

УДК: 616.52.14-003.52.74

Р.Б. Чхетіані ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ПЕРСИСТУЮЧИХ TORCH- ІНФЕКЦІЙ

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Чхетіані Р.Б. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С.168-170.

У хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій мають місце з боку клітинних показників імунітету, як кількісного, так і функціонального характеру, які характеризуються Т-лимфопенією, дисбалансом складу субпопуляції Т-лімфоцитів, переважно із зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, істотним зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, TORCH-інфекції, клітинний імунітет, патогенез.

Чхетіані Р.Б. Показатели клеточного звена иммунитета у больных хроническим токсическим гепатитом на фоне хронических персистирующих TORCH-инфекций // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 168-170.

У больных хроническим токсическим гепатитом на фоне хронических персистирующих TORCH-инфекций наблюдаются существенные сдвиги со стороны клеточных показателей иммунитета, как количественного, так и функционального характера, которые характеризуются Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно со снижением количества Т-хелперов/индукторов (CD4) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, существенным уменьшением функциональной активности Т-клеток по данным РБТЛ.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, TORCH-инфекции, клеточный иммунитет, патогенез.

Chhetiani R.B. Indexes of cellular link of immunity at the patients with chronic toxic hepatitis on background of TORCH-infections // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 168-170.

In the patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on background of TORCH-infections was substantial changes from the side of cellular indexes of immunity, both quantitative and functional character was detected, which was characterized T-lymphopenia, disbalance of subpopulation composition of T-lymphocytes, mainly with the decline of amount of the T-helpers/inductors (CD4) and immunoregulatory index CD4/CD8, substantial diminishment of functional activity of T-cells from data of RBTL.

Key words: chronic toxic hepatitis, TORCH-infections, cellular link of immunity, pathogenesis.

Вступ. Відомо, що на сьогодні спостерігається неухильне підвищення кількості хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) [1, 5, 11]. Відомо, що збільшення захворюваності на ХТГ обумовлено прогресуючим забрудненням оточуючого середовища токсичними агентами (ксенобіотиками), а також погіршенням здоров'я населення, що вимушено з приводу хронічних захворювань тривалий час приймати синтетичні лікарські засоби [2, 3, 8]. Актуальність даної проблеми з кожним роком підвищується через збільшення числа пацієнтів з коморбідністю TORCH-інфекцій та хронічних уражень печінки [4].

Встановлено, що наявність частих загострень інфекцій TORCH-групи негативно впливає на перебіг ХТГ. Тому було доцільно вивчити можливе патогенетичне значення імунних зсувів при ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, зокрема стану клітинної ланки імунітету, що сприятиме поглибленню даних про патогенез вказаного поєданого захворювання та оптимізації підходів до лікування осіб з даною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконана в рамках науково-дослідної роботи “Клініко-

патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі TORCH-інфекцій” (№ держреєстрації 01139U001126).

Метою роботи було вивчення показників клітинної ланки імунітету хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 75 хворих із загостренням ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій у віці від 36 до 62 років, з них 40 чоловіків та 35 жінок, середній вік становив $(48,3 \pm 0,9)$ роки. Діагноз ХТГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (сонографічне обстеження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. З метою виключення вірусного ураження печінки протягом періоду лікування було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ): В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА

на наявність тих чи інших маркерів ВГ хворі були вилучені з подальшого обстеження. АТ до вірусів TORCH-групи визначали за допомогою гетерогенного (твердофазного) методу ІФА. ДНК вірусів визначали за допомогою якісної методики ПЛР. Хворі, що знаходилися під наглядом, отримували загальноприйняте лікування [2, 4].

Для реалізації мети дослідження визначали імунологічне обстеження хворих за допомогою уніфікованих методів [6]. З імунологічних показників вивчали загальну кількість Т (CD3+), В (CD22+)-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті з моноклональними антитілами (МКАТ) [12]. У роботі використовувалися комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+ НВЦ „МедБиоСпектр” (РФ – Москва). Функціональну активність Т-клітин оцінювали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з використанням мікрометоду [9]. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп’ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional^{sp}, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof та Statistica [10].

Отримані результати та їх обговорення.

До початку лікування хворі ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, з’являючи скарги на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження або відсутність апетиту, нестійкість настрою, емоційну лабільність, безсоння, збільшену дратівливість, головний біль, нудоту, гіркоту у роті, почуття тяжкості або біль у правому підребер’ї, нерідко - свербіж шкіри. При об’єктивному обстеженні було виявлено помірна іктеричність склер та субіктеричність шкіри, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалія, чутливість краю печінки при пальпації.

За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалось помірне підвищення вмісту загального рівня білірубину у си-

роватці крові (в межах (28,5-30,1) мкмоль/л), збільшення кількості фракції прямого (зв’язаного) білірубину (в межах (11,8-12,5) мкмоль/л), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ (в межах (1,87-1,92) ммоль/год·л) і АсАТ (в межах (1,36-1,41) ммоль/год·л) показника тимолової проби (в межах 7,6-8,1) од.), активності екскреторних ферментів – ЛФ (в межах (8,0-8,4) ммоль/л) та ГГТП (в межах (84,3-84,9) ммоль/л), що свідчило про наявність в обстежених хворих до початку лікування синдромів цитолізу та водночас – внутрішньопечінкового холестазу (тобто холестатичного компоненту).

