

УДК 616.36-002.5-085

Л.Г. Чибьева, М.И. Гатилова

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ АЛКОГОЛЬНЫХ И АЛКОГОЛЬНО-ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Аннотация. За последние годы накопилось много фактов, свидетельствующих о том, что иммунные реакции играют существенную роль в патогенезе вирусных поражений печени [1, 3]. Проявлением нарушения морального компонента иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени является изменение концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови. Некоторые авторы отмечают повышение иммуноглобулинов классов М и G, а иные, указывая на поликлональное увеличение концентрации всех классов иммуноглобулинов А, М, G [2, 4, 5], считают характерным для хронического вирусного гепатита увеличение иммуноглобулина G. У больных циррозом печени вирусной этиологии отмечается, как правило, увеличение всех трех классов иммуноглобулинов [1, 6]. Ряд исследователей получили доказательства в пользу роли ЦИК в возникновении поражения органов и тканей при хронических вирусных поражениях печени. Многие авторы отмечают увеличение ЦИК в сыворотке крови при хронических поражениях печени вирусного генеза с внепеченочными проявлениями. В настоящее время актуальны и требуют более глубокого исследования проблемы, связанные с изучением особенностей изменений иммунной системы сочетанных (вирус + алкоголь) поражений печени, в зависимости от активности заболевания, разработкой клинико-иммунологических характеристик и критериев дифференциального диагноза при данной патологии, а также прогнозированием исхода болезни. Проявлением нарушения гуморального компонента иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени является изменение концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови. Алкогольный гепатит относится к числу наиболее трудно диагностируемых алкогольных поражений печени. Сложность диагностирования алкогольного гепатита обусловлена тем, что в 7-11 % это заболевание протекает вначале бессимптомно. При продолжающемся употреблении алкоголя процесс становится необратимым и либо становится хроническим, давая периодически все более тяжелые обострения, либо уже в течение нескольких месяцев приводит к развитию цирроза и летальному исходу [6, 7].

Ключевые слова: алкоголь, вирус, хронический алкогольный гепатит, хронический алкогольно-вирусный гепатит, иммуноглобулин, иммунологическая характеристика, иммунные реакции, иммуноглобулин, сыворотка крови, Т-лимфоциты.

L.G. Chibeyeva, M.I. Gatilova

Immunologic al characteristics of chronic alcohol and alcohol-viral hepatitis

Abstract. In recent years, many facts have accumulated, indicating that immune reactions play a significant role in the pathogenesis of viral liver damage [1, 3]. The manifestation of a violation of the humoral component of immunity in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis is the change in the concentration of

ЧИБЬЕВА Людмила Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Тел.: 89241734445. E-mail: Chibeyeva_l@mail.ru

CHIBYEVA Lyudmila Grigoryevna – Doctor of Medical Sciences, professor. Medical Institute of the North-Eastern federal University. M.K. Ammosov, professor of the department of propaedeutics and Faculty Therapy with endocrinology and exercise therapy. Tel.: 89241734445. E-mail: Chibeyeva_l@mail.ru

ГАТИЛОВА Марина Ильинична – аспирант кафедры пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Тел.: 89142873614. E-mail: Gatilova-Mari@mail.ru

GATILOVA Marina Ilinichna – post-graduate student of the department of propaedeutic and faculty therapy with endocrinology and exercise therapy at the medical institute of the Northeastern Federal University M.K. Ammosov. Tel.: 89142873614. E-mail: Gatilova-Mari@mail.ru

immunoglobulins in blood serum. Some authors note an increase in immunoglobulins of classes M and G, while others indicate a polyclonal increase in the concentration of all classes of immunoglobulins A, M, G [2, 4, 5], which is considered to be characteristic of chronic viral hepatitis, immunoglobulin G. In cirrhotic patients with viral etiology, as a rule, an increase in all three classes of immunoglobulins [1, 6]. Number of researchers have received evidence in favor of the role of the CEC in the emergence of organ and tissue damage in chronic viral liver lesions. Many authors point to an increase in the CIC in the serum in chronic liver lesions of viral genesis with extrahepatic manifestations. The study of the features of changes in the immune system of combined (virus + alcohol) liver damage, depending on the activity of the disease, the development of clinical and immunological characteristics and criteria for differential diagnosis in this pathology, as well as predicting the outcome of the disease is currently relevant and requires a more in-depth study of this problem. The manifestation of a violation of the humoral component of immunity in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis is the change in the concentration of immunoglobulins in blood serum. Alcoholic hepatitis is one of the most difficult diagnosed alcoholic liver lesions. The complexity of diagnosing alcoholic hepatitis is due to the fact that in 7-11 % this disease is initially asymptomatic. With continued use of alcohol, the process becomes irreversible and either becomes chronic, giving periodically more and more severe exacerbations, or already for several months leads to the development of cirrhosis and lethal outcome [6, 7].

