

УДК 616.006-089; 616.36-002.17-08-092.9

ІМУННІ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ З ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**Дзигал О.Ф., Вастьянов Р.С.***Одеський національний медичний університет, Україна,
vastyanov@odmu.edu.ua*

У 262 обстежених та пролікованих хворих з цирозом печінки (ЦП), ускладненим портальною гіпертензією та асцитом, які були розділені на 4 групи залежно від ступеня тяжкості захворювання, в плазмі крові і асцитичній рідині (АР) визначали концентрацію імуноглобулінів різних класів та активність гуморального та клінічного ланцюгів імунітету. Встановлено, що в динаміці запального ушкодження паренхіми печінки в крові та АР відбуваються виражені зміни імунологічної реактивності, які торкаються ланок гуморального та клітинного захисту. В стані декомпенсації у хворих на ЦП формується імуноглобулінів дисбаланс, який проявляється суттєвим зростанням вмісту IgA і зниженням IgG, що свідчить про наростання вираженості аутоімунних процесів в організмі. Автори роблять висновок, що у хворих з ЦП, ускладненим портальною гіпертензією та асцитом, розвивається імунна дисфункція, яка є проявом патологічної дизрегуляції органів і систем. Імунні порушення слід враховувати при виборі індивідуальної тактики ведення подібного контингенту хворих.

Ключові слова: цироз печінки, імунна дисфункція, імуноглобуліни, гуморальний імунітет, клітинний імунітет, дизрегуляція органів і систем

Актуальність теми

Лікування хворих з цирозом печінки (ЦП), печінковою недостатністю та їх ускладненнями, а також іншими запальними і фіброзними ураженнями паренхіми печінки є актуальною проблемою хірургічної гастроентерології [1, 2]. Фахівців, лікарів, власне пацієнтів не задовольняє ефективність діагностики і лікування (в тому числі й мініінвазивного) дифузних захворювань печінки [3, 4]. Клінічна ситуація, перебіг захворювання та його наслідки суттєво ускладнюються в разі наявності портальної гіпертензії у вказаного контингенту хворих. Зростаючі показники захворюваності пацієнтів з ЦП мають наступні суб'єктивні з точки зору клініцистів, пояснення: 1) незадовільні результати лікування субклінічної форми гострого гепатиту, наслідком чого є розвиток ЦП та портальна гіпертензія; 2) зростання захворюваності на гострий вірусний гепатит, особливо за рахунок вірусних гепатитів типів В, С та D, внаслідок чого відзначається хронізація запально-деструктивного процесу в па-

ренхімі печінки з формуванням ЦП та низки ускладнень [5, 6]; 3) оточуючі несприятливі екологічні чинники та порушення харчової поведінки — контакт або вживання з гепатотоксичних сполук, отрут, алкоголізм та наркоманія; 4) формування імунопатологічних реакцій в організмі хворих на різних стадіях захворювання, що вважається патофізіологічним підґрунтям прогресування захворювання, розвитку певних ускладнень, розвитку поліорганної недостатності в таких хворих, а також їх гибелі [7].

Для осмислення невтішних результатів в галузі хірургічної гастроентерології в аспекті лікування хворих з ЦП ми провели критичний аналіз патофізіологічних механізмів цієї патології. Безперечним вважаємо системний характер запального процесу, який розвивається внаслідок гострого ураження паренхіми печінки аліментарної, фізичної, екологічної, вірусної та ін. етіології. Враховувати слід також єдність функціональної активності органів гастро-дуодено-гепатобілярної системи, зважаючи на її провідну

ролі в підтриманні та регуляції гомеостазу та існуючі потужні регуляторні (або) компенсаторні механізми [8, 9]. Слід прийняти до уваги також те, що запальний процес в організмі, який розвивається при ураженні паренхіми печінки, індукує порушення перфузії внутрішніх органів, що в свою чергу є провідним чинником до розвитку їх ушкодження та перспективної дисфункцій. Останнє: одним із типових патологічних процесів, який «запускає» злам регуляторних механізмів в організмі хворих та спричиняє порушення функціонування печінки, є патологія імунної системи. З точки зору провідних патофізіологів, патологічна дизрегуляція органів та систем характерна при розвитку вираженої дисфункції окремих органів, що, за нашою думкою, присутнє саме при формуванні в організмі хворих на ЦП ускладнень у вигляді судинних порушень (портальна гіпертензія), змін реологічних властивостей крові (ризик тромбоутворення), підвищення судинного тону (ризик варикозного ураження судин, які постачають кров до травної системи), порушень функціонування нирок (олігоурія), імунних дисфункцій та інші.

