными заболеваниями, патологией почек, инсулинорезистентным сахарным диабетом.

Дополнительно у реконвалесцентов ОГВ была изучена частота и структура сопутствующих хронических заболеваний, выявленных у 14,0% обследованных. В структуре СИН у ре-

конвалесцентов ОГВ (рис. 5) доминировали хронические холециститы, панкреатиты и холецисто-панкреатиты (50,0%), в контрольной группе – хронические гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (35,3%).

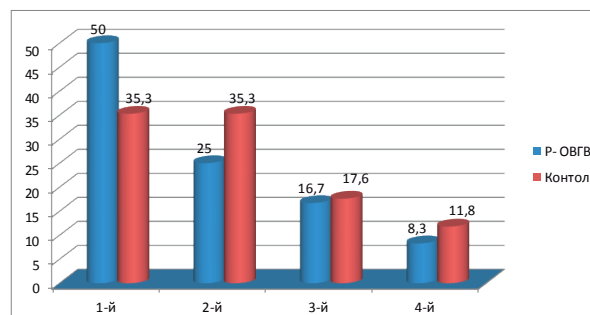


Рисунок 5. – Частота и структура синдрома сопутствующих хронических заболеваний в общей популяции и у реконвалесцентов ОГВ (%)
Figure 5. – The frequency and structure of the syndrome of concomitant chronic diseases in the general population and in convalescents of OGV (%). Designations: 1st - cholecystitis, pancreatitis, 2nd - gastritis, duodenitis, peptic ulcer of the stomach and duodenum 12, 3rd - diseases of the circulatory system, 4th - other diseases

Патогенетический вирусный гепатит В представляется как заболевание, течение и исход которого обусловлены особенностями иммунного ответа. Совокупность иммунологических сдвигов, наблюдаемых при ОГВ, расценивается не как истинный вторичный иммунодефицит, а как транзиторная дисфункция иммунной системы и в большинстве случаев с выздоровлением восстанавливается иммунный статус. Однако неблагоприятные исходы болезни с остаточными явлениями, особенно с переходом в хронический процесс, проявляются клинически донозологическими формами в виде СИН, приобретающих стойкий характер, вплоть до разных вариантов иммунодефицита. Как показали наши исследования, вторичная иммунологическая недостаточность в виде определенных синдромов с большой частотой наблюдалась и в общей популяции населения. В этих случаях наложение ОГВ с его иммунопатогенезом на сформировавшуюся иммунологическую недостаточность усугубляет степень ее выраженности, что следует отнести к факторам риска развития онкопатологии.

Как видно из представленных данных, у перенесших ОГВ часто выявляются донозологические формы иммунологической недостаточности в виде клинических синдромов. Дисфункция иммунной системы, развивающаяся при ОГВ, сохраняется и в периоде реконвалесценции, манифестируя в виде разных вариантов СИН. Так как клинически выраженные формы донозологических проявлений иммунологической недостаточности в виде инфекционного, аллерги-

ческого, аутоиммунного синдромов и синдрома сопутствующих хронических заболеваний встречаются у половины жителей Бишкека, развивающийся у них ОГВ с его иммунным компонентом наслаивается на сформировавшуюся иммунологическую недостаточность.

Чтобы оценить влияние СИН на течение ОГВ, были сопоставлены особенности клиники у 86 лиц, ОГВ у которых протекал на фоне СИН (группа А) с 73 пациентами без предшествовавшего СИН (группа Б). У пациентов из группы А болезнь характеризовалась острым течением в 83,7±2,1% случаев, затяжным – в 16,3±2,7% случаев. У пациентов из группы Б затяжное течение наблюдалось в 9,5% (табл. 1) случаев.

Таблица – Влияние СИН на клинические проявления ОГВ (%)

Table – Influence of IN syndromes on clinical manifestations of AH (%)

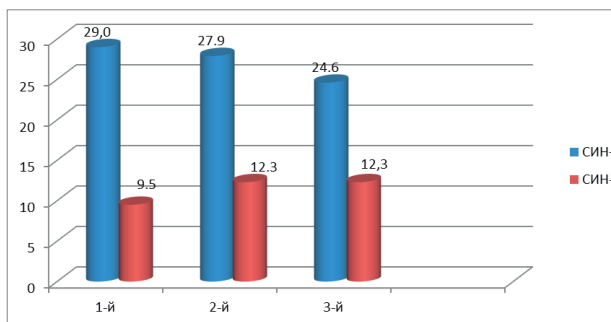
Синдромы болезни	Группы пациентов	
	А, n=86	Б, n=73
Острое начало болезни	83,7±2,	20,5±1,6
Холестатический	19,7±3,1	5,4±0,7
Субфебрилитет в продроме	18,6±3,9	10,9±1,7
Лихорадка выше 38°C	12,7±2,7	5,4±0,6
Катаральные явления	33,7±5,3	10,9±2,6
Печень ниже реберной дуги:		
- до 2 см	37,2±3,5	63,0±4,3
- от 2 до 4 см	55,2±3,8	36,8±3,2
- свыше 4 см	8,1±3,3	-
Спленомегалия	72,1±5,1	39,7±2,1
Затяжное течение болезни	29,7±3,6	9,4±1,1

