

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Ю.В. Антонов, С.В. Недогода, А.А. Панина, О.Ю. Свириденко

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ ВолГМУ

Прогрессивное распространение хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) определяет необходимость углубленного изучения нарушений, возникающих на разных уровнях в процессе развития патологического процесса. Анализ состояния иммунной системы является этиологически и патогенетически обоснованным, так как многие изменения, лежащие в основе развития ХДЗП, являются иммуноопосредованными [1–3].

По мнению ряда авторов, при наличии прочих равных условий у больных, являющихся носителями генов *HLA* (*B8*, *DR3*), имеется некоторая предрасположенность к развитию аутоиммунного процесса [4–12]. Таким образом, наличие генетической предрасположенности либо персистирующей вирусной инфекции почти наверняка приводят к включению в патологический процесс иммунопатологического компонента.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности нарушения иммунного статуса у больных хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 170 человек: 30 здоровых лиц и 140 больных ХДЗП. Среди пациентов с ХДЗП у 30 больных был диагностирован хронический вирусный гепатит (ХВГ) *B*, у 40 – хронический вирусный гепатит *C*, у 11 – хронический вирусный гепатит *B+C*, у 25 больных – хронический гепатит неуточненной этиологии, у 10 – хронический аутоиммунный гепатит (ХАГ), у 24 – цирроз печени (ЦП).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Практически у всех пациентов было диагностировано иммунодефицитное состояние различной степени тяжести, что подтверждает гипотезу некоторых авторов о неизбежном развитии иммунодефицита в процессе течения ХДЗП. Как правило, выраженность иммунодефицитного состояния коррелировала с длительностью заболевания, тяжестью течения патологического процесса и степенью изменений биохимических тестов.

В целом для всех групп больных были характерны однонаправленные изменения. Чаще всего отмечалось угнетение лимфоцитарного и

макрофагального звеньев иммунитета, что также соответствует литературным данным.

Достоверное уменьшение количества лейкоцитов было отмечено лишь у больных ХВГ *B+C*. В литературных источниках не было найдено указания на возможное развитие лейкопении у больных ХВГ *B+C*, однако выявленные изменения укладываются в концепцию некоторых авторов о возможном иммунодепрессивном воздействии микст-инфекции.

Число лимфоцитов достоверно снижалось у больных ХАГ, ЦП, ХВГ *B+C* и у части пациентов с ХВГ *C*. Наиболее выраженная лимфопения была отмечена у пациентов с циррозами печени. По данным некоторых иностранных источников и по нашим собственным наблюдениям, при ХАГ лимфопения объясняется аутоиммунной направленностью патологических процессов, причем выраженность лимфопении коррелирует с уровнем ЦИК и *IgE*, при ЦП – прогрессирующим иммунодефицитным состоянием, обусловленным тяжестью заболевания.

Как правило, чем более выраженной была лимфопения, тем в большей степени изменялись количественные показатели со стороны подгрупп лимфоцитов.

Достоверное уменьшение количества *T*-лимфоцитов (*CD3*) отмечалось у пациентов ХВГ *B+C*, ХГ, ХАГ, ЦП. Это подтверждает предположение некоторых авторов о главенствующей роли в патогенезе ХДЗП клеточно-опосредованных цитотоксических реакций, приводящих к развитию клинически значимой *T*-лимфопении. Умеренный дефицит *CD3* был обнаружен и у достаточно большого количества больных ХВГ *B* и ХВГ *C*. Такие изменения могут быть объяснены истощением пула *T*-лимфоцитов в связи с активным участием в элиминации вируса при вирусных гепатитах.

Соответственно, практически у всех категорий больных отмечалось уменьшение количества *T*-хелперов и *T*-цитотоксических лимфоцитов, причем дефицит *CD8* был выражен в большей степени. Единственной группой больных, у которых оставалось практически нормальным содержание в крови и *CD4*, и *CD8*, была группа пациентов с ХВГ *B*. Это может быть объяснено более мягким течением хронического вирусного гепатита *B* по сравнению с ХВГ *C* и, соответственно, более поздним развитием комбинированного иммунодефицита.

