

**ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА
У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ*****Е. Г. Спиридонов, А. Н. Акинчиц, Ю. В. Антонов, А. А. Панина****Центр хирургической гепатологии РАМН и Администрации Волгоградской области,
МУЗ КБ «Центр иммунологии и аллергологии»*

При развитии патологического процесса в организме человека возникают разнообразные изменения иммунного статуса. Эти изменения выражаются в нарушении функциональной активности отдельных звеньев иммунной системы, в дисбалансе противоинфекционного гуморального иммунитета. Изучены некоторые показатели иммунитета у пациентов с бессимптомными очаговыми образованиями в печени. Проведена комплексная оценка клеточного и гуморального звеньев иммунитета с анализом субклассов лимфоцитов, основных классов иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, фагоцитарного звена.

Ключевые слова: очаговые поражения печени, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, циркулирующие иммунные комплексы.

**CHANGES OF SOME INDICATORS OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS
WITH FOCAL HEPATIC LESIONS*****E. G. Spiridonov, A. N. Akinchits, A. V. Antonov, A. A. Panina***

When pathological processes develop in the body, various changes in immune status arise. These changes are manifested by impairment of the functional activity of individual units of the immune system, imbalance of antiinfectious humoral immunity. Some immunity indicators in patients with asymptomatic focal formations in the liver are studied. A complex estimation of cellular and humoral immunity with the analysis of subclasses of lymphocytes, major classes of immunoglobulins, circulating immune complexes, phagocytic level was carried out.

Key words: focal liver lesions, humoral immunity, cellular immunity, circulating immune complexes.

Изучение состояния иммунной системы помогает лучше понять происходящие реактивные изменения в организме человека в ответ на возникновение патологического процесса различной локализации. Разнообразные изменения иммунного статуса могут выражаться как в нарушении функциональной активности отдельных звеньев иммунной системы, так и в дисбалансе противоинфекционного гуморального иммунитета. Не вызывает сомнения факт развития иммуносупрессии у пациентов с опухолями, паразитарными кистами, абсцессами, локализующимися в печени. С другой стороны, не выявлено четких закономерностей изменений иммунной системы при хронических очаговых длительно протекающих процессах, таких как «мертвые» эхинококковые кисты, гемангиомы и непаразитарные кисты.

Вызывает достаточный интерес возможность определения характера патологических изменений в печени у пациентов без каких-либо клинических проявлений лишь на основе изменений иммунного статуса. Получаемые данные необходимы для правильной разработки комплекса дифференциально-диагностических мероприятий и направленной коррекции имеющихся или ожидаемых расстройств иммунитета при планируемом хирургическом вмешательстве.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшение результатов диагностики и лечения пациентов с очаговыми поражениями печени.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Центре хирургической гепатологии РАМН и Администрации Волгоградской области. Материалом для изучения послужили некоторые результаты обследования пациентов, находившихся на лечении в Клинике ВолГМУ №1 с 2006 по 2009 гг. Исследование иммунного статуса проведено в МУЗ КБ «Центр иммунологии и аллергологии». В комплексную программу диагностики пациентов с очаговыми заболеваниями печени вошли лучевые, серологические, иммунологические, биохимические, видеоэндоскопические, видеолапароскопические, гистологические методы исследования. Необходимо подчеркнуть, что всех пациентов объединяло отсутствие четкой клинической симптоматики, отсутствие значимых биохимических изменений крови на фоне наличия очаговых изменений в печени. Образования в печени явились случайной находкой при скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости.

Исследование иммунного статуса проведено после выявления образования в печени при УЗИ ме-

тодом сплошной выборки без отбора пациентов по нозологии до окончательной верификации диагноза и до начала лечения. Исследование крови осуществлено на современном оборудовании (проточном цитофлуориметре FACScan, США; фотометре для луночных планшетов; фотоэлектрокалориметре) и по общепринятым методикам [Фримель И. С., 1987, Гумилевский Б. Ю., 2003]. Определено количественное значение 32 показателей клеточного и гуморального иммунитета с учетом развернутого анализа крови по 20 параметрам. Общий анализ крови выполнен параллельно с аппаратным исследованием процентных показателей лимфоцитарного звена иммунитета. На основании полученных при выполнении общего анализа крови данных о количестве лейкоцитов и лимфоцитов крови проведен подсчет количественных показателей для подгрупп лимфоцитов. Результаты отражены на бумаге автоматически аппаратным способом в виде цифровой иммунограммы и развернутого анализа крови. Были выполнены следующие исследования:

1. Посредством иммунофенотипирования оценено количество циркулирующих в периферической крови субклассов лимфоцитов — CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+.

2. Методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини изучены основные классы иммуноглобулинов — IgG, IgA, IgM.

3. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определен общий иммуноглобулин E.

4. Определены циркулирующие иммунные комплексы с использованием методики осаждения в полиакриламидном геле.

5. Оценена функциональная активность фагоцитарного звена иммунитета по поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов.

6. Определена активность нейтрофильных гранулоцитов в спонтанном и стимулированном тестах восстановления нитросинего тетразолия.

При статистической обработке материала использованы стандартные возможности программы Microsoft Excel. При сравнительном анализе использованы стандартизированные для Волгоградской области [1, 14] показатели иммунограммы, формулы определения степени иммунных расстройств, индексные показатели и рейтинговый алгоритм показателей [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего обследован 81 пациент. Среди них 31 мужчина и 50 женщин. Средний возраст составил 51,3 и 49,6 года соответственно. После завершения диагностического поиска и окончательной верификации диагноза по данным видеолапароскопии и гистологического исследования пациенты с исследованными показателями иммунитета были распределены по нозологическим группам. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по нозологии

Вид заболевания	Число наблюдений
Эхинококковая киста	12
Абсцесс	6
Непаразитарные кисты	37
Аденома	1
Гемангиома	11
Опухоль	7
Цирроз	7
Итого	81

Необходимо отметить, что к абсцессам отнесены как нагноившиеся (мертвые) эхинококковые кисты, так и нагноившиеся непаразитарные кисты. У пациентов с циррозом печени окончательный диагноз был сформулирован только после видеолапароскопии с биопсией печени. После обработки материала средние показатели иммунограмм нашли отражение в сводной табл. 2. Также по группам представлена относительная и индексная степень иммунных расстройств.

Таблица 2

Средние значения показателей иммунограмм с относительной и индексной степенью иммунных расстройств в обследованных группах больных

	Норма	Эхинококкоз	Киста	Гемангиома	Абсцесс	Опухоль	Аденома	Цирроз
Лейкоциты	5848,00	6550,00 12,00 "+1"	6916,67 18,27 "+1"	7090,91 21,25 "+1"	4833,33 -17,35 "-1"	9171,43 56,83 "+2"	6400,00 9,44 "+1"	6100,00 4,31 "+1"
Лимфоциты	2115,62	2064,08 -2,44 "-1"	2468,69 16,69 "+1"	1970,18 -6,87 "-1"	1164,83 -44,94 "-2"	2262,57 6,95 "+1"	2496,00 17,98 "+1"	1841,71 -12,95 "-1"
T-лимфоциты	1648,63	1480,08 -10,22 "-1"	1747,92 6,02 "+1"	1294,60 -21,47 "-1"	1209,00 -26,67 "-1"	1443,00 -12,47 "-1"	1747,00 5,97 "+1"	1325,00 -19,63 "-1"
T-хелперы	963,52	843,67 -12,44 "-1"	1000,97 3,89 "+1"	844,27 -12,38 "-1"	556,33 -42,26 "-2"	861,71 -10,57 "-1"	849,00 -11,89 "-1"	670,14 -30,45 "-2"
T-цитоксини	796,23	671,58 -15,65 "-1"	743,58 -6,61 "-1"	800,82 0,58 "+1"	321,67 -59,60 "-2"	1375,86 72,80 "+3"	749,00 -5,93 "-1"	606,86 -23,78 "-1"
НК-клетки	308,03	275,33 -10,61 "-1"	328,28 6,57 "+1"	366,09 18,85 "+1"	167,67 -45,57 "-2"	458,57 48,87 "+2"	225,00 -26,96 "-1"	197,43 -35,91 "-2"
B-лимфоциты	292,04	151,08 -48,27 "-2"	244,78 -16,18 "-1"	177,36 -39,27 "-2"	93,33 -68,04 "-3"	165,14 -43,45 "-2"	424,00 45,19 "+2"	154,57 -47,07 "-2"
Ig A	0,70	2,12 203,10 "+3"	2,56 266,07 "+3"	1,98 182,99 "+3"	2,02 187,86 "+3"	2,26 222,45 "+3"	1,40 100,00 "+3"	2,17 209,80 "+3"
Ig M	0,50	1,59 217,67 "+3"	1,48 196,61 "+3"	1,51 202,91 "+3"	1,84 268,00 "+3"	1,70 239,71 "+3"	3,65 630,00 "+3"	1,28 156,00 "+3"
Ig G	7,00	12,29 75,55 "+3"	12,19 74,08 "+3"	12,98 85,39 "+3"	11,39 62,67 "+3"	11,99 71,24 "+3"	10,82 54,57 "+3"	12,06 72,33 "+3"
Ig E	62,08	226,67 265,12 "+3"	59,64 -3,93 "-1"	75,27 21,25 "+2"	144,25 132,36 "+3"	142,71 129,89 "+3"	1,00 -98,39 "-3"	87,43 40,83 "+2"