Зважаючи на провідне значення імунної регуляції функцій органів та систем в організмі та всього організму в цілому, цікавим постає з'ясування ступеня вираженості імунних порушень у хворих на ЦП. При отриманні окремих результатів вони мають слугувати підставою для корекції індивідуальної тактики лікування відзначеного контингенту хворих протягом доопераційного та післяопераційного періодів.

Мета роботи — дослідження імуннологічних показників у хворих на ЦП з портальної гіпертензією для визначення тактики та термінів їх хірургічного лікування.

Матеріал і методи

Клініко-лабораторні дослідження проводили на базі хірургічного відділення МКЛ №11 м. Одеси. З 2010 р. по 2016

р. були проліковані 262 хворих із ЦП від 36 до 69 років. Жінок було 164 (62.6 %), чоловіків — 98 (37.4 %) особи. Вік 67 пацієнтів (25.6 %) перевищував 40 років, вік 97 хворих (37.0 %) перевищував 50 років, вік 56 хворих (21.4 %) був понад 60 років. Діагноз ЦП ставили на підставі клінічного обстеження хворих, біохімічного аналізу крові, виконання УЗД органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки, комп'ютерної томографії, ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії, тощо.

За результатами проведеного комплексного діагностичного обстеження і наступного лікування всі хворі були ретроспективно розділені на 4 групи: 1-а група — хворі з ЦП в стадії компенсації ($n = 33$, 12.6 %), 2-а група — хворі з ЦП в стадії субкомпенсації ($n = 152$, 58.0 %), 3-а група — хворі з ЦП в стадії декомпенсації ($n = 61$, 23.3 %) і 4-а група — хворі з ЦП в критичній термінальній стадії ($n = 16$, 6.1.0 %). Контрольну групу становили 19 здорових осіб, без захворювань печінки, які проходили професійний медичний огляд. Нам відома класифікація тяжкості печінкової дисфункції за Child-Pugh [10], проте ми першу стадію захворювання за Child-Pugh розділили ще на 2 стадії, визначивши стадії субкомпенсації та компенсації патологічного процесу.

Для аналізу стану імуннологічної системи хворих використовували оцінку В-ланки лімфоцитарної реакції- реакція розеткоутворення з еритроцитами мишей (М-РУК), а також рівень імуноглобулінів (М, G, A) в сироватці крові та асцитичній рідині (АР). Т-ланку імуннологічного контролю оцінювали по реакції розеткоутворення з еритроцитами барана (Е-РОК), а також реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютинином (ФГА) (використовували радіометричний варіант цієї реакції) та розраховували індекс стимуляції [11].

Отримані результати обробляли статистично. Відмінності вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих з ЦП, портальною гіпертензією та супутнім асцитом вираженою є імунна дисфункція, яка проявляється дисімуноглобулінемією (таблиця 1). У хворих з 1-ю стадією перебігу патологічного процесу в паренхімі печінки при відсутності активного деструктивного (альтеруючого) процесу характерною є відносна компенсація її функції, що супроводжується зменшенням вмісту IgG в крові на 31.1 % ($p < 0,05$). Вміст IgA та IgM в крові не відрізняється суттєво від таких показників в контрольних вимірюваннях ($p > 0,05$). Виявлені тенденції щодо порушення вмісту досліджуваних імуноглобулінів в АР обстежених хворих.

У хворих на ЦП в стадії субкомпенсації характерною є помірна активація функцій печінки з розвитком хронічної інтоксикації. За таких умов вміст IgG та IgA в крові обстежених хворих був вдвічі ($p < 0,01$) та навпіл ($p < 0,05$) менше порівняно з відповідними контрольними

показниками (таблиця 1). Вміст IgM в крові був вдвічі більшим відповідно контролю ($p < 0,01$). Аналогічну динаміку вмісту досліджуваних імуноглобулінів реєстрували в АР обстежених хворих.