Изменение иммунорегуляторного индекса в целом было сопоставимым с литературными данными. Однако у больных ЦП депрессия соотношения $CD4/CD8$ наблюдалась достаточно редко. По-видимому, это связано с преимущественным уменьшением пула $CD4$ на ранних стадиях заболевания. Лишь у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет и присоединением осложнений (выраженной портальной гипертензии, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода) мы отмечали резкое снижение количества $CD4$ и $CD8$ и соответственно низкие значения ИРИ.

В литературе встречались неоднократные упоминания об увеличении количества В-лимфоцитов у больных ХДЗП. Несмотря на это, в нашем исследовании случаи увеличения числа $CD19$ были единичными. В основном мы отмечали выраженную депрессию В-лимфоцитарного

звена. По-видимому, уменьшение количества В-лимфоцитов у больных ХГ и ЦП может быть объяснено выраженностью общего иммунодефицитного состояния. У больных ХАГ и хроническими вирусными гепатитами дефицит $CD19$ был расценен как следствие истощения пула В-лимфоцитов из-за продукции большого количества антител.

Хотя у большинства пациентов регистрировалось уменьшение количества естественных киллеров, мы не придавали этому большого значения, так как клинически значимым и неблагоприятным симптомом является, наоборот, увеличение количества NK -клеток, по данным литературы, это свидетельствует о наличии онкологической предрасположенности. Данные об изменении показателей лимфоцитарного звена иммунитета у больных ХДЗП различной этиологии представлены на рис. 1.

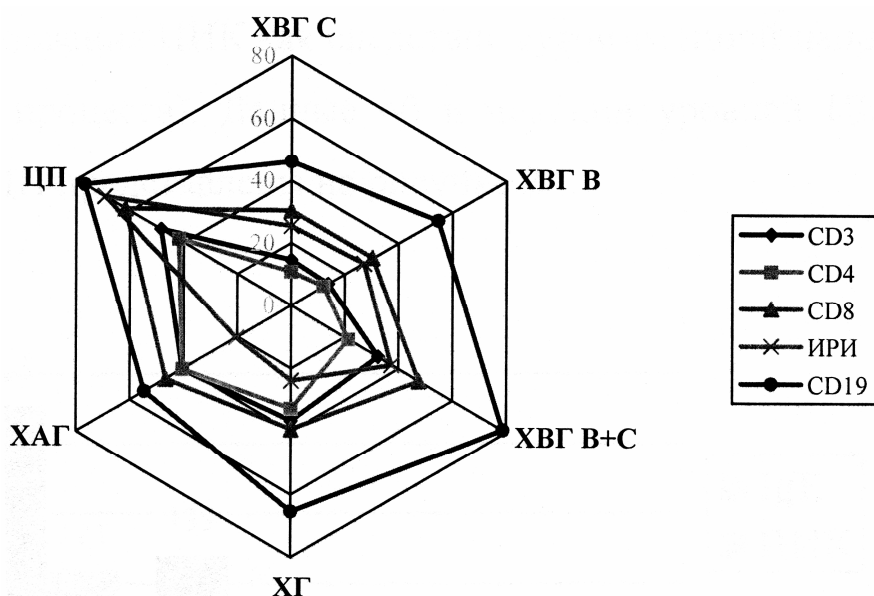


Рис.1. Изменение количественных показателей лимфоцитарного звена иммунитета у больных ХДЗП по сравнению с показателями контрольной группы (%)

При исследовании иммуноглобулинового профиля мы не выявили закономерностей, описанных в литературных источниках. Так, большинство авторов сходятся во мнении, что патогномичным для ХАГ признаком является увеличение уровня IgG .

Почти у всех наших пациентов с ХАГ уровень IgG был нормальным, тогда как было увеличено количество IgE . Вообще, достоверное повышение уровня IgE по сравнению со значением контрольной группы отмечалось у больных хроническими вирусными гепатитами, ХАГ и ЦП. Однако полученные значения превышали норму, установленную для региона, лишь у пациентов ХВГ В+С, ХАГ, ЦП.

По мнению ряда авторов, уровень ЦИК повышается при всех ХДЗП. Однако мы обнаружили достоверное увеличение показателя лишь при ХВГ В+С, ХАГ, ЦП. Наиболее существенное повышение уровня ЦИК было зафиксировано у больных ХАГ и ЦП, причем максимальным повышением ЦИК характеризовались больные БЦП. Данные результаты были ожидаемыми, поскольку были патогенетически обусловленными (увеличение образования ЦИК как следствие аутоиммунной направленности патологического процесса). Данные об изменении уровней ЦИК и IgE у больных ХАГ и ЦП представлены на рис. 2.

