

Е.В. ДЯБКИН, С.С. ДУНАЕВСКАЯ, Ю.С. ВИННИК

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,
Российская Федерация

На основании данных литературы представлены сведения об изменении иммунной системы при патологии печени. Обсуждаются вопросы, касающиеся основных причин и механизма развития печеночно-клеточной недостаточности. Описано клиническое значение интегральных гематологических показателей при механической желтухе, для определения тяжести воспалительного процесса. Показано, что при механической желтухе происходит снижение системного клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитарной способности лейкоцитов, бактерицидности сыворотки крови и других показателей неспецифической резистентности организма. Оперативная агрессия и наркоз вызывают иммунодепрессию, которая достигает максимума к третьему дню послеоперационного периода. У пациентов в послеоперационном периоде, отмечается угнетение иммунного ответа, которое проявляется уменьшением абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, значительным снижением фагоцитарной активности лейкоцитов, гипоиimmunоглобулинемией с нарушением соотношения между фракциями за счет увеличения содержания IgA и IgM и уменьшения уровня IgG в крови и желчи.

Ключевые слова: патология печени, иммунитет, печеночно-клеточная недостаточность, интегральные гематологические показатели

The data concerning changes of the immune system at the liver pathology on the basis of the literature data are presented in the article. The questions concerning the main causes and mechanisms of the hepatocellular failure development are being discussed. Clinical significance of the integral hematologic indexes at the mechanical jaundice to estimate the severity of the inflammatory process is described. It is demonstrated that at the mechanical jaundice the decrease of the systemic cellular, humoral immunity occurs as well as of the leucocytes phagocytic ability, the blood serum bactericidal character and other indexes of the nonspecific organism resistance. Operative aggression and anesthesia cause immune-suppression which reaches its maximum by the third day of the postoperative period. In patients in the postoperative period one marks the immune response suppression revealed through the absolute number of T- and B-lymphocytes decrease as well as through significant reduction of the leucocytes phagocytic activity, hypoiimmunoglobulinemia with the disturbance of the correlation between fractions by increasing IgA and IgM content and decreasing IgG level in the blood and bile.

Keywords: liver pathology, immunity, hepatocellular failure, integral hematologic indexes

Основным пусковым фактором в развитии печеночно-клеточной недостаточности (ПКН) до недавнего времени считалась гипоксия печеночных клеток в результате холестаза, угнетения процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, снижения биоэнергетических процессов в митохондриях гепатоцитов [1, 2, 3]. Однако сегодня все больше внимания уделяется изменению иммунного статуса у пациентов с ПКН [4, 5, 6].

Уже в первых работах по иммунопатологии печени, был сделан вывод о возможной центральной роли иммунных механизмов в возникновении и поддержании воспалительно-деструктивных процессов в паренхиме органа [7, 8, 9]. Но, несмотря на это, сам характер таких патогенетически значимых иммунологических реакций оставался долгое время недостаточно изученным.

Интоксикация, развивающаяся при острых воспалительных заболеваниях в желчевыводящих путях, нарушает функционирование иммунной системы. Это проявляется в уменьшении количества циркулирующих клеточных элементов, угнетении роста, созревания и миграции, накоплении избыточного количества циркулирующих комплексов антитело-антиген в сыворотке крови из-за нарушения процессов их элиминации [10, 11].

Клинические наблюдения показывают, что для оценки функции печени у пациентов с экстрапеченочным холестазом недостаточно руководствоваться уровнем билирубина [9, 12, 13]. Обтурация желчных путей является лишь пусковым механизмом глубоких патофизиологических изменений в организме, в том числе в системе иммунитета [14, 15].

В исследованиях ряда авторов [2, 6, 16, 17]

показано, что ведущей причиной снижения фагоцитоза при механической желтухе (МЖ) является холемия. Это проявляется прогрессирующим уменьшением фагоцитарной активности лейкоцитов примерно в 2 раза, угнетением внутриклеточного переваривания микроорганизмов, снижением бактерицидной активности сыворотки крови, которые не имеют тенденции к улучшению в раннем послеоперационном периоде после желчеотводящих операций. К нормальным величинам фагоцитарная активность приближается только к концу 2–3 недели послеоперационного периода. Показатель завершенности фагоцитоза возрастает, но не достигает нормы. Улучшение показателей фагоцитоза идет параллельно снижению уровня билирубина, уменьшению желтухи, улучшению общего состояния пациентов [2, 9, 11].