Графическое отображение изменений клеточно-гуморального звена иммунитета представлено на рис. 1 и 2 соответственно.

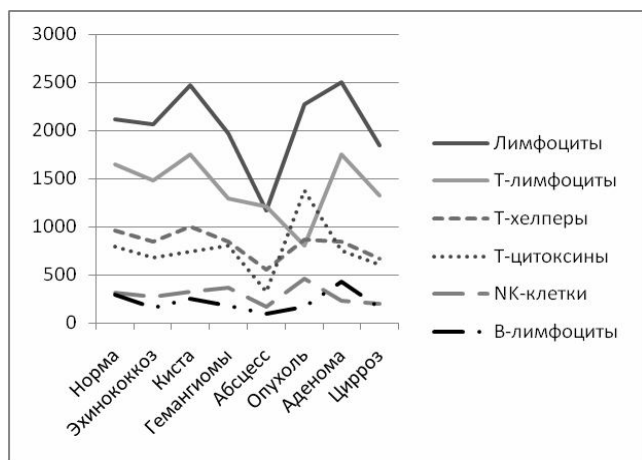


Рис. 1. Изменение показателей клеточного иммунитета

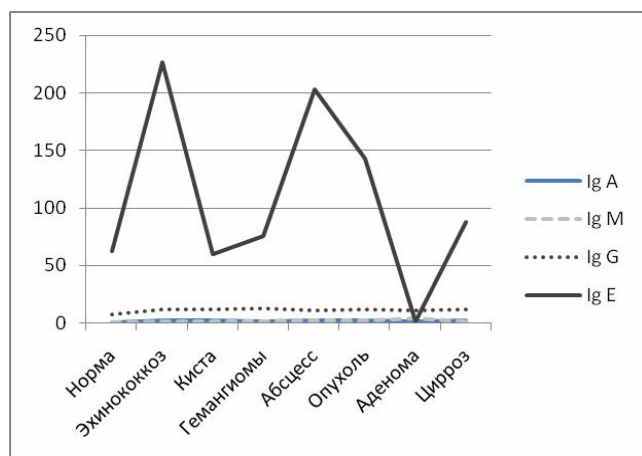


Рис. 2. Изменение показателей гуморального иммунитета

Если колебание значений NK-клеток и В-лимфоцитов можно охарактеризовать как незначительное практически во всех группах, то изменение значений общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-цитоксинов у пациентов с абсцессами и злокачественными опухолями выглядит более значительным. У пациентов с эхинококкозом отмечено плавное снижение всех параметров клеточного иммунитета.

Графический анализ параметров гуморального иммунитета говорит об практически полном отсутствии колебаний числа иммуноглобулинов класса А, М и G. Напротив, изменение показателей IgG выглядит значительным при эхинококкозе, абсцессе и аденоме.

Для определения более точного, нежели абсолютное и относительное количество, содержания в периферической крови Т, В и NK-лимфоцитов использованы индексные показатели (по Земскову А. М. и соавт., 1993): лейко-Т-клеточный индекс (ЛТИ), лей-

ко-В-клеточный индекс (ЛВИ), лейко-нуль-клеточный индекс (ЛНИ) и регуляторный индекс отношения Т-хелперов к Т-супрессорам. Данные представлены в табл. 3 и на рис. 3.

Таблица 3

Средние значения индексных показателей в обследованных группах

	Норма	Эхинококкоз	Киста	Гемангиомы	Абсцесс	Опухоль	Аденома	Цирроз
ЛТИ	3,55	4,43	3,96	5,48	6,00	6,36	2,56	4,60
ЛВИ	20,02	43,35	28,26	39,98	51,79	55,54	15,09	39,46
ЛНИ	15,97	23,79	21,07	19,37	28,83	20,00	28,44	30,90
Тх/Тц	1,37	1,41	1,35	1,13	1,95	1,22	1,13	1,05

Как следует из полученных данных, изменения Т-лимфоцитов находятся в пределах нормы, а изменения истинного числа В-лимфоцитов более значимы во всех группах; показатели достигают положительного максимума при злокачественных опухолях и отрицательного максимума при доброкачественной аденоме. Изменения истинного числа NK-клеток свидетельствует о выраженном иммунодефиците NK-клеток у больных с абсцессом печени, аденомой и циррозом. Отношение Тх/Тц не определяет различий в исследуемых группах.

