

УДК 616.36:615.38:615.371

Н. В. ДЕМИДОВА, М. А. КРОХИНА, Р. М. ТЕМПЕР

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ДОНОРОВ ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ЖИВЫМИ ЭШЕРИХИОЗНЫМИ ВАКЦИНАМИ И ПЛАЗМАФЕРЕЗЕ

Изучена функция печени у практически здоровых лиц при иммунизации эшерихиозными вакцинами и однократном плазмаферезе.

Показано, что иммунизация указанным антигеном и плазмаферез не оказывают заметного влияния на функцию печени. Наблюдаемые у ряда иммуноактивных доноров незначительная билирубинемия, ферментемия и диспротеинемия, вероятно, связаны с индивидуальной реакцией на введение антигенного раздражителя. В связи с этим необходим клиничко-биохимический контроль функциональных тестов печени при иммунизации и плазмаферезе.

Целью данной работы явилось изучение функционального состояния печени практически здоровых людей, подвергшихся активной пероральной иммунизации живыми эшерихиозными вакцинами четырех серотипов и однократному плазмаферезу при разработке методов получения типериммунной антиэшерихиозной плазмы, так как эти вопросы не освещены в литературе.

Были обследованы 112 практически здоровых лиц (мужчин) в возрасте от 20 до 40 лет, при этом выделены три основные и одна контрольная группы.

Первая группа состояла из 20 человек, иммунизированных живыми эшерихиозными вакцинами. Разовая доза антигена— 100×10^9 и общая— 900×10^9 микробных клеток. Вторая группа (57 доноров) иммунизировалась вакциной, при этом разовая доза составляла 300×10^9 , а суммарная— 900×10^9 микробных клеток. Третья группа состояла из 24 человек, которым вакцина вводилась в однократной дозе 200×10^9 и в общем количестве 600×10^9 микробных клеток. Четвертая (контрольная) группа—11 человек, которым проводился только плазмаферез.

Каждая из трех первых групп была разделена на 2 подгруппы в зависимости от степени ответной иммунологической реакции на введение вакцины. Первую подгруппу составили иммуноактивные лица, т. е. те, у которых вакцинация сопровождалась увеличением протективной активности сывороток в 5 и более раз, вторую—лица, рефрактерные к введению антигена. Через 5 дней после окончания цикла иммунизации

коли (эшерихии) вакцинами, т. е. в период максимальной протективной активности сыворотки (плазмы) донора, проводился однократно плазмаферез с изъятием плазмы в дозе от 250 до 500 мл, так как в последующие 7—14 дней специфическая иммунологическая активность сыворотки снижалась до исходных величин.

Функциональное состояние печени изучалось по следующим тестам: билирубин общий и фракции по диазореакции в присутствии акселератора (метод Иендрашика и др.), общий белок—биуретовым и рефрактометрическим методом, белковые фракции—методом электрофореза на бумаге, тимоловая проба—методом Хуэрга и Поппера, холестерин—методом Илька, β -липопротеиды—турбиметрическим методом, активность аспартат-аминотрансферазы (АсАТ) и аланин-аминотрансферазы (АлАТ)—динитрофенилгидразиновым методом (методом Райтмана и Френкеля), общая лактатдегидрогеназа—с использованием наборов Fernognost, изоферменты лактатдегидрогеназы (ЛДГ)—методом электрофореза на агаре (метод Юркова и Алатырцева), холинэстераза—колориметрическим методом по гидролизу ацетилхолинхлорида (метод Маландера, Фридмана и др.). Антиген гепатита В определялся с помощью метода встречного иммуноэлектрофореза в агаровом геле сотрудниками лаборатории СПК института. Протективная активность сывороток доноров, иммунизированных эшерихиозными вакцинами, определялась в тесте пассивной защиты белых мышей.

Клинико-биохимические исследования и показатели протективной активности сыворотки (плазмы) проводились до иммунизации живыми эшерихиозными вакцинами, через пять дней после окончания цикла вакцинации (перед плазмаферезом) и спустя две недели после однократного плазмафереза.

Полученные результаты сопоставлялись с исходными данными, показателями нормы (собственные данные) и данными клинического наблюдения.