При проведенні імунологічного дослідження до початку лікування було встановлено, що у хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій мають місце чітко виражені зсуви показників клітинної ланки імунітету. Вони характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+) та дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, що проявляється зниженням імунорегуляторного індексу (коефіцієнту CD4/CD8) та суттєвим зменшенням показника РБТЛ з ФГА. Рівень Т-супресорів/кілерів (CD8+) знижувався суттєво у меншому ступені, ніж кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+), а вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження.

Дійсно, кратність зменшення абсолютної кількості CD3+-клітин (тотальна популяція Т-лімфоцитів) склала в хворих 1,48 рази (P<0,01), становивши при цьому 0,88±0,03 Г/л. Відносний вміст загальної популяції Т-лімфоцитів у обстежених пацієнтів – 53,3±1,6%, що було нижче норми у середньому в 1,3 рази (P<0,01). Абсолютна кількість CD4+-лімфоцитів була знижена відносно норми середньому в 1,6 рази (P<0,001); відносний вміст CD4+-клітин понизився до 33,2±1,3%, тобто в 1,4 рази менше норми; P<0,01. Супресорна популяція Т-лімфоцитів зазнавала несуттєвих змін. Так, кількість Т-CD8+-клітин складала (0,35±0,01) Г/л, що в середньому на 16,7% нижче показника норми (P<0,05) (таблиця).

Таблиця. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Хворі на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій (n=75)
CD3+ %	69,6±1,6	53,3±1,6**
Г/л	1,3±0,03	0,88±0,03**
CD4+ %	45,5±1,2	33,2±1,3**
Г/л	0,86±0,02	0,55±0,02***
CD8+ %	22,5±0,8	21,4±0,9
Г/л	0,42±0,01	0,35±0,01*
CD4/CD8	2,02±0,03	1,55±0,03***
CD22+ %	21,6±0,9	21,1±0,8
Г/л	0,41±0,02	0,35±0,01
РБТЛ %	65,5±2,2	38,0±2,1***

Примітка: в таблиці вірогідність розбіжностей відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001.

У відносному значенні кількість CD8+ клітин незначно відрізнялася від норми, становивши $21,4 \pm 0,9\%$ при нормі $22,5 \pm 0,8\%$. Внаслідок дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок зниження CD4+ клітин, імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який відбиває співвідношення Т-хелперів/індукторів і Т-супресорів/кілерів (Th/Ts), також знижувався в 1,3 рази ($P < 0,001$), тобто понижався до $1,55 \pm 0,03$. Кількість В-клітин (CD22+) була помірно знижена і становила $21,1 \pm 0,8\%$. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування був в середньому в 1,72 рази нижче норми ($38,0 \pm 2,1\%$; $P < 0,001$) при нормі $65,5 \pm 2,2\%$.

Отже, у хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, були встановлені суттєві зсуви з боку клітинних показників імунітету, як кількісного, так і функціонального характеру, які характеризуються Т-лімпopenією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ з ФГА.

Висновки:

1. У хворих на ХТГ на тлі хронічних пер-

систуючих TORCH-інфекцій, мають місце суттєві зсуви з боку клітинних показників імунітету, як кількісного, так і функціонального характеру, які характеризуються Т-лімпopenією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

2. Виходячи з отриманих даних можна вважати, що до початку проведення лікування, в періоді загострення ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій має місце вторинна імунологічна недостатність, переважно зі зниженням активності клітинної ланки імунітету.

3. Отже, отримані дані можуть бути підставою для подальшого вивчення ефективності включення сучасних імуноактивних препаратів до комплексу лікування хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, з метою відновлення імунологічного гомеостазу.

4. У подальшому доцільно вивчити рівень показники цитокінового профілю крові у хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Архій Е.Й.** Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату Нераг Compositum / **Е.Й. Архій, О.М. Паш** // Биологическая терапия. - 2006. - № 2. - С. 11-16.
2. **Бабак О.Я.** Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов / **О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова** // Здоров'я України. — 2012. — № 2. — С. 32–35.
3. **Буверов А.О.** Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени / **А.О. Буверов** // Гастроэнтерология. — 2008. — № 1. — С. 43–46.
4. **Возианова Ж.И.** TORCH-инфекции / **Ж.И. Возианова** // Сучасні інфекції. – 2008. - № 4. – С. 28-32.
5. **Гріненко Н.Г.** Хронічні токсичні гепатити // **Н.Г. Гріненко, О.В. Купрашенко** // Журн. практичного лікаря. - 2008. - №5/6. - С. 53-54.
6. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология / **Г.Н. Дранник**. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
7. **Змушко Е.И.** Медикаментозные осложнения / **Е.И. Змушко, Е.С. Белозерова**. — СПб., 2001. — 425 с.
8. **Иванова Л.Н.** Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / **Л.Н. Иванова**. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
9. **Киселева Е.П.** Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / **Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева** // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 76 - 78.
10. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
11. **Попова Ю.С.** Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / **Ю.С. Попова**. – СПб.: Крылов, 2008. – 192 с.
12. **Фролов В.М.** Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин** // Лабораторное дело. – 1989. – № 6. – С. 71–72
13. **Kleiner D.E.** The pathology of drug-induced liver injury / **D.E. Kleiner** // Semin. Liver Dis. – 2009. - №29(4). – P. 364-372.

Надійшла 23.03.2013 р.

Рецензент: проф. Л.М. Иванова