

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ И НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТАМИ

Ахмедов В. А., Пьянников В. В., Керученко А. Л.

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

Медико-санитарная часть № 9, г. Омск

Ахмедов Вадим Адильевич

644042, г. Омск 42, проспект Маркса, 37, кв. 126

Тел. (3812) 31-96-97

E-mail: v_akhmedov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительную характеристику иммунного ответа у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом.

Материалы. Под наблюдением находилось 46 пациентов с АБП и 34 пациента с НАСГ.

Результаты. Сходство процессов иммунной регуляции у больных с НАСГ и АБП позволяет выделить общность звеньев патогенеза при обоих заболеваниях. У пациентов с АБП преобладание труднообратимых некротических изменений в ткани печени начинается раньше, чем при НАСГ, вследствие ранней утраты иммунной регуляции процессов клеточной гибели. Более выраженные некротические процессы в паренхиме печени при АБП приводят к развитию цирроза печени в более раннем возрасте.

SUMMARY

The aim of the study was to compare the features of immune response in patients with alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Materials. There was investigated immune status of 46 patients with alcoholic liver disease and 34 patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Results.* It was found the resemblance of the immune regulation of pathogenesis in both diseases. It was also established that in the history of alcoholic liver disease necrosis starts earlier because of loosing immune regulation of programmed cell death. This leads to forming liver cirrhosis in younger age.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и алкогольная болезнь печени представляют собой заболевания, широко распространенные как во всем мире, так и в Российской Федерации (РФ) [1]. Две данные нозологические формы имеют похожие клинические и морфологические проявления, а также патогенетические механизмы, детерминирующие развитие обоих заболеваний [2; 3]. В патогенезе обоих заболеваний значительная роль принадлежит иммунным механизмам, ответственным за прогрессирование повреждения печени либо за торможение данного процесса [4]. Работы, изучающие иммунный ответ у пациентов с АБП и НАСГ на ранних стадиях заболевания, представляют определенную редкость. Однако подобные исследования, на наш взгляд, могли бы до известной степени обозначить границы различий между этими заболеваниями со стереотипными патологическими изменениями

в ткани печени, поскольку при вышеуказанных заболеваниях имеются два абсолютно различных фактора — экзогенной (алкоголь) и эндогенной (метаболический синдром) природы. Таким образом, представляется целесообразным изучение иммунного ответа при НАСГ и при АБП в плане прогноза формирования тяжелых форм поражения печени.

Цель исследования — провести сравнительную характеристику иммунного ответа у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 80 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП). Одну из групп сравнения составили 46 мужчин с АБП. Средний возраст больных АБП

составил — $30,48 \pm 0,75$ года (от 23 и до 42 лет). Вторая группа сравнения была представлена 34 больными с НАСГ. Средний возраст данной группы сравнения составил $57,53 \pm 1,65$ года (от 44 и до 80 лет). Из них мужчин — 9, женщин — 25.

Диагноз алкогольной болезни печени базировался на наличии в анамнезе ежедневного употребления алкоголя в дозе не менее 60 мл алкоголя в количестве (100% спирта), не менее 4 баллов согласно тест-опроснику CAGE, отсутствии хронического вирусного гепатита В и /или С по данным серологического исследования, присутствию не менее 7 признаков хронической алкогольной интоксикации согласно модифицированному тесту «Сетка LeGo», присутствию не менее 2 дополнительных клинических признаков употребления алкоголя.

Диагноз НАСГ базировался на наличии интеркуррентной патологии в виде артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, ИБС, ЖКБ, пожилым возрастом больных, отсутствии хронического вирусного гепатита В и /или С по данным серологического исследования, отсутствии регулярного употребления алкоголя в анамнезе, отсутствии у них признаков ХАИ по тесту «Сетка LeGo», отсутствии дополнительных признаков употребления алкоголя, определении не более 2 баллов согласно тест-опроснику CAGE.

Диагноз ХДЗП был основан на наличии повышения активности АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, типичных изменений по данным УЗИ органов брюшной полости.

До момента исследования больные не получали стандартных схем терапии. У всех пациентов изучали клиническое течение заболеваний, изменения общих анализов крови и мочи, проводили биохимические исследования крови: определяли уровень общего белка, активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего холестерина, концентрацию общего, прямого и непрямого билирубина, тимоловую пробу. Инструментальные методы диагностики включали в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) и эзофагогастродуоденоскопию (ФГДС) (для исключения выраженной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки).