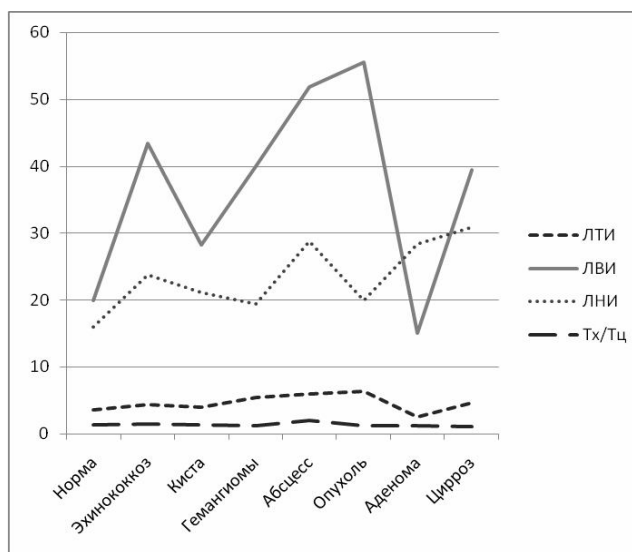


Рис. 3. Изменение индексных показателей в обследованных группах

Степень иммунных расстройств, представленная в табл. 1, рассчитана по универсальному методу Земскова А. М., 1995. Отрицательный показатель свидетельствует о гипофункции, положительный — о гиперфункции иммунной системы. Значения в интервале от 1 до 33 % соответствуют первой степени иммунных нарушений, от 34 до 66 % — второй, более 66 % — третьей.

Суммировав полученные данные по звеньям иммунитета в группах с помощью рейтингового алгоритма, получили итоговые формулы иммунных расстройств. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Итоговые формулы иммунных расстройств при различных поражениях печени

Эхинококкоз	Тл ₁ Тх ₁ Тц ₁ NK ₁ В ₂ Ig A ₃ Ig M ₃ Ig G ₃ Ig E ₃
Киста	Тл ₁ Тх ₁ Тц ₁ NK ₁ В ₁ Ig A ₃ Ig M ₃ Ig G ₃ Ig E ₁
Гемангиомы	Тл ₁ Тх ₁ Тц ₁ NK ₁ В ₂ Ig A ₃ Ig M ₃ Ig G ₃ Ig E ₂
Абсцессы	Тл ₁ Тх ₂ Тц ₂ NK ₂ В ₃ Ig A ₃ Ig M ₃ Ig G ₃ Ig E ₃
Опухоль	Тл ₁ Тх ₁ Тц ₃ NK ₂ В ₂ Ig A ₃ Ig M ₃ Ig G ₃ Ig E ₃
Аденома	Тл ₁ Тх ₁ Тц ₁ NK ₁ В ₂ Ig A ₃ Ig M ₃ Ig G ₃ Ig E ₃
Цирроз	Тл ₁ Тх ₂ Тц ₁ NK ₂ В ₂ Ig A ₃ Ig M ₃ Ig G ₃ Ig E ₂

При эхинококкозе отмечено угнетение клеточного звена 1—2-го уровня, в большей степени В-лимфоцитов, со значительной стимуляцией гуморального звена, то есть имеется дисбаланс иммунной системы. Подобные изменения, но в большей степени, отмечены при циррозе и абсцессах. Кисты, гемангиомы и аденомы характеризуются дисбалансом клеточного звена 1—2-й степени. Значительное снижение уровня В-лимфоцитов отмечено при абсцессах. Усиление гуморального ответа 2—3-й степени отмечено во всех группах. Обращает внимание снижение общего Ig E при кистах и аденоме.

Для определения возможностей фагоцитоза и циркулирующих иммунных комплексов данные средних показателей иммунограмм сведены в табл. 5 и представлены на рис. 4.

