

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

*Е.Л.Красавцев, С.В.Жаворонок,
В.М.Мицура, А.П.Демчило*

**СПЕКТР АНТИТЕЛ К РАЗНЫМ АНТИГЕНАМ
ВИРУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕ-
ПАТИТОМ С**

Гомельский государственный медицинский
университет

Обследованы 176 больных ХГС (110 муж-
чин и 66 женщин), находившихся на стацио-
нарном лечении. Определяли спектр анти-

V

*E.L.Krasavtsev, S.V.Zhavoronok,
V.M.Mitsura, A.P.Demchilo*

**SPECTRUM OF ANTIBODIES TO DIFFERENT
VIRUS ANTIGENS IN PATIENTS WITH
CHRONIC HEPATITIS C**

State Medical University, Gomel, Belarus

A total of 176 hospital patients with chronic
hepatitis C (CHC), among them 110 males and
66 females, were examined. The spectrum of

тел к четырем белкам HCV (core, NS3, NS4, NS5), у 142 больных — антитела к HCV класса IgM (анти-HCV IgM). У 92% обследованных больных ХГС одновременно выявлялись антитела к core, NS3 и NS4-белкам. Различия в обнаружении антител к белкам HCV у мужчин и женщин были статистически недостоверны. У больных ХГС в возрасте до 20 лет реже обнаруживались анти-NS4 и анти-NS5. Среди мужчин достоверные различия в частоте выявления анти-NS5 в различных возрастных группах регистрировались, а среди женщин различных возрастных групп такие различия не наблюдались, но с увеличением возраста эти антитела обнаруживались несколько чаще. Следует отметить, что у женщин старше 60 лет анти-HCV IgM выявлялись чаще, чем у мужчин этого же возраста. Уровни АЛТ были выше у лиц с наличием анти-NS5 и анти-HCV IgM, чем при их отсутствии. У больных ХГС во всех группах с наличием биохимической активности и циррозом печени частота выявления анти-HCV IgM была достоверно выше, чем у больных с нормальной активностью АЛТ. Спектр антител, в котором одновременно отсутствовали HCV IgM и анти-NS5 при обнаружении антител к другим антигенам HCV, достоверно реже регистрировался у больных с умеренной и высокой активностью ХГС и циррозом печени, обусловленным HCV-инфекцией.

Журн. микробиол., 2006, № 2, С. 57—61

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, спектр антител, биохимическая активность

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит С (HCV) является одной из актуальнейших проблем современной инфекционной патологии. Как известно, геном HCV кодирует структурные (С, Е1, Е2) и неструктурные (NS2, NS3, NS4, NS5) белки. К структурным белкам относят сердцевидный (core) и два гликопротеина оболочки (Е1, Е2), к неструктурным — ферменты, играющие роль в репликации вируса (в частности, NS3 — протеаза/геликаза, NS5 — РНК-полимераза). К каждому из этих белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови [2]. Однако специфический гуморальный иммунный ответ при HCV-инфекции не является протективным [1, 4].

В крови больных хроническим гепатитом С (ХГС) закономерно обнаруживаются антитела к core-белку и неструктурным протеинам. Чаще всего при ХГС выявляют антитела к NS4 (anti-NS4) [2, 3]. Антитела к HCV класса IgM (anti-HCV IgM)

antibodies to four hepatitis C virus (HCV) proteins (core, NS3, NS4, NS5) and in 142 patients — IgM antibodies to HCV (anti-HCV IgM) were determined. In 92% of the CHC patients antibodies to core, NS3 and NS4 proteins were simultaneously detected. Differences in the detection of antibodies to HCV in males and females were not statistically reliable. In CHC patients aged up to 20 years anti-NS4 and anti-NS5 were less frequently detected. Among males of different age groups reliable differences in the detection rate of anti-NS5 were registered, while among females of different age groups no such differences were observed. With the increase of age these antibodies were detected somewhat more often. In females over 60 years anti-HCV IgM occurred more often than in males of the same age. The levels of alanine aminotransferase (ALT) were higher in persons with the presence of anti-NS5 and anti-HCV IgM than in persons with their absence. In all groups of CHC patients with biochemical activity and liver cirrhosis the detection rate of anti-HCV IgM was significantly higher than in patients with normal ALT activity. The antibody spectrum with the simultaneous absence of HCV IgM and anti-NS5, while found to contain antibodies to other HCV antigens, was registered significantly less frequently in patients with moderate and high CHC activity and the liver cirrhosis induced by HCV infection.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2006, No. 2, P. 57—61

