

УДК 616.36-097-07

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

М.И. Попкова, Н.А. Шушляева, Э.И. Никитина, ФГУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора»

Попкова Мария Игоревна – e-mail: imchimlab@yandex.ru

Информативность выявления аутоантител при заболеваниях печени вирусной этиологии остается неясной. ANA, ASMA, AMA-M2, anti-LKM1, anti-LCI, anti-SLA/LP используются для диагностики и классификации аутоиммунных гепатитов. По результатам проведенного обследования больных гепатитами А, В, С и циррозом печени установлено, что anti-LCI являются показателем острой фазы воспалительного процесса в ткани печени, а определение anti-SLA/LP при вирусных гепатитах не имеет самостоятельной диагностической значимости. У больных циррозом печени вирусной этиологии отмечается значительная частота выявления и концентрация всех аутоантител, что, возможно, требует медикаментозной коррекции сформировавшихся аутоиммунных нарушений.

Ключевые слова: аутоантитела, вирусные гепатиты, цирроз печени.

Informational content of autoantibody detection in case of liver diseases of viral etiology is still not clear. ANA, ASMA, AMA-M2, anti-LKM1, anti-LCI, anti-SLA/LP are used for diagnostics and classification of autoimmune hepatitis. On the basis of the result of examination of patients with hepatitis A, B, C and hepatic cirrhosis it was found that anti-LCI is indicator of acute phase of inflammatory process in liver tissue while detection of anti-SLA/LP in case of viral hepatitis does not have separate diagnostic significance. Frequent periodicity of detection and concentration of all autoantibodies was found in case of patients with hepatic cirrhosis of viral etiology. It may need medication correction of the formed autoimmune abnormalities.

Key words: autoantibody, viral hepatitis, hepatic cirrhosis.

Введение

Аутоиммунизация – это закономерная реакция, возникающая на изменение постоянства внутренней среды организма, проявление функционирования иммунной системы в условиях патологии [1]. До настоящего времени единая концепция об этиологии и патогенезе аутоиммунных заболеваний печени не разработана [2, 3]. В частности триггерная роль принадлежит возбудителям инфекционных заболеваний, включая вирусы гепатитов В и С, реже – А, Е, D [4, 5, 6, 7].

В методическом аспекте представлен широкий спектр серологических маркеров и способов их выявления, действует алгоритм диагностики и классификации типов аутоиммунных гепатитов (АИГ) [8, 9, 10]. Однако до настоящего времени не разработаны диагностические критерии оценки перекрестных синдромов аутоиммунных и вирусных гепатитов. Недостаточно изученной остается информативность определения различных аутоантител.

Цель исследования: оценка аутоиммунного компонента при гепатитах вирусной этиологии.

Материалы и методы

Проведено исследование сывороток крови больных гепатитами А, В и С (острая и хроническая форма инфекции) в возрасте 18–70 лет ($n=234$), циррозом печени вирусной этиологии ($n=36$). На основе применения ИФА-тест-систем зарубежного производства тестированы антинуклеарные (ANA), антигладкомышечные (ASMA), антимитохондриальные (AMA-M2) аутоантитела; аутоантитела к микросомам печени и почек (anti-LKM1), к цитозольному антигену печени (anti-LC1), к растворимому и/или печеночно-панкреатическому антигену печени (anti-SLA/LP) изотипа IgG («Orgentec», «IMMCO Diagnostics», «AESKU Diagnostics», Германия). С использованием экспериментальных серий ИФА- и РПГА-диагностикумов во всех образцах выполнено определение концентрации аутоантител к нативной ДНК, кардиолипину изотипов IgM и IgG, к коллагену (I типа), к тиреоглобулину, ревматоидного фактора, ферритина, в реакции преципитации – общих иммуноглобулинов. Изучены медицинские карты стационарного и амбулаторного больного.

Результаты и их обсуждение

ANA, ASMA, AMA-M2, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA/LP включены в перечень маркеров, рекомендованных Комитетом по аутоиммунной серологии Международной группы по изучению аутоиммунных гепатитов (IAIHG). По результатам комплексного обследования установлено, что перечисленные маркеры в диагностически значимых концентрациях, но с различной частотой и кратностью превышения нормативных уровней обнаруживаются при всех формах течения (острой и хронической), степенях биохимической активности патологического процесса и независимо от этиологии вирусных гепатитов и цирроза печени. В целом аутоантитела различной специфичности отдельно или в сочетаниях были выявлены у $34 \pm 4,9\%$ больных. Несмотря на то, что в каждом клиническом случае обращает на себя

внимание факт индивидуальной степени выраженности аутоиммунной реактивности организма человека, были выявлены и общие тенденции.