В группе А у 19,7±3,1% пациентов гепатит протекал с холестатическим компонентом, в группе Б признаки холестаза отмечались лишь в 5,4±0,7% случаев. В преджелтушном периоде повышение температуры тела до субфебрильных цифр в группе А отмечено в 18,6±3,9% случаев, в группе Б – в 10,9±1,7%, температура тела поднималась до 38,5°C у 12,7±2,7% пациентов из группы А и у 5,4±0,6% у пациентов из группы Б. Лихорадка сопровождалась катаральными явлениями в 33,7±5,3% случаев у пациентов из группы А и у 10,9±2,6% пациентов в группе Б. На высоте клинических проявлений болезни у всех пациентов печень была увеличена, однако у пациентов в группе А гепатомегалия более выражена: в группе А увеличение печени по среднеключичной линии до 2 см выявлено в 37,2±3,5% случаев, в группе Б – в 63,0±4,3%, от 2 до 4 см – 55,2±3,8% в группе А и в 36,8±3,2% в группе Б, более 4 см – только в группе А (8,1±3,3%). Селезенка была увеличена у 72,1±5,1% пациентов в группе А и у 39,7±2,6% – в группе Б. У пациентов, ОГВ у которых развился на фоне СИН, затяжное течение болезни имело место в

29,0% случаев, в то время как в группе Б – в 9,5%. У пациентов группы А выявлен достоверно более высокий уровень общего билирубина и его фракций, чем у пациентов из группы Б. У пациентов в группе А длительность интоксикации в 2,3 раза превышала аналогичный показатель в группе сравнения, в 2,8 раза дольше длилась ахолия, в 3,1 раза – холурия. В группе А в 1,8 раза была более продолжительной спленомегалия и в 2,8 раза – гепатомегалия. Длительность пребывания в стационаре пациентов из группы А (53,7±3,91 дня) в 1,75 раза превышала срок госпитализации пациентов из группы Б (30,3±4,01 дня).

Таким образом, СИН, широко распространенные в популяции населения, оказывают существенное влияние на течение ОГВ, если они служат фоном для развития гепатита. Кроме того, как показал анализ, СИН является ко-фактором для развития обострения эндогенной инфекции в острой фазе вирусного гепатита: активизация эндогенной инфекции отмечалась в 3,4 раза чаще (37,2±3,6%), чем у болеющих, ОГВ у которых протекал на здоровом фоне (10,9±2,8%). Именно у пациентов из группы А наблюдались случаи герпетической инфекции, кандидоза, характеризующие наличие иммунодефицитных состояний. В группе А по сравнению с группой Б в 2,1 раза чаще отмечались бактериальные инфекции кожи и мочеполовой системы, в 1,9 раза чаще развивались аллергические реакции на лекарственные препараты, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом.

Выявлено существенное влияние СИН как фона развития ОГВ, влияющего на его исход (рис. 6). Так, значительно чаще выписывались из стационара пациенты с остаточными явлениями (43,0±3,4%), чем пациенты, у которых ОГВ развился без сопутствующего СИН (28,7±4,6%).



Обозначения: СИН+ – ОГВ на фоне СИН; ОГВ без СИН; 1-й – затяжное течение; 2-й – реконвалесцентное носительство HBsAg; 3-й – негладкое течение периода реконвалесценции

Рисунок 6. – Течение и исход ОГВ в зависимости от наличия или отсутствия СИН (%)

Figure 6. – The course and outcome of acute hepatitis B depending on the presence or absence of immunodeficiency syndrome (%)

У пациентов из группы А в 3,0 раза чаще формировалась затяжная реконвалесценция, постгепатитная гепатомегалия, гипербилирубинемия, в 2,7 раза чаще имела место длительная гипер-

ферментемия. Полагаем, что СИН можно рассматривать и как ко-фактор хронизации: у каждого четвертого пациента (27,9%) этой группы формировалось носительство HBsAg, в группе Б – у каждого восьмого (12,3%). Реконвалесценция имела негладкое течение или болезнь трансформировалась в хронический процесс в группе А в 24,4% случаев, в то время как в группе Б – в 12,3%.

Выводы

ОГВ, протекающий на фоне предшествовавшего иммуносупрессивного состояния, чаще имеет негладкое течение и неблагоприятные исходы. СИН можно рассматривать как ко-фактор риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, что определяет соответствующую тактику терапии.