Нами также были изучены содержание CD3, CD4, CD8 (ЦТЛ), CD16, CD95 (использовались коммерческие тест-системы производства фирмы ООО «Сорбент», Россия, Москва), ФНО- α , интерлейкина 4 (ИЛ-4) (использовались коммерческие тест-системы производства фирмы ЗАО «ВекторБест», Россия, Новосибирск), а также содержание ИФН- α и ИФН- γ как спонтанного, так и стимулированного (использовались коммерческие тест-системы производства фирмы ЗАО «ВекторБест», Россия, Новосибирск).

Для окончательной верификации 9 пациентам с АБП и 4 с НАСГ проводилась пункционная биопсия печени (ПБП) с оценкой гистологической

активности (ИГА) и стадии по критериям Е. М. Brunt (1999) [5; 6]. Гистологическими критериями наличия ЦП были обнаружение портоцентральных септ и ложных долек. Классификация Е. М. Brunt была использована в связи со значительной тождественностью морфологических изменений при АБП и при неалкогольном стеатогепатите [6].

Тем больным, которым не проводилась ПБП (37 человек при АБП и 30 пациентов с НАСГ), было проведено исследование методом кратковременной эластографии, при помощи аппарата «ФиброСкан» (*Echosens*, Франция).

Наличие изменений глубже II стадии по данным кратковременной эластографии паренхимы печени, либо по данным пункционной биопсии печени являлось критерием исключения из исследования.

Достоверность различий средних значений оценивали по критерию *t* Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Все расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием программы SPSS v. 11.5.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании общеклинических показателей нами не было получено достоверных различий в значениях АлАТ, АсАТ, ЩФ, общего белка, что еще раз свидетельствует о значительном сходстве клинико-биохимических проявлений между НАСГ и АБП (табл. 1).

Достоверно более высокие значения глюкозы и общего холестерина у пациентов с НАСГ ($p < 0,05$ для обоих показателей) в сравнении с больными АБП можно объяснить наличием в первой группе значительного количества пациентов с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и различного рода дислипидемиями.

В свою очередь в группе больных АБП были достоверно выше значения общего билирубина и ГГТП ($p < 0,05$ для обоих показателей) в сравнении с больными НАСГ. Данный факт может быть отражением более выраженного холестатического синдрома при АБП и косвенным свидетельством правильной диагностики такой нозологической формы, как АБП.

Изучение результатов кратковременной эластографии паренхимы печени и ПБП не выявило достоверных различий между группами, что свидетельствует о стереотипности изменений при обоих заболеваниях на ранних стадиях (табл. 2).

При изучении иммунологических показателей были выявлены следующие особенности (табл. 3). При АБП отмечалось достоверно меньшее количество CD4-клеток, а также снижение содержания ИЛ-4 и стимулированного ИФН- γ , нежели при НАСГ.

Таблица 1

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ			
Показатели	АБП (n = 46)	НАСГ (n = 34)	Норма
Общий билирубин (мкмоль/л)	23,92 ± 2,79*	14,79 ± 1,98*	8,5–20,5
АлАТ (ед/л)	116,84 ± 8,83	101,22 ± 11,33	8–54
АсАТ (ед/л)	84,49 ± 8,66	76,12 ± 8,58	16–40
ЩФ (ед/л)	419,57 ± 63,56	328,39 ± 59,08	0–315
ГГТП (ед/л)	168,12 ± 28,99*	81,63 ± 15,96*	0–45
Глюкоза (ммоль/л)	4,67 ± 0,11*	5,32 ± 0,15*	3,3–5,5
Общий белок (г/л)	73,58 ± 0,95	74,9 ± 0,99	65–85
Тимоловая проба (ед)	6,12 ± 0,68	4,74 ± 0,75	1–4
Холестерин (ммоль/л)	5,12 ± 0,18*	5,93 ± 0,26*	3,7–5,3

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении между группами.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛАСТОГРАФИИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ		
Показатели	АБП	НАСГ
Коэф. эластичности средний (КПа)	6,09 ± 0,25	5,81 ± 0,28
Коэф. эластичности максимальный (КПа)	8,14 ± 0,37	7,34 ± 0,33
Коэф. эластичности минимальный (КПа)	5,02 ± 0,23	4,53 ± 0,21