Таблица 5

Средние показатели фагоцитоза и ЦИК

	Норма	Эхинококкоз	Киста	Гемангиомы	Абсцесс	Опухоль	Аденома	Цирроз
ФП	61,2	66,42	72,92	63,00	68,17	57,29	54,00	58,50
ФЧ	1,49	1,66	1,90	1,51	1,84	1,61	1,75	1,32
КАФ	1,82	2,36	2,60	1,96	2,00	3,67	1,76	2,10
НСТ спонт.	18,42	22,83	22,50	21,91	25,00	24,43	25,00	19,43
НСТ (П) инд.	36,12	27,33	26,89	24,64	28,17	27,71	26,00	23,86
ИС НСТ у. е.	1,67	1,24	1,24	1,15	1,13	1,22	1,04	1,06
ЦИК у. е.	43,38	33,08	26,89	36,55	27,17	27,71	21,00	27,57

Примечание. ФП — фагоцитарный показатель — число фагоцитирующих нейтрофилов через 30 мин инкубации; ФЧ — фагоцитарное число — показатель активности нейтрофилов; КАФ — коэффициент активности фагоцитоза; НСТ спонт., инд. — показатели активности нейтрофильных гранулоцитов в спонтанном и стимулированном тестах; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

Изменения макрофагального звена иммунитета отмечены у пациентов с различными патологическими состояниями, они носят неспецифический характер и в основном касаются стимулированных показателей.

По данным литературы, иммунные изменения при очаговых поражениях печени являются специфическими и не подчиняются тем закономерностям, которые выявляются при диффузных поражениях. Так, при эхинококкозе на фоне гиперглобулинемии различных классов определяется дефицит Т-хелперов, снижение продукции γ -интерферона и нарушение функциональной активности моноцитарно-макро-

фагального звена. Развивается выраженный вторичный иммунодефицит, сопровождающийся статистически достоверным уменьшением в крови количества CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD21+, фагоцитоза с понижением его качественных показателей, иммуноглобулинов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов [2, 5, 6, 9]. При опухолях стимулируются ингибирующие механизмы, затрагивающие Т- и В-супрессоры, что приводит к дисбалансу иммунных реакций [7]. При циррозах печени развивается «приспособительная иммунодепрессия» [3].

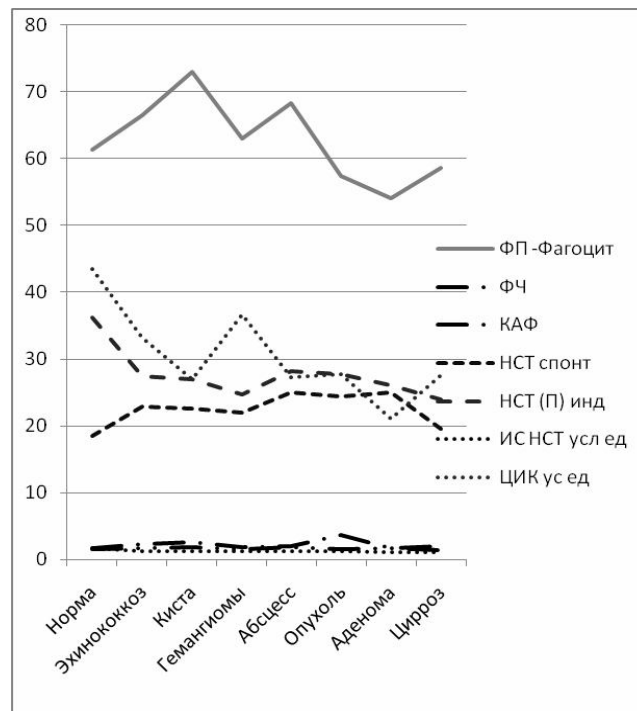


Рис. 4. Изменение показателей фагоцитоза и ЦИК

Представленные в работе графические показатели иллюстрируют изменение клеточных параметров иммунитета у пациентов с различными образованиями в печени.

Очевидно, что максимальный разброс количественных значений был характерен для показателей Т-лимфоцитарного звена иммунитета. Если при относительно доброкачественных процессах (кисты, аденомы) значения показателей Т-клеточного иммунитета сохранялись в пределах нормы, то при активно протекающем иммунологически опосредованном процессе (абсцессы, эхинококковые кисты) отмечалось достоверное снижение количества лимфоцитов всех подгрупп, что, по всей видимости, связано с развитием вторичного иммунодефицитного состояния. Причем выраженность вторичного иммунодефицитного состояния была тем больше, чем активнее протекал инфекционно-воспалительный процесс. Так, при вялотекущих эхинококковых кистах отмечено плавное снижение количества всех Т-клеток. При абсцессах регистрировалась максимальная депрессия Т-звена.