References

- World Health Organization. World Hepatitis Day 2019 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/campaigns/world-hepatitis-day/2019>.
- Vysotskaya VS, Volchenko AN, Kolomiets ND, Romanova ON, Glinskaya I. Vlijanie vakcinacii na jepidemicheskij process virusnogo gepatita B v Respublike Belarus [Vaccination effect on epidemic process of viral hepatitis B in republic of Belarus]. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika* [Epidemiology and vaccinal prevention]. 2019;18(1):26-33. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-26-33. edn: SCHGMI. (Russian).
- Churbakova OV, Akimkin VG, Pechkurov DV. Osobennosti jepidemicheskogo processa hronicheskogo gepatita B v Rossijskoj Federacii i Samarskoj oblasti [Features of the epidemic process of chronic hepatitis B in the Russian Federation and the Samara region]. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktualnye voprosy* [Epidemiology and infectious diseases. Current items]. 2020;10(2):11-14. doi: 10.18565/epidem.2020.10.2.11-4. edn: XDDNSB. (Russian).
- Shapieva NT, Ponezheva ZhB, Makashova VV, Omarova HG. Sovremennye aspekty hronicheskogo gepatita B [Modern aspects of chronic hepatitis B]. *Lechashij vrach*. 2019;(5):82-87. edn: JSAQUU. (Russian).
- Okada M, Enomoto M, Kawada N, Nguyen MH. Effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(12):1095-1104. doi: 10.1080/17474124.2017.1361822.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.
- Abdurakhmanov DT, Otrashesvskaya AV. Jentekavir v lechenii hronicheskogo gepatita B: mnogocentrovye randomizirovannye issledovaniya i realnaja klinicheskaja praktika [Entecavir in the treatment of chronic hepatitis B: multicenter randomized trials and real clinical practice]. *Terapevticheskij arhiv*. [Therapeutic archive]. 2014;86(11):100-104. edn: TGSDJT. (Russian).
- Kalinina ZP, Dar'ina MG, Movchan KN, Mamicheva OYu, Gagarkina IB, Averina TYa, Balabash OA, Yefimova LI, Potemkina IV. O postvakcinalnom immunitete protiv virusnogo gepatita B u medicinskih rabotnikov Sankt-Peterburga [Duration of postvaccinal immunity against hepatitis B in health care workers in St. Petersburg]. *Infekcija i immunitet* [Russian journal of infection and immunity]. 2015;5(1):89-92. edn: TVWXIV. (Russian).
- Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Khangura J, Zakher B. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2014;161(1):31-45. doi: 10.7326/M13-2837.
- Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, Tseng TC, Hosaka T, Trinh HN, Kwak MS, Park YM, Fung JYY, Buti M, Rodríguez M, Treeprasertsuk S, Preda CM, Ungtrakul T, Charatcharoenwithaya P, Li X, Li J, Zhang J, Le MH, Wei B, Zou B, Le A, Jeong D, Chien N, Kam L, et al. Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):635-646.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.027.
- Belozеров ES, Mitkovskaja OA, Zhdanov KV, Bulankov Jul. Klinicheskaja immunologija i allergologija [Clinical immunology and allergology]. Jelista: Dzhangar; 2011. 160 p. (Russian).
- Ivashkin VT. Immunnaja sistema i povrezhdenija pecheni pri hronicheskij gepatitah B i C. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2009;19(6):4-10. edn: LETYLP. (Russian).
- Lobzin YuV, Nikitin VYu, Sukhina LA, Tsigan VN, Mitin YuA. Immunopatogenez virusnogo gepatita C. Immunologicheskie markery progressirovaniya zabolevaniya [Immunopathogenesis of viral hepatitis immunological markers of the disease progression]. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii* [Journal of microbiology epidemiology immunobiology]. 2007;(6):75-84. edn: IISQFJ. (Russian).
- Mikhailov MI, Kyuregyan KK, Malinnikova EYu, Isaeva OV., Karlsen AA, Potemkin IA, Kichatova VS, Al-Sharabi SAS, Dogadov DI, Korzaya LI, Ignatieva ME, Polyakov AD. Virusnye gepatity: prognozy i problemy [Viral hepatitis: prognosis and problems]. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktualnye voprosy* [Epidemiology and infectious diseases. Current items]. 2019;9(1):71-80. doi: 10.18565/epidem.2019.9.1.71-80. edn: VWZPPG. (Russian).
- Petrov RV. Immunologija [Immunology]. Moskva: Medicina; 1987. 416 p. (Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторе:

Канатбекова Алтынай Канатбековна, Кыргызско-Российский Славянский университет; e-mail: alti6ka5@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9210-670

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Kanatbekova Altnay Kanatbekovna; Kyrgyz–Russian Slavic University; e-mail: alti6ka5@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9210-670

Поступила: 25.07.2022

Принята к печати: 14.09.2022

Received: 25.07.2022

Accepted: 14.09.2022