Так, anti-LC1, как правило, в концентрациях, превышающих норму не более чем в 2 раза, были обнаружены у половины больных острыми гепатитами А и В и только в двух случаях хронического гепатита С, когда наступило обострение инфекционного процесса в результате токсического воздействия (алкоголя). Статистический анализ показал достоверное ($p<0,001$) превышение уровней аутоантител к нативной ДНК и кардиолипину изотипа IgM, к коллагену, а также концентрации ферритина и АлАТ более чем в 3 раза в группе anti-LC1-позитивных лиц по сравнению с теми, у кого данный маркер не выявлялся. Полученные данные указывают на то, что anti-LC1 – аутоиммунный показатель острой фазы воспалительного процесса в ткани печени. Наиболее вероятно механизм их образования имеет «защитный» характер, направленный на клиренс образующихся вследствие деструкции клетки цитозольных ингредиентов, которые становятся мишенью аутореактивности. Но не исключено вторичное включение anti-LC1 в иммунопатологический каскад и участие в развитии затяжных и хронических форм инфекции.

Anti-SLA/LP среди всех обследованных были обнаружены в низкой концентрации только у одного больного острым гепатитом В при сочетании с другими аутоантителами. Следовательно, можно считать, что их определение при вирусных гепатитах не имеет самостоятельной диагностической значимости и использование нецелесообразно. У каждого третьего больного острым гепатитом А или В одновременно с anti-LC1 или anti-AMA-M2 обнаруживаются минимальные значения anti-LKM1, что свидетельствует об их первичном включении в общий пул антител поликлональной стимуляции, вызванной воспалительным процессом и цитолизом гепатоцитов.

При анализе данных в группе больных хроническими вирусными гепатитами вне обострения или при минимальной биохимической активности патологического процесса в отличие от острых форм инфекции наблюдается постоянное увеличение уровней аутоантител системной направленности, преимущественно изотипа IgG, но индивидуальные показатели значительно варьируют. Изолированно обнаруживаются AMA-M2 (12%), превышая нормативные значения до 4 раз, а в единичных случаях – ANA или anti-LKM1. При сравнительном обследовании пациентов с клиническим диагнозом «цирроз печени вирусной этиологии» отмечается значительный рост частоты выявления и концентрации всех аутоантител, что сопровождается закономерным увеличением количества иммуноглобулинов G более чем в 1,5 раза и тяжелой степенью поражения печени. Учитывая также длительность персистенции вируса и соответственно возраст больных старше 40 лет, практически во всех случаях следует диагностировать сформировавшийся аутоиммунный синдром на фоне хронической вирусной инфекции.

А определение при хронических гепатитах повышенных концентраций аутоантител как неорганоспецифических, так и гепатоспецифических считать неблагоприятным прогностическим критерием и, возможно, показанием к назначению соответствующей медикаментозной коррекции аутоиммунного процесса.

Заключение

Таким образом, следует отметить, что изменения аутоиммунитета наблюдаются при всех нозологических формах вирусных гепатитов. Не всегда частота и выраженность образования аутоантител различной специфичности находятся в четком соответствии со степенью активности патологического процесса. Только комплексное клинко-лабораторное обследование в сочетании с определением маркеров деструктивно-воспалительного процесса в печени (ферритин) и биохимических показателей (АлАТ), а не изолированное тестирование аутоантител, могут позволить дифференцировать «защитные» и «патологические» механизмы аутоантителообразования и выделить группу риска больных вирусными гепатитами с аутоиммунным компонентом. К сожалению, все варианты коммерческих тест-систем позволяют определять аутоантитела изотипа IgG. Однако известно, что при ряде, например, ревматологических заболеваний патогенным эффектом обладают именно IgM-антитела. Возможно, их использование могло бы расширить представления о механизмах аутоиммунизации

организма и диагностической значимости используемых серологических маркеров.

Резюмируя, следует сказать о необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на совершенствование методической базы и разработку алгоритмов клинической лабораторной диагностики перекрестных синдромов аутоиммунных и вирусных гепатитов. Решение этой задачи имеет огромное как теоретическое, так и практическое значение.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Голубка Т.В. и др. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней. Киев: Здоровье, 1985. 160 с.
2. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М.: Мир, 2006. 320 с.
3. Vergani D., Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. World J. Gastroenterol., 2008. Vol. 14. № 21. P. 3306–3312.
4. Bianchi F.B., Muratori P., Granito A. et al. Hepatitis C and autoreactivity. Dig. Liver Dis., 2007. Vol. 39. Suppl. 1. S. 22–24.
5. Tanaka H. Autoimmune hepatitis triggered by acute hepatitis A. World J. Gastroenterol., 2005. Vol. 11. № 38. P. 6069–6071.
6. Maya R., Gerswin E., Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. Clin. Rev. Allerg. Immunol., 2008. Vol. 34. P. 85–102.
7. Le Cann P., Tong M.J., Werneke J., Coursaget P. Detection of antibodies to hepatitis E virus in patients with autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. Scand. J. Gastroenterol., 1997. Vol. 32. № 4. P. 387–389.
8. Alvarez F., Berg P. A., Bianchi F. B. International autoimmune hepatitis group report: review for diagnosis. Hepatology, 1999. Vol. 31. P. 929–938.
9. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. World J. Gastroenterol., 2008. Vol. 14. № 21. P. 3374–3387.
10. Lohse A.W., Hennes E. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. Hepatol. Res., 2007. Vol. 37. Suppl. 3. S. 509.