Key words: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, antibody spectrum, biochemical activity

свидетельствуют об активной репликации вируса и выявляются при ХГС в фазу реактивации [1, 2]. Однако anti-HCV IgM могут предшествовать повышению АЛТ [4]. Известно, что антитела к неструктурным белкам HCV и анти-HCV IgM обнаруживают гораздо реже у больных ХГС в стадии ремиссии, чем при повышенной активности ХГС [2, 5]. Считается, что обнаружение anti-HCV IgM может отражать уровень виремии и активность ХГС [4, 7]. Исчезновение антител к core-белку, NS4 и NS5 в динамике может являться признаком формирования клинико-биохимической ремиссии [5].

Цель работы — определить частоту выявления антител к различным белкам HCV (Core, NS3, NS4, NS5), а также анти-HCV IgM и их сочетаний у больных ХГС, а также частоту их обнаружения у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, биохимической активности и развития цирроза печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 176 больных ХГС (110 мужчин и 66 женщин) в возрасте от 14 до 72 лет, находившихся на стационарном лечении. Больных до 20 лет было 24 (19 мужчин и 5 женщин), от 20 до 40 лет — 97 (60 мужчин и 37 женщин), в возрасте 41 — 60 лет — 44 (26 мужчин и 18 женщин), старше 60 лет — 11 (5 мужчин и 6 женщин). В образцах сывороток крови этих больных определяли спектр антител к четырём белкам HCV (Core, NS3, NS4, NS5) с помощью ИФА. У 142 больных также определяли антитела к HCV класса IgM (анти-HCV IgM). Для анализа использовали тест-системы «Спектр-4» и «ИФА-ВГС-IgM» фирмы «ИмБио» (Нижний Новгород).

В зависимости от кратности повышения аланиновой трансаминазы (АЛТ) активность ХГС считалась минимальной, если цифры АЛТ не превышали 3 нормальных значений (N) АЛТ, умеренной — значения АЛТ находятся в пределах от 3 N до 10 N, высокой — более 10 N [6]. Среди этих больных гепатит С с нормальной активностью АЛТ (паст-инфекция, латентное течение ХГС) был у 31 пациента, ХГС минимальной активности — у 69, ХГС умеренной активности — у 59, ХГС высокой активности — у 8. У 9 больных не было сведений об активности АЛТ на момент обследования. ХГС на стадии цирроза печени имелся у 29 пациентов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA v.5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего из 176 обследованных сывороток в 173 образцах (98,3±1,1%) были выявлены антитела к core-протеину (анти-core), в 171 (97,2±1,2%) — антитела к NS3 (анти-NS3), в 169 (96,0±1,5%) — антитела к NS4 (анти-NS4), в 111 (63,1±3,6%) — антитела к NS5 (анти-NS5). Анти-HCV IgM выявляли у 69 из 142 больных (48,6±4,2%). Среди женщин анти-core были обнаружены в 64 из 66 сывороток (97±2,1%), анти-NS3 — также в 64 из 66 (97±2,1%), в 63 образцах из 66 были анти-NS4 (95,5±2,6%), в 29 из 66 (56,1±6,1%) — анти-NS5, в 24 из 50 (48±7,1%) — анти-HCV IgM. У мужчин анти-core выявляли у 99,1±0,9% больных, анти-NS3 — у 97,3±1,5%, анти-NS4 — у 96,4±1,8%, анти-NS5 — у 67,3±4,5%, анти-HCV IgM — у 46,7±5,2%. Различия в обнаружении антител к белкам HCV у

мужчин и женщин были статистически не достоверны.

По спектру выявляемых антител к HCV больных разделили на несколько групп. У 92,0% обследованных больных ХГС одновременно выявляли антитела к core, NS3 и NS4-белкам. У больных ХГС исследуемой группы отмечалось отсутствие анти-core (1,1%) или анти-NS3 (2,3%). В 1 случае (0,6%) выявлялись лишь анти-NS4.