Содержание иммуноглобулинов, особенно IgG, в сыворотке пациентов с желчнокаменной болезнью до лечения повышено, что свидетельствует о наличии антигенного раздражения и способности организма к иммунному ответу [18, 19, 20]. Установлено, что IgA желчи синтезируется преимущественно в слизистой оболочке желчных путей, в том числе плазмочитами. Продуцируемый местно IgA играет важную роль в резистентности мельчайших желчных ходов к различным повреждениям. При болезнях печени наблюдаются в основном количественные, а не качественные изменения сывороточных иммуноглобулинов [5, 21].

Титр комплемента до и после лечения существенно не изменяется, хотя у пациентов с умеренно выраженным процессом он обычно возрастает, а при деструктивных формах холецистита понижается [15, 22, 23, 24].

Иммунные реакции, обусловленные клеточными и гуморальными факторами, при поражении печени коррелируют в большинстве случаев с биохимическими показателями активности процесса, такими как увеличение щелочной фосфатазы, повышение содержания гамма-глобулинов, снижение содержания альбумина и могут служить критериями ПКТ [4, 5, 22].

Механическая желтуха является одним из наиболее тяжелых осложнений при заболевании органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Частота осложнений и летальность при МЖ остаются высокими, что в значительной мере обусловлено развивающейся интоксикацией [17, 18, 25]. Оценка этого показателя у пациентов с МЖ во многом еще субъективна и основывается

на жалобах и неспецифических симптомах (общее состояние, окраска кожных покровов, тахикардия, снижение диуреза). Количественная оценка степени интоксикации необходима для контроля эффективности проводимого лечения, оценки динамики патологического процесса и выбора сроков и методов оперативного лечения [1, 12, 15, 26].

Присоединение МЖ утяжеляет состояние пациента, вызывая более выраженный иммунодефицит клеточного звена на протяжении всего времени после операции: снижено общее количество Т-лимфоцитов на 25–35% и В-лимфоцитов на 30–40%, снижен фагоцитарный индекс до $42 \pm 0,3\%$ при увеличенном в 1,7 раза фагоцитарном числе. В холедохеальной желчи, начиная с 1-ых суток послеоперационного периода, происходит постепенное увеличение показателей IgA и IgM, которые к 10–11-ым суткам превышают контрольные значения на 40% и 30% соответственно. Количество IgG на протяжении всего послеоперационного периода снижено на 20–22% [10, 21].

Следовательно, при МЖ происходит снижение системного клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитарной способности лейкоцитов, бактерицидности сыворотки крови и других показателей неспецифической резистентности организма [11].

На разных стадиях воспаления регуляторное действие исполняют разные пулы иммунокомпетентных клеток; то есть, по изменениям лейкоцитарной формулы с учетом других гематологических показателей можно судить о выраженности воспалительного процесса и степени нарушения иммунной системы [4, 27, 28, 29].

Интегральные гематологические показатели (ИГП) по соотношению отдельных клеточных популяций характеризуют состояние иммунологической реактивности и уровень воспалительного процесса в организме. Использование математических интегральных показателей, часть которых изменяется уже в преднозологическом периоде или на самых ранних стадиях заболевания, позволяет, не прибегая к специальным методам исследования, оценить в динамике состояние различных звеньев иммунной системы.

Наибольшее распространение получила методика определения токсичности путем вычисления интегральных гематологических показателей: лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу (ЛИИ1), лейкоцитарный индекс

интоксикации по Островскому (ЛИИ2), абсолютный лимфоцитоз (АЛ), индексу соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ), повышение которых свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности организма, а также являются маркерами тканевой дегенерации; индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ), индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ), индекс стресса (ИС), которые отражают взаимоотношения гуморального и клеточного звеньев иммунной системы; индекс соотношения сегментоядерных нейтрофилов к лимфоцитам (ИСЛ), индекс соотношения лимфоцитов к эозинофилам (ИСЛЭ), индекс соотношения лимфоцитов к скорости оседания эритроцитов (ИЛСОЭ), которые позволяют судить об уровне эндогенной интоксикации, связанной с инфекционным или воспалительным процессом; индекс соотношения лимфоцитов к гранулоцитам (ИЛГ), который позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию и инфекционную интоксикацию [10, 19, 27, 30, 31].

Клиническое значение расчета ИГП заключается в определении тяжести воспалительного процесса, а также возможности применения их как критериев, помогающих, наряду с клиническими и лабораторными исследованиями, диагностировать прогрессирование процесса и развитие гнойных осложнений [10, 19, 27].

Хирургическое лечение желчнокаменной болезни, особенно ее осложненных форм (острый холецистит, холедохолитиаз, обтурационная желтуха, гнойный холангит), является одной из наиболее сложных и во многом не решенных проблем абдоминальной хирургии, что связано с большим количеством послеоперационных осложнений (24–35%), [16, 32, 33, 34]. Осложнения, возникающие у пациентов, перенесших оперативное лечение, в значительной мере предопределены объективными факторами: характером основного заболевания, особенностями клинической картины, затрудняющими диагностику и увеличивающими длительность в послеоперационном периоде, сопутствующей патологией, шоком, кровопотерей, состоянием иммунитета [11, 26, 29].