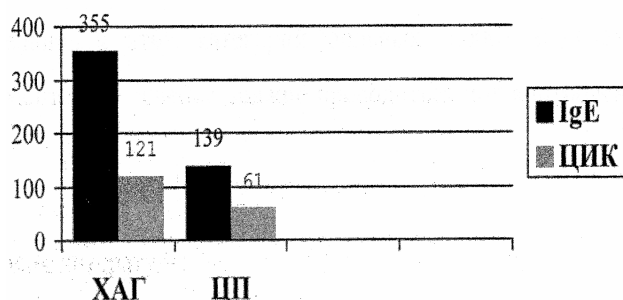


Рис.2. Увеличение уровней IgE и ЦИК по сравнению со средними значениями контрольной группы (%) у больных ХВГ и ЦП

Недостаточность функции макрофагального звена отмечалась практически у всех больных. Наиболее выраженными изменениями характеризовались пациенты с вирусными гепатитами (ХВГ С, ХВГ В+С). Это косвенно подтверждает предположение ряда авторов о том, что угнетение макрофагального звена клинически приводит к затруднению элиминации антигена и является одной из причин поддержания персистенции вируса и хронизации процесса.

Выраженность изменений некоторых параметров иммунитета в зависимости от нозологии представлена в нижеприведенной таблице.

Таблица

Выраженность изменений некоторых параметров иммунитета в зависимости от нозологии

Показатель	ХГ	ХВГ С	ХВГ В	ХВГ В+С	ХАГ	ЦП
Снижение CD3	+	+	+	++	+++	+++
Снижение CD4	++	+	+	+	++	+++
Снижение CD8	++	++	-	++	+++	+++
Повышение ИРИ	++	+	+	++	++	+++
Снижение ИРИ	-	-	-	-	-	+
Повышение CD19	-	-	-	-	-	-
Снижение CD19	+	+	++	++	++	+++
Повыш. ур. IgE	-	++	++	++	+++	++
Угнет. макрофаг.	++	++	++	++	++	+++

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее выраженные нарушения со стороны иммунной системы мы наблюдали у пациентов хроническим вирусным гепатитом В+С, аутоиммунным гепатитом и циррозом печени. Следовательно, у этих категорий больных любое медикаментозное и немедикаментозное лечение должно проводиться под контролем иммунного статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 2001. – № 4. – С.59–61.
2. Бурроуз Э. // Российский журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 2001. – № 4. – С.61–62.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: М-Вести, 2001. – 325 с.

4. Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. // Consilium Medicum. – 2002. – Т.4. – № 1. – С.68–71.

5. Семенов Т.А. // Информ. бюл.: Вирусные гепатиты. – 2000. – № 1. – С. 3–9.

6. Ferrari C., Penna A., Bertoletti A. et al. // Recent Results Cancer Res. – 1998. – Vol. 154. – P.330–336.

7. Cerny A, Chisari F.V. // Hepatology. – 1999. – Vol.30. – P.595–601.

8. Fuller M. J., Zajac A.J. // J. Immunol. – 2003. – Vol.170. – P. 477–486.

9. Lake J.R. // Liver Transpl. – 2003. – Vol.9. – P.63–66.

10. Probst H.C., Tschannen K., Gallimore A. et al. // J. Immunol. – 2003. – Vol.171. – P.5415 – 5422.

11. Rosen H.R. // Liver Transpl. – 2003. – Vol.9. – P.35–43.

12. Schmidt P. J. // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347. – P.699.

Antonov Yu.V., Nedogoda S.V., Panina A.A., Sviridenko O.Yu. Comparative characteristics of immune disorders in patients with chronic diffuse liver diseases of various etiology // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2004. – № 2(11). – P. 58–60.

This paper is devoted to the peculiarity of immune status in patients with chronic diffuse liver diseases (CDLD). The immune profile of 170 patients with different CDLD was investigated. A secondary immunodeficient condition in all patients was found. The degree of immunodeficiency depended on a nosological form of CDLD. The depression of lymphocytes and macrophages in most cases was revealed. A significant increase in circulating immune complexes and IgE in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis was obvious. In patients with chronic viral hepatitis B+C, autoimmune hepatitis and liver cirrhosis the most serious changes of immune status were registered.