

Суранбаева Г.С.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В, Д И НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

G.S. Suranbaeva

THE CONDITION OF IMMUNE STATUS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS B, D AND UNKNOWN ETIOLOGY

УДК: 616.548/616.7/75

В работе приведены состояние иммунного статуса у больных хроническим вирусным гепатитом В, Д и с неустановленной этиологией

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, Д и неустановленной этиологии, иммунный статус, исход.

In article the condition of immune status in patients with chronic viral hepatitis B, D treated and unknown etiology.

Key words: chronic viral hepatitis B, D and unknown etiology, immune status, outcome.

Проблема хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) и Д (ХВГД) продолжает оставаться актуальной в инфектологии. Это заболевание представляет большую опасность для детей и взрослых. Патогенез этого заболевания до настоящего времени до конца не изучен.

Клинические и биохимические изменения организма только косвенно отражает активность патологического процесса при хронических заболеваниях печени, т.к. в их основе лежат соответствующие и молекулярно-биохимические сдвиги.

В этом плане весьма перспективным является поиск новых критериев диагностики хронических гепатитов среди показателей иммунологических тестов, так как они отражают особенности патогенеза этого заболевания и имеют прогностическое значение.

В большинстве иммунологических исследований при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) и циррозах печени основное внимание уделено изучению гуморальных факторов иммунитета. Однако, в патогенезе острых и хронических заболеваний печени один из основных ролей играют клеточные факторы иммунитета, и только при изучении этих факторов можно обнаружить новые информативные критерии активности хронических гепатитов.

Количественный состав клеток, ответственных за клеточный иммунитет при хроническом гепатите, отмечено снижение и дисбаланс иммунорегуляторных клеток, преимущественно за счет супрессоров. Однако по данным Nowak, Srkaraliewicz (1975), у больных хроническим гепатитом процентное содержание Т-лимфоцитов не выходило за пределы физиологической нормы. Более разноречивы результаты исследований спектра иммуноглобулинов в сыворотке крови хронических воспалительных заболеваниях печени. Такая неоднородность данных объясняется тем, что авторы изучали больных в разных стадиях болезни.

Цель настоящей работы - изучение иммунного статуса у больных хроническим гепатитом не установленной этиологией в сравнении с иммунологическими показателями с ХВГВ и ХВГД, для обоснования активности этиологии и характера патологического процесса.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 85 больных хроническим гепатитом В, Д и с неустановленной этиологией. Контрольную группу составляли лица проживающие в г. Бишкек -143 человека.

При биохимическом исследовании крови определяли уровень общего билирубина, активность АЛТ и АСТ, тимоловой пробы, сулемовой пробы, общего белка, белковых фракций, протромбинового индекса, холестерина, мочевины, креатинина и остаточного азота.

Лабораторная расшифровка этиологического фактора хронических вирусных гепатитов проводилась в Республиканской референс-лаборатории по диагностике вирусных инфекций (НПО "Профилактическая медицина") методом иммуно-ферментного анализа (ИФА). Определялись маркеры вирусных гепатитов: А (анти-HAV-IgM), В (HBsAg, a-HBc-IgM, IgG, HBeAg), D (a-HDV-IgG), С (a-HCVIg (total)). Для выявления РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Для диагностики ХВГ и его осложнений дополнительно применяли следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование, компьютерную томографию и фиброэластографию (фиброскан).

В комплексе иммунологических методов входили тесты I и II уровней исследования. С помощью реакции розеткообразования определяли абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов е-РОК, регуляторные субпопуляции Т-клеток по чувствительности е-ре-цепторов к теофиллину (s-тфр-РОК и е-тфч-РОК), абсолютное и относительное содержание В -лимфоцитов (М- ЮК).

Фагоцитарную характеристику нейтрофильных гранулоцитов определяли по отношению к частицам латекса с подсчетом фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа. Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов классов G, M, A проводилось методом радиальной иммунодиффузии в геле по Ж. Манчини.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Erimfo и Microsoft Exel 2000. Достоверность различий определялась по критерию t Стьюдента.