Исследования функционального состояния печени у лиц первой группы каких-либо существенных изменений функции этого органа в процессе иммунизации вакциной не выявили. Однако после второго цикла вакцинации, т. е. в период максимального увеличения протективной активности сыворотки иммуноактивных доноров, наблюдалось статистически значимое незначительное увеличение показателей тимоловой пробы от $2,1 \pm 0,2$ до $3,2 \pm 0,3$ ед., умеренное повышение уровня γ -глобулиновой фракции от $1,16 \pm 0,08$ до $1,39 \pm 0,06$ г% и умеренное снижение концентрации альбуминов от $5,0 \pm 0,1$ до $4,5 \pm 0,1$ г%. В этот период выявилась некоторая тенденция к повышению активности АсАТ от $19,9 \pm 2,4$ до $26,1 \pm 4,9$ ед. Уровень активности АлАТ сохранялся в пределах $22,7 \pm 2,9$ — $23,4 \pm 3,8$ ед. Среднее содержание общего билирубина, фибриногена, протромбина и концентрация общего белка существенно не изменялись.

В течение наблюдений (1,5—2 месяца) среди 20 лиц, иммунизированных эшерихиозными вакцинами по указанной схеме, незначительное

и кратковременное повышение содержания общего билирубина до 1,2 мг% (норма до 1 мг%) обнаружено у трех доноров, увеличение уровня активности АсАТ в пределах 46,5—135 ед. (норма до 40 ед.) и АлАТ от 46,5 до 52 ед. (норма до 38 ед.) у трех. Незначительные сдвиги отмечены со стороны белкового спектра крови: гиперпротенемия до 9,01 г% (норма до 8,5 г%) у двух, гипоальбуминемия до 3,6 г% (норма от 3,7 г%) у одного и умеренная γ -глобулинемия в пределах 1,9—2 г% (норма до 1,7 г%) у четырех наблюдаемых доноров.

Анализируя частоту выявленных признаков некоторой дисфункции печени у лиц данной группы, следует отметить, что у 10 из 20 обследуемых имели место те или иные незначительные и кратковременные изменения функциональных проб печени. Причем в 8 из 10 случаев изменялась одна или две функциональные пробы (билирубин, ферменты или белки), и только у двух лиц обнаруживались изменения трех функциональных тестов (билирубин, активность аминотрансфераз и γ -глобулиновой фракции).

Изучение функционального состояния печени доноров второй группы (разовая доза вводимой вакцины была увеличенной в три раза в отличие от доноров первой группы) установило, что данные, полученные в период максимальной протективной активности сыворотки лиц, иммунизированных эшерихиозными вакцинами по указанной схеме, свидетельствуют о наличии у иммуноактивных доноров тенденции к некоторому повышению активности аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ) и холинэстеразы, а также содержания общего билирубина. Через две недели после однократного проведения плазмафереза с изъятием иммуноактивной плазмы в дозе 250—500 мл обнаружены в основном статистически значимое, но незначительное повышение активности АсАТ до $32,6 \pm 4,3$ ед. по сравнению с исходными данными и тенденция к увеличению уровня активности АлАТ и концентрации общего билирубина. Содержание общего белка, соотношение белковых фракций, уровень холестерина, β -липопротеидов, активность общей ЛДГ и изофермента ЛДГ₅ были в пределах исходных величин.

В течение периода наблюдения у 21 из 57 лиц наблюдаемой группы выявились в основном умеренные и кратковременные изменения функциональных проб печени, т. е. несколько в меньшем проценте случаев, чем у доноров предыдущей группы. Так, среди 57 доноров данной группы у шести обнаружена незначительная билирубинемия в пределах 1,2—1,5 мг% (норма до 1 мг%), у девяти—умеренное увеличение уровня активности АсАТ от 46,5 до 65,5 ед. (норма до 40 ед.), у пяти обследуемых лиц АлАТ в пределах 46,5—8,5 ед. (норма 38 ед.). Весьма умеренными были сдвиги в белковом обмене: снижение концентрации общего белка в пределах 6,0—6,2 г% (норма от 6,5 г%) у четырех доноров, умеренная гипоальбуминемия от 3,0 до 3,2 г% (норма от 3,7 г%) у двух обследуемых и незначительное увеличение показателей тимоловой пробы до 5,5 ед. (норма до 4 ед.) у 3 наблюдаемых лиц. Активность общей лактатдегидрогеназы и изофермента ЛДГ₅ не изменялась.

У абсолютного большинства (16 из 21) доноров второй группы установлены также изменения одной или двух функциональных проб печени главным образом за счет незначительной билирубинемии и ферментемии, и лишь в пяти случаях выявились одновременно незначительные сдвиги в содержании билирубина, активности аминотрансминаз и белковом спектре крови.

При изучении функционального состояния печени доноров третьей группы (иммунизация вакциной осуществлялась в меньшей однократной дозе— 200×10^9 и уменьшенном общем количестве— 600×10^9 микробных клеток в отличие от двух предыдущих групп) следует отметить наименьшие сдвиги функциональных проб печени в сравнении с вышеуказанными группами. В основном обнаружена некоторая тенденция к повышению содержания общего билирубина после окончания цикла иммунизации от $0,51 \pm 0,05$ до $0,64 \pm 0,07$ мг%.