Keywords: alcohol, virus, chronic alcoholic hepatitis, chronic alcohol-virus hepatitis, immunoglobulin, immunological characteristics, immune responses, immunoglobulin, serum, T-lymphocytes.

Механизм иммунных нарушений при хронических заболеваниях печени (ХГ) можно представить следующим образом: повреждающий агент (вирус, алкоголь, лекарственные, токсические вещества) приводит к нарушению целостности мембран печеночных клеток и изменению структуры специфического печеночного антигена, превращая его в аутоантиген. Последний, воздействуя на Т-зависимые лимфоциты, вызывает в печени реакцию повышенной чувствительности замедленного типа, лимфо- и макрофагальную инфильтрацию портальных полей и внутридольковый некроз. В свою очередь, иммунные лимфоциты способны повреждать ткани, содержащие антигены, к которым они сенсибилизированы. Высвобождение новой порции неспецифических печеночных антигенов приводит к включению в процесс В-лимфоцитов, ответственных за показатели гуморального иммунитета. При алкогольных заболеваниях печени выявляется ряд последовательных изменений клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, возникающих при воздействии алкоголя. Но, несмотря на значительное число работ, посвященных этим вопросам, они не могут считаться решенными. В частности, недостаточно изучена роль клинико-иммунологических показателей в разработке критериев, позволяющих разграничить хронические алкогольные и вирусные гепатиты, определить степень активности гепатита, прогноз и исход болезни.

Цель работы: выяснение степени выраженности иммунологических и биохимических нарушений у больных алкогольными и алкогольно-вирусными гепатитами.

Материалы и методы. Проведено исследование больных с алкогольными, алкогольно-вирусными, вирусными гепатитами и контрольной группы доноров. Объем иммунологических исследований у наблюдаемых больных определялся задачами работы: разработать критерии диагностики различных фаз развития НВВи прогностические критерии течения ХГ вирусной этиологии с использованием доступных практическому здравоохранению диагностических методов. В работе анализировались следующие иммунологические показатели: общее количество лимфоцитов периферической крови, определяемых по методу Воуэн; общее количество Т-лимфоцитов в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-рок) по методу М. Jondal (1972) и функциональная активность Т-лимфоцитов *in vitro* в реакции, индуцированной мутогеном фитогемагглютинином (ФГА) фирмы "Difco" бласттрансформации (РБТ-ФГА) в 3-суточной культуре; количественное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов, определяемых методом розеткообразования; Т_γ-клеток с F-рецепторами для IgG, обладающих супрессорной и цитотоксической активностью и Т_μ-клеток с F-рецепторами для IgM, обладающих хелперной активностью; индекс иммунной регуляции по соотношению Т_μ/Т_γ; общее количество В-лимфоцитов, определяемое методом комплементарных розеток ЕАС-РОК; количество сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, по G. Mancini; содержание сывороточных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), определяемых методом селективной преципи-

тации с полиэтиленгликолем м. 6.600 дальтон; наличие в сыворотке крови аутоантител (анти-нуклеарные, антигладкомышечные и антимитохондриальные), выявляемых методом непрямой иммунофлюоресценции.

Иммунологические исследования проводились сотрудниками иммунологической лаборатории РБ № 2 – ЦЭМП. Все цифровые данные обработаны на ЭВМ СМ-і пакетом программ “Sista” для статистической обработки.

Результаты обработаны методом вариационной статистики и использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Анализ иммунологических показателей проводили в группах больных алкогольным гепатитом (56 чел.), алкогольно-вирусным (72), вирусным гепатитом (30) и в контрольной группе доноров (30). Исследовано содержание Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций и основных классов иммуноглобулинов – А, М, G в периферической крови. При АХГ выявлены более глубокие изменения со стороны показателей как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. В группе АХГ наблюдалась тенденция к уменьшению абсолютного количества лимфоцитов ($P < 0,001$). Количество всех субпопуляций Т-лимфоцитов при АХГ достоверно изменялось по отношению к контрольной группе $1575 \pm 14,2$ ($P < 0,001$) и к группе ХВГ-В $1714 \pm 18,1$ ($P < 0,05$) за исключением относительного содержания Т-супрессоров, число которых достоверно уменьшается лишь по сравнению с группой доноров $1701 \pm 12,8$ ($P < 0,05$). Коэффициент T_{μ}/T_{γ} при алкогольных хронических гепатитах больше, чем при ХВГ-В ($P < 0,05$). Показатели гуморального иммунитета характеризовались повышением концентрации JgA больных АХГ $3,8 \pm 0,15 \times 1$ ($P < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и группой АВХГ $2,2 \pm 0,1$ и ХВГ-В $2.15 \pm 0,1$. Содержание JgG в сыворотке крови в группе больных АВХГ $15,8 \pm 0,2$ и ХВГ-В $16,9 \pm 0,61$ увеличивалось незначительно ($P > 0,05$) по отношению к контролю.