Таблица 3

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ			
Показатели	АБП (n = 46)	НАСГ (n = 34)	Норма
CD3	72,46 ± 1,7	75,29 ± 1,14	65–85%
CD4	45,41 ± 2,62*	55,53 ± 3,02*	36–64%
CD8	32,37 ± 1,92*	25,44 ± 1,61*	15–40%
CD16	11,28 ± 0,56	10,21 ± 0,62	6–18%
CD95	21,47 ± 1,62	25,21 ± 1,21	17–30%
Интерферон-альфа (сыворотка крови)	8,09 ± 2,71	10,24 ± 2,49	0–45 пг/мл
Интерферон-гамма (спонтанный)	27,84 ± 3,69	32,51 ± 4,02	0–50 пг/мл
Интерферон-гамма (стимулированный)	986,36 ± 133,51*	2444,63 ± 287,78*	250–3000 пг/мл
ФНО-α	5,22 ± 1,11	4,23 ± 0,68	0,00–2,50 пг/мл
ИЛ-4	5,33 ± 0,27*	6,34 ± 0,36*	0,00–13,0 пг/мл

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении между группами.

Также при АБП было обнаружено достоверно большее количество CD8⁺-клеток. Необходимо отметить, что при АБП нами была выявлена тенденция к более высокому содержанию ФНО-α и более низкому CD95, и хотя два этих феномена не носили характера статистически достоверных, они заслуживают упоминания на основании тесной, на наш взгляд, взаимосвязи с достоверно установленными различиями.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, гибель гепатоцитов может осуществляться двумя путями — апоптоза и некроза [5]. Причем равновесие между этими двумя путями регулируется иммунной системой и, как следствие, нарушение процессов апоптоза приводит к усилению гибели гепатоцитов посредством некроза

[6]. ИФН- γ является цитокином, продуцируемым активированными Т-клетками в ответ на различные раздражители, как при АБП, так и при НАСГ [2–4]. Поэтому логично полагать, что достоверное снижение его содержания у больных АБП является следствием «истощения» его продукции. Также достоверно более низкое содержание CD4-клеток и достоверно большее количество CD8-клеток позволяют предположить, что утрата контроля за процессами программируемой гибели гепатоцитов при АБП наступает быстрее, постепенно уступая место неконтролируемым некротическим процессам, поскольку CD8-клетки традиционно ассоциированы с цитотоксичностью [3; 7]. Этим и объясняется тенденция к более высокому содержанию ФНО- α и более низкому CD95 при АБП [5]. Отсутствие достоверных различий в содержании ФНО- α и CD95 между группами сравнения объяснимо критериями включения и исключения из исследования, а именно ранними стадиями и, следовательно, обратимостью обоих заболеваний и минимально выраженным дисбалансом иммунной регуляции взаимосвязи некроза и апоптоза. В пользу предложенной выше гипотезы свидетельствует также достоверно более

низкое содержание при АБП ИЛ-4, являющегося противовоспалительным цитокином.

Соответственно по мере ускорения гибели гепатоцитов при АБП ускоряются и компенсаторные реакции, приводящие к формированию фиброза печени с последующим развитием цирроза печени [5].

ВЫВОДЫ

1. Сходство процессов иммунной регуляции у больных с НАСГ и АБП позволяет выделить общность звеньев патогенеза при обоих заболеваниях.

2. У пациентов с АБП преобладание труднообратимых некротических изменений в ткани печени начинается раньше, чем при НАСГ, вследствие ранней утраты иммунной регуляции процессов клеточной гибели.

3. Более выраженные некротические процессы в паренхиме печени при АБП приводят к развитию цирроза печени в более раннем возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хазанов А. И. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения // Рос. мед. вести. — 2004. — № 3. — С. 4–12.
2. Буевров А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2003. — № 3. — С. 2–7.
3. Буевров А. О. Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2004. — № 1. — С. 15–20.
4. Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115, № 2. — P. 209–218.
5. Kuntz E., Kuntz H. D. Hepatology. Principles and practice. 3^d ed. — Heidelberg — Springer, 2008. — 937 p.
6. Faubion W. R., Gores G. J. Death receptors in liver biology and pathobiology // Hepatology — 1999. — Vol. 29. — P. 1–4.
7. Crawford J. M. The liver and the biliary tract. — Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed. Cortran, 1999. — P. 857–868.