У больных ХГС в возрасте до 20 лет реже обнаруживали анти-NS4 (91,7%) и анти-NS5 (37,5%), чем в других возрастных группах, причем различия по частоте выявления анти-NS5 были достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с другими возрастными группами (20 — 40 лет, 40 — 60 лет, 60 и старше), что может свидетельствовать о недавнем заражении.

Оценивали также частоту выявления антител к различным белкам HCV у мужчин и женщин, больных ХГС в различных возрастных группах (до 20 лет, 20-40 лет, 40-60 лет, 60 и старше). Среди мужчин достоверные ($p < 0,05$) различия в частоте выявления анти-NS5 в различных возрастных группах регистрировали в 36,8; 80; 57,7; 80% соответственно, а среди женщин различных возрастных групп такие различия не наблюдались, но с увеличением возраста эти антитела обнаруживали несколько чаще (40%, 51,4%, 66,7%, 66,7% соответственно). Следует отметить, что у женщин старше 60 лет анти-HCV IgM выявляли чаще (75%), чем у мужчин этого возраста (25%).

При сравнении пола, возраста больных, уровней АЛТ у больных с выявленными анти-NS5 и анти-HCV IgM и их отсутствием применяли *t*-критерий Стьюдента (возраст) и критерий χ^2 (пол), а также критерий Манна—Уитни для сравнения уровней АЛТ, учитывая их непараметрическое распределение (по критерию Колмогорова—Смирнова $p < 0,01$). Значимые различия в частоте выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM в зависимости от пола и возраста отсутствовали. Уровни АЛТ были выше у лиц с наличием анти-NS5 (0,57±0,08 мккат/л) и анти-HCV IgM (0,61±0,08 мккат/л), чем при их отсутствии (0,49±0,08 мккат/л, $p = 0,09$ и 0,48±0,13 мккат/л, $p = 0,001$ соответственно).

Частота выявления анти-HCV IgM и анти-NS5 в зависимости от биохимической активности ХГС и наличия цирроза печени и спектр антител к различным белкам HCV у больных ХГС с различной био-

Таблица 1. Частота выявления анти-HCV IgM и анти-NS5 в зависимости от биохимической активности ХГС и наличия цирроза печени

Биохимическая активность	Анти-соре+ (%)	Анти-NS3- (%)	Анти-NS4+ (%)	Анти-NS5+ (%)	Анти-HCV IgM+ (%)
Нормальная АЛТ (n=31)	96,8	100	100	51,6	17,9
Минимальная (n=69)	97,1	97,1	97,1	59,4	53,3*
Умеренная (n=59)	100	96,6	93,2	71,2*	41,3*
Высокая (n=8)	100	100	87,5	62,5	71,4*
Цирроз печени (n=29)	100	96,6	89,7	44,8**	47,4*

Примечание. * Различия достоверны с группой больных с нормальной активностью АЛТ ($p < 0,05$), ** с умеренной ($p < 0,05$).

химической активностью и циррозом печени представлены в табл. 1 и 2.

У больных ХГС во всех группах с наличием биохимической активности и циррозом печени, а также частота выявления анти-HCV IgM была достоверно выше, чем у больных с нормальной активностью АЛТ. Анти-NS5 достоверно чаще регистрировалась по сравнению с группой больных с нормальной активностью АЛТ среди пациентов с умеренной активностью. В то же время анти-NS5 реже обнаруживали у больных циррозом печени, чем у больных ХГС с умеренной активностью. Следует отметить, что среди больных циррозом печени биохимическая активность не учитывалась.

Достоверно чаще антитела ко всем исследуемым антигенам HCV выявляли у больных с умеренной активностью ХГС, чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ и минимальной активностью

ХГС. Реже этот спектр антител встречался у больных циррозом печени, обусловленным HCV-инфекцией, чем у лиц с умеренной активностью АЛТ. Достоверных отличий в распространенности спектра антител, при котором отсутствовали анти-HCV IgM и определялись антитела к остальным исследуемым антигенам HCV, в обследованных группах больных HCV-инфекцией не зарегистрировано, но наиболее часто этот профиль антител определялся у пациентов с нормальной активностью АЛТ и минимальной активностью ХГС. Отсутствие анти-NS5 при положительных результатах обследования на антитела к другим антигенам HCV достоверно чаще отмечали среди пациентов с минимальной, высокой активностью ХГС и циррозом печени. Этот спектр антител достоверно реже встречался у больных с умеренной активностью ХГС при сравнении с пациентами с минимальной активностью ХГС. Спектр антител, в котором одновременно отсутствовали HCV IgM и анти-NS5 при обнаружении антител к другим антигенам HCV, достоверно реже регистрировался у больных с умеренной и высокой активностью ХГС и циррозом печени, обусловленным HCV-инфекцией. Другие профили антител встречались в единичных случаях.

