

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Шапиро И.Я., Сек Ок Сун, Кноринг Б.Е.*

Санкт-Петербургская Медицинская Академия последипломного образования;

*Санкт-Петербургский НИИ Фтизиопульмонологии

Резюме. В работе представлены результаты клинико-иммунологического обследования 38 больных циррозом печени. Больные отличались по степени активности и компенсации процесса. Изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса выявило различия в характере иммунного ответа у больных разных групп. Показано, что тяжесть цирроза печени коррелирует со степенью депрессии Т-клеточного иммунитета, активацией гуморального звена, интенсивностью синтеза цитокинов. Чрезмерно высокая продукция TNF- α , IL-6 и IL-10 с преимущественной недостаточностью факторов клеточного иммунитета характерна для тяжелых, прогрессирующих форм цирроза печени. Умеренное повышение концентрации цитокинов в сочетании с выраженным клеточным ответом и невысоким гуморальным указывает на благоприятное течение процесса. Выделены комплексы диагностически значимых критериев для прогноза течения и оценки тяжести цирроза печени. Наиболее информативными для раннего определения активности процесса являются высокий уровень TNF- α (> 35 пг/мл), IL-10 (> 30 пг/мл); для раннего выявления декомпенсации – повышение уровня TNF- α (> 35 пг/мл), IL-6 (> 0.5 пг/мл), CD14⁺ (> 13 %), ЦИК (> 120 у.е.).

Ключевые слова: цирроз печени, иммунный ответ, продукция цитокинов.

Shapiro I.Ya., Sek Ok Sun, Knoring B.E.

IMMUNE RESPONSE AND CYTOKINE PRODUCTION IN CLINICAL VARIANTS OF HEPATOCIRRHOSIS

Abstract. This work presents the results of clinico-immunological examination of 38 patients with hepatocirrhosis. The patients differed by degree of activity and process compensation. The investigation of cellular and humoral immunity indices and cytokine status have revealed differences in the immune response character in different group patients. It was shown that hepatic cirrhosis degree are correlated with the degree of T-cellular immunity depression, humoral link activation, cytokine synthesis intensity. The excessive production of TNF- α , IL-6 and IL-10 with predominantly insufficiency of factors of cellular immunity are typical for heavy, growing progressively worse hepatic cirrhosis forms. The moderate cytokine concentration increase in combination with marked cellular and low humoral response indicates the favourable process. The complex of diagnostically significant criteria were isolated for prognosis of process and estimation of severity of hepatocirrhosis. The most informative for early determination of the process activity are the high levels of TNF- α (>35 pg/ml), IL-10 (>30 pg/ml), for early recognition of decompensation – the increase in TNF- α (>35 pg/ml), IL-6 (>0.5 pg/ml), CD14 (> 13 %), CIC (>120 arb.unit) levels. (*Med.Immunol.*, 2002, vol.4, N 4-5, pp 545-552)

Введение

Диагностика и лечение циррозов печени представляют одну из основных проблем современной гепатологии. Данные последних лет свидетельствуют, что клетки печени являются важным инструментом иммунитета [8, 15, 21, 24]. Повреждение печени при вирусном гепатите и циррозе практически всегда сопровождается явлениями дисфункции со стороны им-

мунной системы. В тоже время известно, что наряду с этиологическими (вирусы, алкоголь и т.д.), генетическими и другими факторами решающее значение в развитии цирроза имеют нарушения иммунного ответа, на фоне которых протекает заболевание [2, 11, 16]. Нарушение различных звеньев иммунитета способствует прогрессированию болезни [4, 10, 12]. Спектр иммунологических нарушений при циррозе печени в каждом отдельном случае отличается большим разнообразием и приводит к развитию вторичного иммунодефицита, формированию иммунноклеточных и иммунокомплексных реакций [12]. Существенным моментом в возникновении иммунопатологических реакций и связанных с этим особенностях патогенеза многих заболеваний, в том числе и цирро-

Адрес для переписки:

Шапиро Ильяслав Яковлевич, Санкт-Петербургская медицинская Академия последипломного образования. 196128 Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д.30, кв. 32.
Тел.: 296-26-82. E-mail: sdknor@mail.ru

за печени, является нарушение в продуцировании цитокинов, принимающих непосредственное участие в развитии воспаления, иммунного ответа и регенерации печени [3, 5, 7, 17, 18, 22, 25, 26].