Результаты и исследования

Результаты исследования показывает, что содержание лейкоцитов у больных хроническим гепатитом неустановленной этиологии составило $3,2 \pm 0,1$ тыс/мкл и практически не отличались от других групп. В то же время уровень лейкоцитов, был наименьшим, хотя достоверно отличался от аналогичного показателя у здоровых ($5,0 \pm 0,2$ тыс/мкл).

У наблюдаемых всех трех групп больных имело место значительное уменьшение количества Т-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. ($47,0 \pm 1,0\%$). Тогда как число Т-лимфоцитов в крови больных ХВГД и ХВГ с неустановленной этиологией оставались значительно пониженным ($P < 0,001$) по сравнению с группой ХВГВ.

У больных всех обследуемых трех групп обнаруживались снижение субпопуляции лимфоцитов с хелперной функцией. Содержание этих клеток у больных между группами не отличались.

Снижение общего содержания Т-лимфоцитов, по-видимому, за счет миграции их в орган-мишень-печень, и дискооперация иммунокомпетентных клеток с преобладанием Т-супрессоров. Закономерно регистрировалась при одновременном увеличении супрессорной фракцией Т-лимфоцитов. Соответственно снижения T_x / T_c . Это свидетельствует о гипериммунном ответе. В этих группах выявлялись преобладание супрессорной функции. Развивающийся у них гиперсупрессорный иммунодефицит можно объяснить тем, что механизмы регуляции не способны преодолевать вирус индуцированную супрессию.

При оценке фагоцитарных параметров установлено снижение фагоцитарного индекса у обследуемых больных во всех трех группах показатели были в пределах $38,4 \pm 2,4 - 42,4 \pm 4,0$ по сравнению с контрольной группой $-79,7 \pm 4,3\%$.

Оценивая состояние В-системы иммунитета следует отметить повышенный уровень относительно и абсолютного содержания М-Рок у больных всех трех групп (ХВГВ, ХВГД и ХВГ с неустановленной этиологией).

Функциональная активность В-лимфоцитов при ХВГВ характеризуется достоверным увеличением уровня $IgA-2,4 \pm 0,1$, $IgM-1,7 \pm 0,1$, $IgG-10,5 \pm 0,4$. Такая закономерность сохранилась и для больных ХВГД и ХВГ с неустановленной этиологией. Наиболее выраженная активность В-системы обнаружилась и при ХВГ с неустановленной этиологией, по видимому, с переходом в цирроз, сформированном циррозе, о чем свидетельствует повышение уровня иммуноглобулинов почти всех классов ($IgA-1,9 \pm 0,1$ г/л, $IgM-1,4 \pm 0,1$ г/л, $IgG-12,3 \pm 0,3$ г/л), (табл. 1).

Таблица 1.

Состояние гуморального иммунитета при хронических вирусных гепатитах В, Д и не установленной этиологии

Исследования	Контрольная группа <i>n</i> =148	ХВГВ (1) <i>n</i> =30	ХВГД (2) <i>n</i> =30	ХВГ (не установл. этиологии) (3) <i>n</i> = 25	P
1. IgA	$0,82 \pm 0,03$	$2,4 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-2} < 0,05$
2. IgM	$0,8 \pm 0,04$	$1,7 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$
3. Ig G	$15,2 \pm 0,05$	$10,5 \pm 0,4$	$11,8 \pm 0,4$	$12,3 \pm 0,3$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$
4. СД 95 (Апоптов)		$38,6 \pm 2,1$	$46,0 \pm 2,3$	$36,7 \pm 1,3$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,01$

Определенное прогностическое значение имеет контроль за содержанием ЦИК. Показатели ЦИК у больных 2 и 3 группы не различались, большей частью были не изменены, в среднем составили соответственно $1,21 \pm 0,06$ и $1,16 \pm 0,03$ ед. у больных ХВГ с неустановленной этиологией, у которых процесс трансформировался в хронический гепатит.

Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что иммунологические тесты служат дополнительным критерием для диагностики хронических гепатитов. Дальнейшее изучение хронических гепатитов различной этиологии и циррозов печени в этом направлении откроет новые возможности в дифференциальной диагностике, прогноза хронических заболеваний печени.