ОБСУЖДЕНИЕ

У 92,0% обследованных больных ХГС одновременно выявляли антитела к core, NS3 и NS4-белкам. Различия в обнаружении антител к белкам HCV у мужчин и женщин были статистически недостоверны. У больных ХГС в возрасте до 20 лет реже обнаруживали анти-NS4 и анти-NS5, причем различия по частоте выявления анти-NS5 были достоверны по сравнению с другими возрастными группами, что может свидетельствовать о недавнем заражении. Среди мужчин достоверные разли-

Таблица 2. Спектр антител к различным белкам HCV у больных ХГС с различной биохимической активностью и циррозом печени

Спектр антител к HCV (%)	Норм. акт. АЛТ (n=31)	Мин. акт. (n=69)	Умер. акт. (n=59)	Выс. акт. (n=8)	Цирроз (n=29)
Анти-соре+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5+, анти-HCV IgM+	10,7	21,7	43,5* **	28,6	10,5***
Анти-соре+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5+, анти-HCV IgM-	35,7	40	28,2	28,6	31,6
Анти-соре+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5-, анти-HCV IgM+	0	31,7*	15,2**	28,6*	31,6*
Анти-соре+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5-, анти-HCV IgM-	50	5	2,2*	0*	0*

Примечание. * Различия достоверны ($p < 0,01$) с группой больных ХГС с нормальной активностью, ** с минимальной ($p < 0,05$), *** с умеренной ($p < 0,01$).

чия в частоте выявления анти-NS5 в различных возрастных группах регистрировали, а среди женщин не наблюдали, но с увеличением возраста эти антитела обнаруживали несколько чаще. Следует отметить, что у женщин старше 60 лет анти-HCV IgM выявляли чаще, чем у мужчин этого возраста. Уровни АЛТ были выше у лиц с наличием анти-NS5 и анти-HCV IgM, чем при их отсутствии. У больных ХГС во всех группах с наличием биохимической активности и циррозом печени частота выявления анти-HCV IgM была достоверно выше, чем у больных с нормальной активностью АЛТ. Анти-NS5 достоверно чаще регистрировали по сравнению с группой больных с нормальной активностью АЛТ среди пациентов с умеренной активностью. В то же время анти-NS5 реже обнаруживали у больных циррозом печени, чем у больных ХГС с умеренной активностью. Достоверно чаще антитела ко всем исследуемым антигенам HCV выявляли у больных с умеренной активностью ХГС, чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ и минимальной активностью ХГС. Спектр антител, в котором одновременно отсутствовали HCV IgM и анти-NS5 при обнаружении антител к другим антигенам HCV, достоверно реже регистрировался у больных с умеренной и высокой активностью ХГС и циррозом печени, обусловленным HCV-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жаворонок С.В., Калинин А.Л., Ключарева А.А. и др. Система диагностики диффузных паренхиматозных поражений печени у различных групп населения с повышенным риском инфицирования вирусными гепатитами В, С, D, G. Метод. реком. Минск, 1998.
2. Круглов И.В., Знойко О.О., Огиенко О.Л. и др. Спектр антител к различным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции. *Вопр. вирусол.* 2002, 2: 11 — 16.
3. Новиков А.А., Цыган В.Н., Никитин В.Ю. и др. Дифференциальная лабораторная иммунодиагностика вирусных гепатитов. Метод. реком. М., 2002.
4. Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронические заболевания печени (этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика). С.-Петербург, Лань, 2000.
5. Юшук Н.Д., Огиенко О.Л., Круглов И.В. и др. Диагностическая значимость определения антител к различным антигенам вируса гепатита С у пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией. *Тер. архив.* 2002, 4: 18 — 22.
6. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging. *Hepatology.* 1994, 19 (6): 1513 — 1520.
7. Lohr H.F., Elste C., Dienes H.P. et al. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alpha. *J. Hepatol.* 1996, 25 (3): 292 — 300.

Поступила 03.03.05