Оценка характера иммунных нарушений на разных стадиях развития болезни играет важную роль для понимания механизмов иммунопатологии, прогнозирования течения цирроза и разработки методов иммунотерапии. Вместе с тем, роль и характер взаимодействия указанных процессов при циррозе печени изучены недостаточно. В большинстве работ в основном констатируются факты нарушений отдельных звеньев иммунной системы [9, 10, 18, 21]. До настоящего времени нет полного комплексного представления о спектре различных нарушений иммунного, цитокинового статуса у больных циррозом печени и их взаимосвязи с активностью и стадией процесса, сохраняются противоречия в трактовке клинической значимости и роли в патогенезе некоторых иммунологических сдвигов.

Цель выполненного исследования заключалась в изучении особенностей иммунного ответа и определении содержания некоторых цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α) в сыворотке крови больных с различными вариантами течения небиллярных циррозов печени.

Материал и методы

Исследование выполнено на клиническом материале при обследовании 38 больных циррозом печени различной этиологии в возрасте от 30 до 69 лет. Контрольную группу составили 10 практически здоровых человек в возрасте 25-30 лет без клинико-биохимических признаков патологии печени.

Диагноз устанавливался на основании результатов комплексного обследования больных с изучением жалоб, анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального исследования. В подавляющем большинстве случаев (74%) цирроз был вирусной этиологии (HBV у 60%, HCV у 14%), у 16% -алкогольной, а у 10% пациентов этиология заболевания была неясной.

По активности процесса были сформированы 2 группы больных:

1 группа (n=18) - неактивный цирроз - пациенты с нормальными биохимическими показателями; 2 группа (n=20) - активный цирроз - содержание γ -глобулинов превышает 23%, тимоловая проба выше 3 единиц.

По выраженности портальной гипертензии выделены 2 группы больных:

1 группа (n=19) - компенсированный цирроз; 2 группа (n=19) - декомпенсированный цирроз.

Иммунологическое обследование больных проводилось однократно при поступлении больного в стационар до начала лечения.

Изучение клеточного иммунитета включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов и маркера моноцитов методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии "Dako" (Дания) к клеткам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, HLA-DR⁺, CD14⁺. Гуморальный иммунитет изучен по содержанию CD20⁺-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов A, M, G методом радиальной иммунодиффузии (Манчини, 1965). Концентрация циркулирующих иммунных комплексов оценивалась методом селективной преципитации с раствором полиэтиленгликоля 3,75%. Определение сывороточного уровня цитокинов TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 и IL-12 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител фирмы "Иммунотех" (Франция).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась методом вариационной статистики с вычислением критерия достоверности Стьюдента. Корреляционные зависимости определялись непараметрическим критерием Спирмана. При обработке материала использовался пакет компьютерных программ STATISTIKA-5.5.

Результаты

Сравнительная оценка состояния Т- и В- систем иммунитета у больных циррозом печени с лицами контрольной группы выявила у них наличие существенных изменений в иммунном статусе, проявляющимися снижением показателей клеточного звена иммунитета и повышением гуморального.

Наиболее выраженные отклонения от нормы по всем параметрам иммунного статуса отмечены у лиц с высокой степенью активности процесса. Наименее выраженными они были при неактивном циррозе печени.

При изучении факторов клеточного иммунитета установлено снижение абсолютного числа изученных субпопуляций практически у всех больных, что объясняется имеющейся у них выраженной лимфопенией. Это наблюдение согласуется с данными Подымовой С.Т. с соавт. [10], связывающей это явление с перераспределением лимфоцитов в печень. Кроме того, выявлено повышение относительного содержания маркеров активации Т-клеток (HLA-DR⁺) и маркера моноцитов CD14⁺. По мере нарастания активности увеличивались недостаточность клеточного звена иммунитета и дисбаланс иммунокомпетентных клеток (табл. 1).

Снижение относительного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), цитотоксических клеток (CD8⁺), повышение числа активационных молекул (HLA-DR⁺), маркера моноцитов (CD14⁺) и иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) было наиболее выраженным у лиц с высокой степенью активности