Как видно из представленных графиков, практически во всех группах пациентов не было выявлено значительных колебаний количественных значений В-лимфоцитов и НК-клеток. Тем не менее обращает на себя внимание тот факт, что при эхинококкозе и абсцессе печени регистрировались максимально низкие значения В-лимфоцитов. По всей вероятности, это связано с относительным истощением В-клеточного звена иммунитета вследствие гиперпродукции антител в рамках развития противoinфекционного (при эхинококкозе) и антибактериального (при абсцессе) ответа.

В то же время количественный уровень НК-клеток был максимально высоким при опухолях печени. Полученные данные коррелируют с наблюдениями отечественных и зарубежных авторов, считающих увеличение количества НК-клеток одним из иммунологических маркеров опухолевого роста [7, 10]. Следовательно, выявление высоких значений НК-клеток у пациентов с очаговыми образованиями печени должно усиливать онкологическую настороженность.

Единственной группой пациентов, в которой отмечалась депрессия абсолютно всех звеньев иммунитета, были больные циррозом печени. Полученные данные находят отражение в публикациях отечественных авторов [3]. Подобная умеренная депрессия иммунитета у данной группы больных носит «приспособительный» характер и позволяет замедлить прогрессирование процесса в условиях сниженной иммунореактивности.

Графическое отображение изменений иммуноглобулинового спектра в изученных группах иллюстрирует отсутствие значимых изменений среди основных классов иммуноглобулинов. Тем не менее четко показано увеличение уровня IgE у пациентов с абсцессами и эхинококкозом печени. Полученные данные частично находят подтверждение в работах других исследователей. По данным литературы, при эхинококкозе уровень иммуноглобулина E практически всегда повышен и является одним из маркеров паразитарной инфекции [5, 6]. Столь значительное повышение уровня IgE при абсцессах печени, возможно, является следствием развития сенсibilизации к микрофлоре.

Неспецифические изменения макрофагального звена иммунитета отмечены во всех группах. Можно отметить снижение ФП и ЦИК у пациентов при аденоме, опухолях и циррозе печени. Изменения других стимулированных показателей носят неспецифический характер и не позволяют судить о наличии четких закономерностей в различных группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При отсутствии клинической картины заболевания и изменений биохимических показателей крови у

пациентов с очаговыми поражениями печени определяется иммунодефицитное состояние разной степени выраженности.

Минимальные нарушения со стороны иммунной системы отмечаются у пациентов с кистами и аденомами печени, значительные нарушения нескольких звеньев иммунитета — у пациентов с циррозами, абсцессами и опухолями печени.

Определение уровня НК-клеток у пациентов с очаговыми образованиями печени может служить определенным диагностическим маркером для исключения онкопатологии.

Уровень общего IgE не может являться четким диагностическим критерием паразитарной природы очагового образования в печени.

Изменения макрофагального звена иммунитета являются неспецифическими и также не могут служить четкими диагностическими критериями в диагностике характера очагового поражения печени.

С учетом предстоящего оперативного лечения пациентов является оправданным проведение коррекции выявленных нарушений иммунитета различными методами в периоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахапкина И. Г. // Иммунология. — 2007. — № 5. — С. 318—319.
2. Вафин А. З., Машурова Е. В. Экспрессия цитокинов у больных эхинококкозом печени // Анналы хирургической гепатологии. — 2007. — Т. 12, № 4. — С. 32—35.
3. Ивашкин В. Т., Мамаев С. Н., Лукина Е. А. и др. // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 46—49.
4. Иммунитет в хирургии / И. П. Назаров, Ю. С. Винник, С. И. Назарова и др. — В 2 т. — Красноярск, 2006 — С. 288, С. 336.
5. Кулаков А. В., Карсонова М. И., Черноусов А. Д. // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 62—64.
6. Кулаков А. В., Карсонова М. И., Черноусов А. Д. // Иммунология. — 2001. — №1. — С. 52—54.
7. Олейник Е. К., Шибяев М. И., Олейник В. М. // Иммунология. — 2004. — № 2. — С. 100—103.
8. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4—6.
9. Mezioug D., Touil-Boukoffa C. // Parasite. — 2009. — № 16 (1). С. 57—64.
10. Zhang H. H., Fei R., Xie X. W., et al. // Beijing Da Xue Xue Bao. — 2009. № 41 (3). — С. 313—318.

Контактная информация:

Спиридонов Евгений Геннадьевич — к. м. н., ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии ФУВ ВолГМУ, e-mail: seg@avtlg.ru