Установлено, что обширная операция на печени сопровождается увеличением экспрессии лейкоцитарного CD11b, и это увеличение в первый день послеоперационного периода может предсказывать развитие сепсиса. Другой важный маркер лейкоцитарных клеток – CD16,

рецептор для F_c – фрагмента IgG. Взаимное соединение этих рецепторов стимулирует активацию кислородного голодания [24].

Кроме хирургической агрессии, на состояние организма огромное влияние оказывает характер обезболивания. Наркоз так или иначе вызывает иммунодепрессию [9, 23]. Операция, длительностью более двух часов и кровопотерей, превышающей 10 мл/кг, даже при адекватном обезболивании приводит к выраженному изменению иммунитета, проявляющемуся в снижении количества розеткообразующих клеток, особенно в популяции В-лимфоцитов, уменьшении уровня иммуноглобулинов (более выраженные изменения происходят с IgM). Эти изменения наблюдаются сразу после операции и достигают максимума к третьему дню послеоперационного периода [1, 26]. Применение кортикостероидов в процессе оперативного вмешательства усугубляет иммунодефицит и замедляет процесс восстановления иммунного статуса [25, 29, 35].

В послеоперационном периоде происходит угнетение иммунного ответа, проявляющееся уменьшением абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, значительным снижением фагоцитарной активности лейкоцитов, гипои иммуноглобулинемией с нарушением соотношения между фракциями за счет увеличения содержания IgA и IgM и уменьшения уровня IgG в крови и желчи. МЖ усиливает эти неблагоприятные сдвиги в послеоперационном периоде [10].

Необходимость в улучшении результатов хирургического лечения осложненных форм желчнокаменной болезни требует дальнейшего изучения особенностей нарушений местного и системного иммунитета и способов их коррекции, а также разработки методов профилактики послеоперационных осложнений [5, 6].

Таким образом, анализ литературных источников показал, что у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза выявляется иммунная недостаточность, причем основные изменения происходят в клеточном звене иммунитета. Сочетание операционного стресса и наркоза приводят к выраженной иммунодепрессии, коррекция которой требует более глубокого изучения данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комплексное лечение гнойного холангита у больных неопухолевой обструкции внепеченочных желч-