Концентрация ЦИК в сыворотке крови больных ХГ алкогольной этиологии $198,0 \pm 10,0 \times 1$ увеличивалась значительно по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$) и была достоверно выше, чем аналогичные показатели в группе больных АВХГ $110 \pm 7,6$ и ХВГ-В $123 \pm 10,1$.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что при хроническом алкогольном гепатите происходит достоверное снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов. На фоне Т-лимфопении количество хелперов и супрессоров достоверно уменьшалось. Наблюдалось значительное повышение концентрации ЦИК. Содержание JgM и JgG практически не отличалось от показателей в контрольной группе, наблюдалось достоверное увеличение содержания JgA.

При алкогольно-вирусном хроническом гепатите показатели клеточного и гуморального иммунитета также изменялись, и их нарушения были ближе к изменениям при хроническом вирусном гепатите В.

При хронических алкогольных гепатитах выявлено снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов. На фоне лимфопении наблюдалось снижение числа субпопуляций Т-клеток, как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, с преимущественным снижением последних.

Коэффициент T_{μ}/T_{γ} при алкогольных хронических гепатитах оказался более высоким, чем при ХВГВ ($P < 0,05$). Показатели гуморального иммунитета характеризовались значительным повышением концентрации JgA больных АХГ ($P < 0,05$) по сравнению с группой доноров и группой АВХГ и ХВГВ. Содержание JgG в сыворотке крови в группе больных АВХГ и ХВГВ увеличивалось незначительно ($P > 0,05$) по отношению к контролю.

Концентрация ЦИК в сыворотке крови больных ХГ алкогольной этиологии увеличивалась значительно по сравнению с группой доноров ($P < 0,001$) и была достоверно выше, чем аналогичные показатели в группе больных АВХГ и ХВГВ ($P < 0,001$). Наблюдалось значительное повышение концентрации JgA. Содержание JgM и JgG практически не отличалось от показателей в контрольной группе.

На снижение Т-лимфоцитов и их субпопуляций и нарушение функциональной активности лимфоцитов при алкогольных поражениях печени также указывает ряд исследователей [2, 3, 5, 6]. В периферической крови уменьшение Т-лимфоцитов и их субпопуляций может быть обусловлено миграцией их в печень для участия в цитолизе гепатоцитов, изменивших антигенную структуру под воздействием алкоголя и его метаболитов.

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Алкогольные болезни печени /Д.Т. Абдурахманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 6 (17). – С. 4-10.
2. Ивашкин, В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – 2002. – 59-142 с.
3. Мухин, А.С. Авторефер. дис. д-ра мед. наук – М., 1980. – С. 25-79.
4. Подымова, С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – 2004. – 543 с.
5. Day C. Alcoholic liver diseases / C. Day // CeskaSlov. Gastroenterol. Hepatil. – 2006.– Vol. 60, N 1. – P. 67-70.
6. Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts // Cecil Textbook of Medicine 22 nded Saunders. – 2008. – P. 894-957.
7. Warkim-Fleming, J. Long-term management of alcoholic liver disease / J. Warkim- Fleming, K. Mullen // Clin, Liver Dis. – 2005. – Vol. 9, N 1. – P. 135-149.

References

1. Abdurakhmanov, D.T. Alcoholic liver diseases / D.T. Abdurakhmanov // Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2007. – № 6 (17). – P. 4-10.
2. Ivashkin, V.T. Diseases of the liver and bile ducts: a manual for physicians / edited by V.T. Ivashkin. – 2002. – P. 59-142.
3. Mukhin, A. S. Autorefer dis Dr. med. sciences. – M., 1980. – 25-79 p.
4. Podymova, S.D. Diseases of the liver / S.D. Podymova. – 2004. – 543 p.
5. Day C. Alcoholic liver diseases / C. Day // CcskaSlov. Gastroenterol. Hepatil. – 2006.– Vol. 60, N 1. – P. 67-70.
6. Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts // Cecil Textbook of Medicine 22 nded Saunders. 2008. – P. 894-957.
7. Warkim-Fleming, J. Long-term management of alcoholic liver disease / J. Warkim- Fleming, K. Mullen // Clin, Liver Dis. – 2005. – Vol. 9, N1– P. 135-149.