Состояние иммунного статуса при хронических гепатитах В, Д и неустановленной этиологии

Исследования	Контрольная группа n=148	ХВГВ (1) n=30	ХВГД (2) n=30	ХВГ (не установл. этиологии) (3) n=25	P
1. Количество лейкоцитов (тыс/мкл)	5,0±0,2	4,5±0,1	3,6±0,1	3,2±0,1	P ₁₋₂ <0,01 P ₁₋₃ <0,05
2. Лейкоцитарная формула:					
Лимфоциты (%)	48,4±0,65	35,1±1,3	36,4±1,2	35,4±1,0	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Эозинофилы (%)	1,4±0,09	1,7±0,2	1,6±0,1	1,8±0,2	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Моноциты (%)	2,5±0,1	5,5±0,5	3,6±0,2	4,2±0,1	P ₁₋₂ <0,01 P ₁₋₃ <0,05
Нейтрофилы (%)	47,0±0,7	52,3±17,0	54,4±13,0	57,4±12,0	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Базофилы (%)	0,6±0,01	2,3±0,3	4,2±0,4	3,4±0,4	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ >0,05
3. Т-лимфоциты (%)	47,7±1,01	40,8±1,3	34,4±2,0	30,4±2,0	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ >0,05
4. Еа-РОК (%)	8,4±1,2	7,3±0,9	10,1±0,7	6,1±0,4	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,01
5. Т-хелперы (теофиллин-резистентные) (%)	41,0±0,9	24,1±1,8	22,7±2,0	26,2±2,2	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
6. Т-супрессоры (теофиллинчувствительные) (%)	18,2±0,6	32,0±2,2	30,6±1,6	33,6±1,8	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
7. ИРИ	-	1,3±0,1	1,3±0,1	1,2±0,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
8. В-лимфоциты (%)	17,6±0,74	30,7±1,4	29,9±1,6	31,6±1,7	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
9. CD-16 (NK) (%)	-	38,4±1,97	32,2±2,4	36,2±2,1	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ >0,05
10. Фагоцитарный индекс (%)	79,7±4,3	40,0±2,7	38,4±3,2	42,4±4,0	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
11. ЦИК (Om-Eg)	0,5±2,2	105,9±5,1	120,5±6,2	116,0±5,8	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ >0,05

Таким образом, при ХВГ были более выражены сдвиги со стороны клеточного иммунитета, которые выражаются в супрессии отдельных субпопуляций лимфоцитов и лишь в некоторой степени затрагивают гуморальное звено иммунитета.

Как известно, различные субпопуляции Т-лимфоцитов обеспечивают распознавание чужеродных агентов и их элиминацию, выработку антител против них с включением при этом гуморальной системы иммунитета.

Выявленное нами снижение уровня Т-лимфоцитов у всех больных ХВГ в основном происходит за счет уменьшения количества Т-хелперов. Усиление антителообразования, отмеченное увеличением концентрации иммуноглобулинов класса М и А, находится в прямой зависимости от выраженности изменений в печеночной ткани, или в зависимости от прогрессирующего характера патологического процесса, особенно у больных ХВГ с неустановленной этиологией.

Литература:

1. Su C.W., Huang Y.H T.I. et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients//Gastroenterol. 2006; 130: 1625-1635.
2. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after // Review. J. Hepatol. 2009; 50: 1043-1050.
3. Davaalkham D., Ojima T., Uehara R. et al. Hepatitis Delta virus infection in Mongolia: analyses of geographic distribution, risk factors, and disease severity // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2006; 75: 365-369/
4. Cross T. J.S., Rizzi P., Horner M. et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in south London // J. Med. Virol. 2008; 80: 277-282.
5. Heidrich B., Deterding K., Tillmann H.L. et al. Virological and clinical characteristic of delta hepatitis in Central Europe // J. Viral. Hepat. 2009; 1: 1-2.
6. Абдурахманова Д.Е., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз //Клин. гепатол. 2009; 5(1): 47-50.
7. Михайлов М.И. Вирусы гепатитов // Клин гепатол. 2009. №5. С. 15.

Рецензент: д.м.н., профессор Тобкалова С.Т.