- ных протоколов / Б. К. Алтыев [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии*. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 30.
2. Lahmann, B. E. Choledocholithiasis – principles of diagnosis and management / B. E. Lahmann, G. Adrales, R. W. Schwartz // *Current Surgery*. – 2004. – Vol. 61, N 3. – P. 290-293.
3. Wagner, M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis / M. Wagner, G. Zollner, M. Trauner // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 51, N 3. – P. 565-580.
4. Баширов, А. Б. Иммунокоррекция при хирургическом лечении механической желтухи / А. Б. Баширов, А. Е. Алибеков // *Сборник тез. докл. III конгр. ассоц. хирургов им. Н. И. Пирогова*. – М., 2006. – С. 181-182.
5. Изменения иммунного статуса при печеночной недостаточности / А. Н. Плеханов [и др.] // *Сибир. мед. журн.* – 2004. – Т. 49, № 8. – С. 8-12.
6. Jaundice as a presenting manifestation of geant cell arteritis / A. Pauwels [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2003. – Vol. 39, N 2. – P. 295-296.
7. Kelly, E. A history of the dissolution of retained choledocholithiasis / E. Kelly, J. D. Williams, C. H. Jr. Organ // *American Journal of Surgery*. – 2000. – Vol. 180, N 2. – P. 86-98.
8. Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy / G. R. Caddy [et al.] // *Ulster Medical Journal*. – 2005. – Vol. 74, N 2. – P. 108-112.
9. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis / W. K. Peng [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 92, N 10. – P. 1241-1247.
10. Иммунокоррекция тимогеном при хирургическом лечении осложненных форм желчнокаменной болезни / В. Ф. Сухарев [и др.] // *Вестн. хирургии*. – 1994. – № 153 (7-12). – С. 18-21.
11. Шичкин, В. П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии / В. П. Шичкин // *Иммунология*. – 1998. – № 2. – С. 9-13.
12. Boyer, J. L. New perspectives for the treatment of cholestasis: lessons from basic science applied clinically / J. L. Boyer // *Journal of Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 365-371.
13. Schirmer, B. Cholelithiasis and cholecystitis / B. Schirmer, K. L. Winters, R. F. Edlich // *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. – 2005. – Vol. 15, N 3. – P. 329-338.
14. Enhanced endothelial cell injury by activated neutrophils in patients with obstructive jaundice / Y. Shimizu [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1997. – Vol. 27, N 5. – P. 803-809.
15. Serum lipid spectrum in patients with calculous cholecystitis complicated by obstructive jaundice / I. Rusin [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 218.
16. Иванов, Ю. В. Механическая желтуха: диагностический алгоритм и лечение / Ю. В. Иванов, С. М. Чудных // *Лечащий врач*. – 2002. – № 7-8. – С. 76-78.
17. Макаров, В. К. Новый способ диагностики поражений печени / В. К. Макаров // *Клин. лаб. диагностика*. – 2002. – № 12. – С. 8-10.
18. Луцевич, О. Э. Эндовидеохирургические методики в лечении больных желчнокаменной болезнью / О. Э. Луцевич, С. А. Гордеев, Ю. А. Прохоров // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. – 2007. – № 7. – С. 16-20.
19. Торгунаков, А. П. Оценка индекса Кальф-Калифа / А. П. Торгунаков // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. – 2008. – № 2. – С. 73-74.
20. Effectiveness and long-term results of laparoscopic common bile duct exploration / R. Riciardi [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2003. – Vol. 17, N 1. – P. 19-22.
21. Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis / K. Uchiyama [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2003. – Vol. 238, N 1. – P. 97-102.
22. Гейниц, А. В. Применение переменного магнитно-инфракрасного излучения в профилактике и в комплексном лечении печеночной недостаточности при механической желтухе / А. В. Гейниц, А. А. Мамедов, М. М. Мамедов // *Анналы хирургии*. – 2004. – № 4. – С. 45-48.
23. Freitas, M. L. Choledocholithiasis: evolving standards for diagnosis and management / M. L. Freitas, R. L. Bell, A. J. Duffy // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12, N 20. – P. 3162-3167.
24. Surgery and release of a neutrophil Fc gamma receptor / C. H. Wakefield [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1995. – Vol. 170, N 3. – P. 277-284.
25. Improved cardiac function in patients with obstructive jaundice after internal biliary drainage: hemodynamic and hormonal assessment / J. Padillo [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2001. – Vol. 234, N 5. – P. 652-656.
26. Хирургическая тактика при различных формах калькулезного холецистита у больных с высоким операционным риском / М. И. Гульман [и др.] // *Совр. хирург. технологии*. – Красноярск, 2006. – С. 50-57.
27. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский [и др.] // *Клин. лаб. диагн.* – 2006. – № 6. – С. 50-53.
28. Чистякова, Г. Н. Использование интегральных гематологических индексов для оценки степени аутоинтоксикации организма при осложненной гестозом беременности / Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева, И. И. Ремизова // *Клин. лаб. диагн.* – 2005. – № 12. – С. 35-38.
29. Obstructive jaundice impairs hepatic sinusoidal endothelial cell function and renders liver susceptible to hepatic / H. Yoshidome [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2000. – Vol. 33, N 1. – P. 59-67.
30. Кажина, М. В. Интегрально-математические показатели гемограммы как критерии оценки тяжести те-

чения хронического аднексита и эффективности терапии при традиционном методе лечения / М. В. Кажина, В. С. Васильев, Н. Н. Карпович // Клин. лаб. диагн. – 2003. – № 1. – С. 42-45.

31. Сухоруков, В. П. Интегральные гематологические индексы как критерий тяжести и эффективности терапии преэклампсии / В. П. Сухоруков, С. А. Дворянский, Д. В. Попов // Клин. лаб. диагн. – 2007. – № 11. – С. 47-50.

32. Carr-Locke, D. L. Cholelithiasis plus choledocholithiasis: ERCP first, what next? / D. L. Carr-Locke // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 1. – P. 270-272.

33. Predictors of common bile duct lithiasis in laparoscopic era / G. Sgourakis [et al.] // World Journal of Gastroenterology – 2005. – Vol. 11, N 21. – P. 3267-3272.

34. Value of magnetic resonance cholangiography in the preoperative diagnosis of common bile duct stones / A. Laokpessi [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 96, N 8. – P. 2354-2359.

35. Ярема, И. В. Предоперационная иммуноподготовка / И. В. Ярема, В. И. Сипратов, Н. Н. Сильманович / Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 47-49.

Адрес для корреспонденции

660022, Российская Федерация,
г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярский государственный
медицинский университет,
кафедра общей хирургии,
тел.: +913 514-91-79,
e-mail: dyabkyn@mail.ru,
Дябкин Е.В.

Поступила 30.11.2010 г.