В течение периода наблюдений только у 8 из 24 обследуемых лиц выявились умеренные и кратковременные сдвиги функциональных проб печени. Среди 24 доноров третьей группы у трех обнаружена незначительная билирубинемия до 1,2 мг% (норма до 1 мг%), умеренное увеличение активности АЛАТ до 52 ед. (норма до 38 ед.) и снижение концентрации альбуминов до 3,2 г% (норма от 3,7 г%)—у одного обследуемого и повышение уровня γ -глобулинов в пределах 1,9—2,2 г% (норма до 1,7 г%) у трех лиц. У всех восьми наблюдаемых доноров обнаруживались временные и весьма умеренные изменения какой-либо одной функциональной пробы печени.

Контрольная группа состояла из 11 человек, которым проводился только плазмаферез с интервалом в две недели и изъятием плазмы в дозе 250 мл. Полученные данные указывают на отсутствие каких-либо закономерных изменений функциональных проб печени у обследуемых лиц.

Анализ полученных результатов показывает, что иммунизация живыми эшерихиозными вакцинами и однократный плазмаферез, проводимые в целях получения иммуноактивной плазмы, не оказывают заметного влияния на функцию печени. Незначительные и временные (1—4 недели) сдвиги со стороны ряда функциональных тестов, наблюдаемые преимущественно у иммуноактивных доноров при отрицательной реакции на антиген гепатита В, не сопровождались какими-либо субъективными и клиническими данными, свидетельствующими о поражении этого органа. В тех случаях, когда после иммунизации или плазмафереза обнаруживались более заметные изменения функциональных тестов печени, за донорами велось наблюдение до нормализации этих показателей. В дальнейшем вопрос о донорстве решался индивидуально в каждом отдельном случае.

Наблюдаемые некоторые сдвиги функциональных тестов печени у ряда иммунизированных лиц, вероятно, связаны с индивидуальной реакцией на введение эшерихиозной вакцины и могут быть расценены как

проявление неспецифического синдрома, возникающего при воздействии на функциональные системы организма антигенных раздражителей.

Полученные результаты дают основание для проведения клинико-биохимического контроля функциональных тестов печени: содержание билирубина, общего белка, активность аспартат- и аланинаминотрансфераз и тимоловой пробы в период иммунизации доноров эшерихиозными вакцинами и плазмафереза, осуществляемых в целях получения иммунной плазмы направленного действия.

Центральный институт гематологии
и переливания крови.

Поступила 22/III 1978 г.

Ն. Վ. ԴԵՄԻԴՈՎԱ, Մ. Ա. ԿՐՈԽԻՆԱ, Բ. Մ. ՏԵՄՊԵՐ

**ԴՈՆՈՐՆԵՐԻ ՖՈՆԿՑԻՈՆԱԼ ՎԻՃԱԿԻ ՈՐՈՇ ԱՌԱՆՁՆԱԶԱՏ-
ԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԿԵՆԴԱՆԻ ԷՇԵՐԻԽՈՉ ՎԱԿՑԻՆԱՆԵՐՈՎ
ԻՄՈՒՆԻԶԱՑՄԱՆ ԵՎ ՊԼԱԶՄԱՖԵՐԵԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Դոնորների լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակի ուսումնասիրությունը կենդանի էշերիխոց վակցինաներով իմունիզացման և միանվագ պլազմաֆերեզի ժամանակ, որ անց են կացվել իմունային պլազմա ստանալու համար, ցույց է տվել այդ վակցինաների և պլազմաֆերեզի ազդեցության բացակայությունը լյարդի ֆունկցիայի վրա: Հայտնաբերված աննշան բիլիռուբինեմիան, ֆերմենտեմիան և դիսպրոտեինեմիան պայմանավորված են այդ օրգանի անհատական ռեակցիայով անտիգենային գրգռիչ ներարկման հանդեպ: Այդ պատճառով անհրաժեշտ է լյարդի հիմնական ֆունկցիոնալ տեստերի հսկում իմունիզացման և պլազմաֆերեզի ժամանակ:

N. V. DEMIDOVA, M. A. KROKHINA, R. M. TEMPER

**SOME PECULIARITIES OF FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN
IMMUNIZATION BY LIVING ESCHERICHIOUS VACCINES AND
IN PLASMAPHEREZ**

The functional state of liver has been studied in donors in immunization by living escherichous vaccines and momentary plasmapherez. The study revealed absence of marked influence of this kind of vaccines and plasmapheres on the function of liver.

Slight bilirubinemia, fermentemia and dysproteinemia are caused by individual reaction of this organ to administration of antigenic stimulu: