

УДК 612.017.1:616.36-003.826:616.98

М.Ю. Перфильева, Я.А. Соцкая

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, Луганск

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ВЭБ ИНФЕКЦИИ

Хроническая патология печени и желчевыводящих путей в современных условиях достаточно широко распространена среди населения, особенно в регионах с экологически неблагоприятной ситуацией, это свидетельствует об актуальности проблемы изучения патогенетических особенностей и разработки рациональных подходов в лечении и медицинской реабилитации больных хронической патологией гепатобилиарной системы (ГБС). НАЖБП представляет достаточно актуальную медико-социальную проблему в связи с достаточно широким распространением, прогрессированием процесса, возможностью развития серьезных осложнений, значительным экономическим ущербом, нерешенностью вопросов терапии [1]. Согласно современным представлениям НАЖБП представлена тремя клинико-морфологическими формами: стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) без фиброза или прогрессирующим фиброзом и циррозом печени [2-4]. Считается, что в большинстве случаев жировой гепатоз имеет доброкачественное и благоприятное течение, тогда как НАСГ характеризуется дальнейшим повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом, который может прогрессировать и приводить к циррозу печени, печёночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме [5, 6]. Среди факторов риска, способствующих возникновению НАСГ, ведущую роль играют иммунодефициты. Как правило, страдают в разной степени все звенья иммунитета (клеточное, гуморальное, фагоцитоз). У 67% больных НАСГ выявлены дефекты клеточного звена иммунитета: лимфопения, гиперсупрессорный вариант иммунодефицитного состояния, у 57,6% наблюдали комбинированные нарушения как фагоцитоза, так и клеточного звена иммунитета [7]. У 22,4% пациентов наблюдалось нарушение гуморального звена иммунитета, которое имело проявление в снижении количества неспецифических сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G [8].

ЦЕЛЬ

Исследовать иммунные нарушения у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне инфекции вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 67 больных НАСГ на фоне ВЭБ инфекции в стадии обострения [9], в возрасте 18-54 лет рандомизированных по полу, возрасту, стадии заболевания, которые находились на лечении под динамическим наблюдением в терапевтическом отделении 4-й городской клинической больницы г.Луганска в Луганской Народной Республике. Из них было 33 женщины и 34 мужчины. Иммунологические исследования проводились в стадии обострения и в стадии ремиссии. Выделение лимфоцитов и моноцитов из периферической крови осуществляли в градиенте плотности фикола-верографина. Определение фагоцитарной активности моноцитов проводили чашечным методом, подсчитывали фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ). Определение количества тотальных Т-клеток, В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, Т-супрессоров/цитотоксиков и природных киллеров проводили методом непрямой иммунной флуоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD22, CD4, CD8, CD16. Концентрацию ЦК (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10) в крови определяли с помощью сертифицированных реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (ProCon) (РФ – СПб) [10].

Определение иммуноглобулинов сыворотки крови классов А, М, G проводили по методу Mancini и соавт. (1965). Определение интерлейкинов (Ил-1 β и ИЛ-6) и фактора некроза опухоли (ФНП- α) проводили в супернатантах моноцитов методом плотнофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем. Статистическую обработку данных про-

водили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в стадию обострения НАСГ на фоне ВЭБ инфекции относительное количество CD3[±]-клеток вероятных отличий от показателя практически здоровых лиц не имело, однако абсолютный показатель тотальных Т-клеток оказался в 2,3 раза ниже (p<0,001) (см. табл). Доля CD4-клеток в общей структуре Т-лимфоцитов снизилась в 1,6 раза (p<0,001) против показателя практически здоровых лиц, а снижение по абсолютному показателю составило 3,4 раза.

Вероятно сниженным оказалось и абсолютное количество CD8-клеток, но не настолько, как

содержание Т-хелперов/индукторов, вследствие чего субпопуляция CD8-лимфоцитов преобладала над субпопуляцией CD4-клеток. Отмеченные изменения были квалифицированы нами как относительный гиперсупрессорный вариант иммунодефицитного состояния. Иммунорегуляторный индекс CD4 / CD8 по абсолютным и относительным значениям оказался сниженным в 2,9 раза против показателя практически здоровых лиц (p<0,001). При анализе показателей В-системы иммунитета в стадии обострения НАСГ установлено, что общее количество В-клеток снизилось в 1,7 раза против показателя практически здоровых лиц (p<0,001). Наряду с В-лимфопенией, наблюдали и уменьшение содержания в сыворотке крови Ig A в 1,8 раза,

Таблица.
Иммунные показатели больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ВЭБ инфекции

Показатели	Практически здоровые особы (n=23)	Стадия обострения (n=67)	Стадия ремиссии (n=67)
CD3, Г/л	1,7±0,09	0,75±0,05 ^Δ	1,15±0,065 ^Δ
CD3,%	74,6±3,7	70,1±4,3	70,5±3,7
CD4, Г/л	1,1±0,05	0,32±0,02 ^Δ	0,7±0,037 ^Δ
CD4,%	48,3±2,4	29,9±1,5 ^Δ	42,9±2,1
CD8, Г/л	0,54±0,03	0,43±0,023*	0,5±0,026
CD8,%	23,7±1,1	40,2±2,1 ^Δ	30,6±1,5 [#]
CD4/CD8, у.е.	2,0±0,09	0,7±0,04 ^Δ	1,4±0,068 ^Δ
CD4/CD8, у.е.	2,0±0,1	0,7±0,04 ^Δ	1,4±0,07 ^Δ
CD22, Г/л	0,4±0,02	0,24±0,01 ^Δ	0,35±0,019
CD22,%	17,5±0,9	22,4±1,3 [#]	21,5±1,1 [#]
CD16, Г/л	0,18±0,01	0,08±0,005 ^Δ	0,13±0,007*
CD16,%	7,9±0,4	7,5±0,45	8,0±0,4
ФИ,%	32,5±2,1	14,2±0,8 ^Δ	22,6±1,1 ^Δ
ФЧ, у.е.	3,6±0,2	1,9±0,09 ^Δ	2,6±0,13 ^Δ
ЦИК общин г/л	1,9±0,13	4,0±0,19 ^Δ	2,7±0,12 [#]
ЦИК большие, г/л	1,1±0,06	0,47±0,025 ^Δ	0,78±0,04 ^Δ
ЦИК средние, г/л	0,5±0,02	2,3±0,11 ^Δ	1,2±0,06 ^Δ
ЦИК мелкие, г/л	0,3±0,01	1,1±0,07 ^Δ	0,6±0,025 ^Δ
Ig A, г/л	1,6±0,08	0,9±0,05 ^Δ	1,3±0,065 [#]
Ig M, г/л	1,2±0,06	1,0±0,055*	1,4±0,07*
Ig G, г/л	9,4±0,3	8,0±0,4*	8,9±0,5
IL-1β, нг/мл	36,0±4,0	22,0±1,0*	28,0±1,2*
IL-6, нг/мл	61,0±5,5	36,5±1,9*	44,6±2,2*
ФНО-α, нг/мл	43,0±4,6	27,0±1,3*	33,5±1,6*

Примечание: * – p<0,05; # – p<0,01; Δ – p<0,001 по сравнению с показателями практически здоровых лиц.

Ig M – в 1,2 раза, Ig G-в 1,18 раза против показателей практически здоровых лиц ($p < 0,05$ во всех случаях). Количество естественных киллеров снизилось в 2,3 раза против показателя практически здоровых лиц. Снижение ФИ и ФЧ моноцитов составило, соответственно, 2,3 и 1,9 раза против показателей здоровых лиц. При изучении секреторной активности моноцитов периферической крови больных НАСГ сочетанным с ВЭБ инфекцией на фоне ВИДС установлено, что спонтанная продукция ИЛ-1 β и ФНО- α в стадии обострения заболевания снизилась в 1,6 раза в обоих случаях по сравнению с показателем практически здоровых лиц, секреция ИЛ-6 – в 1,7 раза. Обострение НАСГ характеризовалось индукцией иммунокомплексных реакций, на что указывало увеличение в крови пациентов содержания ЦИК, которое сопровождалось изменением их фракционного состава [11, 12]. Если у практически здоровых лиц доля мелко – и средне молекулярных ЦИК составила 42% от общего уровня, то у пациентов с НАСГ- 82%. Проведение корреляционного анализа между полученными результатами позволило установить обратную взаимосвязь между уровнем среднемолекулярных ЦИК и количеством тотальных Т-клеток ($r = -0,684$), а также значением индекса CD4/CD8 и показателями ФИ и ФЧ моноцитов – $r = -0,727$, $r = -0,649$ и $r = -0,617$. коэффициент корреляции между общим уровнем ЦИК и уровнем Ig а составил $\pm 0,487$, для Ig M и G – $\pm 0,492$ и $\pm 0,455$. Повторное исследование иммунного статуса больных НАСГ в периоде ремиссии позволило отметить, что, несмотря на общую тенденцию к нормализации, полного восстановления иммунных показателей не происходило. Так, в 1,5 раза сниженным оставался уровень CD3 \pm -клеток, в 1,6 раза – уровень CD4 \pm -клеток, при нормальном уровне CD8 \pm -лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс CD4 / CD8 оставался сниженным в 1,4 раза против показателя практически здоровых лиц. Содержание В-лимфоцитов и естественных киллеров в стадии ремиссии вероятных различий с показателями практически здоровых лиц не было, тогда как ФИ и ФЧ оставались сниженными в 1,4 раза в обоих случаях. Продукция Ил-1 β

и ФНП- α моноцитами оказалась в 1,3 раза ниже показателя здоровых лиц в обоих случаях, ИЛ – 6-в 1,4 раза ($p < 0,05$ во всех случаях). Остаточные явления в стадии ремиссии наблюдали также в отношении показателей гуморального звена иммунитета. Так, уровень общих ЦИК превышал показатель практически здоровых лиц в 1,4 раза при тенденции к увеличению доли крупномолекулярных ЦИК и уменьшению содержания средних и иммунных комплексов. Но уровень среднемолекулярных ЦИК превышал показатель практически здоровых лиц в 2,4 раза, а мелко молекулярных – в 2,0 раза, что свидетельствовало о незавершенности патологического процесса. В стадии ремиссии наблюдали увеличение уровней иммуноглобулинов основных классов, при этом содержание Ig G было практически одинаковым с показателем здоровых лиц, уровень Ig A оставался достоверно сниженным, а уровень Ig M достоверно превышал показатель здоровых людей.

Выводы

У больных НАСГ сочетанным с ВЭБ инфекцией в стадии обострения имеет место иммунодефицитное состояние, характеризующееся нарушениями со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Нарушения клеточного звена имеют проявление в развитии Т-лимфопении, формировании относительного угнетающего варианта иммунодефицита, снижении количества естественных киллеров, угнетении фагоцитарной и секреторной активности моноцитов. Изменения секреторной активности моноцитов имеют проявление в уменьшении спонтанной продукции ИЛ-1 β , -6 и ФНО- α . Нарушения гуморального звена манифестируют уменьшением количества В-клеток, иммуноглобулинемией, повышением в сыворотке крови пациентов ЦИК с преобладанием в их фракционном составе наиболее патогенных средних и мелких комплексов. В стадии ремиссии иммунные нарушения уменьшаются, но полностью не исчезают. Данные, полученные нами в результате исследования, будут использованы для разработки новых методов лечения наших больных.

М.Ю. Перфильева, Я.А. Соцкая

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, Луганск

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ВЭБ ИНФЕКЦИИ

В статье приведены результаты изучения иммунных нарушений у больных неалкогольным стеатогепатитом сочетанным с ВЭБ инфекцией. Установлено, что нарушения клеточного звена выражаются в развитии Т-лимфопении, формировании относительно супрессорного варианта иммунодефицита, снижением количества природных киллеров, подавлением фагоцитарной и секреторной способности моноци-

тов. Нарушения гуморального звена иммунитета проявляются уменьшением количества В-лимфоцитов, гипоиммуноглобулинемией, увеличением в сыворотке крови больных содержания циркулирующих иммунных комплексов с преобладанием средних и мелких фракций.

Ключевые слова: иммунные нарушения, неалкогольный стеатогепатит, ВЭБ-инфекция.

M.Y. Perfilieva, Ya.A. Sotskaya

FSBEI HE «Saint Luka Lugansk State Medical University» MOH Russia, Lugansk

IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS ON THE BACKGROUND OF EBV INFECTION

The article presents the results of the study of immune disorders in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with EBV infection. It was found that violations of the cellular link are expressed in the development of T-lymphopenia, the formation of a relative suppressor variant of immunodeficiency, a decrease in the number of natural killers, suppression of phagocytic and secretory ability of monocytes. Violations of the hu-

moral link of immunity are manifested by a decrease in the number of B-lymphocytes, hypoimmunoglobulinemia, an increase in the serum of patients with circulating immune complexes with a predominance of medium and small fractions.

Key words: immune disorders, non-alcoholic steatohepatitis, EBV infection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федулаев Ю.Н., Ахматова Ф.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени в общей врачебной практике. Медицинский Алфавит. Современная поликлиника. 2018; Т. 1, 12 (349): 19-25.
2. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения. Фарматека. 2018; 3: 68-74.
3. Trifan A., Stanciu C., Jurcau M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis. A sciensmetric analysis of publications during 1980-2018. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (50): e18221. doi: 10.1097/MD.00000000000018221
4. Xue J., Xin H., Ren N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2019; 49 (9): e13158. doi: 10.1111/eci.13158
5. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 155 (7): 43-51.
6. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. Эпидемиологическая взаимосвязь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 55-66. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66
7. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104.
8. Маннапова Р.Т. Микробиология и иммунология. Практикум: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 544.
9. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный моно-

REFERENCES

1. Fedulaev Yu.N., Akhmatova F.D. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni v obshchei vrachebnoi praktike. Meditsinskii Alfavit. Sovremennaya poliklinika. 2018; T. 1, 12 (349): 19-25 (in Russian).
2. Seliverstov P.V., Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni i zhelchnokamennaya bolezni': novyi vzglyad na starye vzaimootnosheniya. Farmateka. 2018; 3: 68-74 (in Russian).
3. Trifan A., Stanciu S., Jurcau M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis. A sciensmetric analysis of publications during 1980-2018. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (50): e18221. doi: 10.1097/MD.00000000000018221
4. Xue J., Xin H., Ren N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2019; 49 (9): e13158. doi: 10.1111/eci.13158
5. Krolevets T.S., Livzan M.A. Kliniko-laboratornye markery prognozirovaniya fibroza pecheni u lits s nealkogol'noi zhirovoy bolezni'yu pecheni. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 155 (7): 43-51 (in Russian).
6. Antipov M.O., Mindlina A.Ya. Bolezni organov pishchevareniya infektsionnoi i neinfektsionnoi prirody. Epidemiologicheskaya vzaimosvyaz'. Epidemiologiya i Vaksino profilaktika. 2019; 18 (1): 55-66 (in Russian). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66
7. Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. N.D. Yushchuka, Yu.Ya. Vengerova. M.: GEOTAR-Media; 2019. 1104 (in Russian).
8. Mannapova R.T. Mikrobiologiya i immunologiya. Praktikum: uchebnoe posobie. M.: GEOTAR-Media; 2013. 544 (in Russian).

- нуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна-Барр: клиничко-патогенетические аспекты (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2018; 1 1(3): 59-65.
10. Кетлинский С.А. Цитокины. Монография. С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев. СПб.: Фолиант; 2008. 552.
 11. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных. Врачебное дело. 1990; 6: 116-118.
 12. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение. Лаборат. дело. 1986; 3: 159-161.
 9. Drozdova N.F., Fazylov V.Kh. Infektsionnyi mononukleoz, obuslovlenniy virusom Epshteina-Barr: kliniko-patogeneticheskie aspekty (obzor literatury). Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2018; 1 1(3): 59-65 (in Russian).
 10. Ketlinskii S.A. Tsitokiny. Monografiya. S.A.Ketlinskii, A.S.Simbirtsev. SPb.: Foliant; 2008. 552 (in Russian).
 11. Frolov V.M., Peresadin N.A., Boichenko P.K. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov u bol'nykh. Vrachebnoe delo. 1990; 6: 116-118 (in Russian).
 12. Frolov V.M., Rychnev V.E. Issledovanie tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov ikh diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie. Laborat. delo. 1986; 3: 159-161 (in Russian).