У 61 хворого з ЦП в стадії декомпенсації чітко характерними були глибокі порушення функції печінки. Відзначали виражене, в 5.5 разів при порівнянні з контролем, зменшення вмісту IgG ($p < 0,001$), а також суттєве, в 5.8 разів, зростання вмісту IgA ($p < 0,001$). Вміст IgM А на 27 % перевищував відповідний контрольний показник ($p > 0,05$). В АР хворих на ЦП були виявлені споріднені зміни концентрацій досліджуваних імуноглобулінів.

У 16 хворих в термінальній стадії захворювання були виявлені такі ж самі зміни вмісту імуноглобулінів в крові та АР, як і в III стадії захворювання.

Решта досліджуваних показників — РБТЛ, індекс стимуляції, Е-РОК та М-РОК — мали статистично виражену залежність від стадії захворювання (таблиця 2).

Таблиця 1

Вміст імуноглобулінів різних класів в сироватці крові та асцитичній рідині у хворих на цироз печінки

| Стадія вираженості ЦП | Місце визначення | IgG (г/л) | IgA (г/л) | IgM (г/л) |
|---|------------------|--------------|--------------|-------------|
| Контрольні показники (плазма крові), n=19 | | 9.11±0.56 | 1.71±0.12 | 1.04±0.08 |
| I стадія, n=33 | Плазма крові | 6.28±0.43* | 1.54±0.14 | 1.12±0.08 |
| | АР | 3.02±0.23 | 1.08±0.09 | 0.87±0.07 |
| II стадія, n=152 | Плазма крові | 4.62±0.21** | 1.11±0.08* | 2.13±0.11** |
| | АР | 1.96±0.11 | 0.47±0.05 | 1.21±0.08 |
| III стадія, n=61 | Плазма крові | 1.66±0.12*** | 9.88±0.79*** | 1.33±0.07 |
| | АР | 1.08±0.08 | 3.01±0.18 | 0.89±0.08 |
| IV стадія, n= 16 | Плазма крові | 0.69±0.04*** | 7.79±0.57*** | 0.76±0.06 |
| | АР | 0.12±0.02 | 2.49±0.16 | 0.52±0.07 |

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контролі

Резюмуючи отримані дані при дослідженні імунного статусу у хворих на ЦП, ускладнений портальною гіпертензією та асцитом, слід вказати на те, що в динаміці запального ушкодження паренхіми печінки в крові та асцитичній рідині відбуваються виражені зміни імунологічної реактивності, які торкаються ланок гуморального та клітинного захисту. При цьому відзначимо формування імуноглобулінового дисбалансу у декомпенсованих хворих, який

Таблиця 2

Імунологічні зміни в крові у хворих на цироз печінки

| Стадія вираженості ЦП | РБТЛ (імп/ хв) | Індекс стимуляції | Е-РОК, % | М-РОК, % |
|-----------------------|----------------|-------------------|-------------|-----------|
| Контроль | 208.6±22.9 | 47.5±3.8 | 55.0±3.7 | 17.4±0.9 |
| I стадія, n=33 | 122.1±13.1* | 27.5±4.4* | 30.7±2.8* | 14.8±0.8 |
| II стадія, n=152 | 77.3±5.6*** | 24.9±2.2** | 23.3±1.7** | 12.7±0.7* |
| III стадія, n=61 | 54.2±4.9*** | 16.3±1.6*** | 15.6±1.5*** | 9.8±0.7** |
| IV стадія, n= 16 | 48.6±4.2*** | 12.7±1.3*** | 11.2±1.1*** | 7.9±0.5** |

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контролі

проявлявся суттєвим зростанням вмісту IgA і зниженням IgG, що свідчить про наростання вираженості аутоімунних процесів в організмі. В АР зміни співвідношення імуноглобулінів відповідають змінам в крові зі зниженням їх абсолютної кількості в 1,5-2 рази. У хворих на ЦП в стадії субкомпенсації виявлялося зниження показників гуморального та клітинного імунітету. Характерним було зниження вмісту IgA та IgG і підвищення IgM, в АР ці показники мали таку ж саму пропорційну динаміку. Відзначено пригнічення клітинного імунітету за рахунок Т-систем. Відзначимо також формування супресорної недостатності зі зниженням показників фагоцитарної активності.

Отримані результати певним чином узгоджуються з раніше показаними даними стосовно порушення функції нирок [12], порушення білкового і ліпідного метаболізму та розвитком ендотоксикозу [13, 14] у хворих на ЦП і загалом свідчать про розвиток патологічної дизрегуляції органів і систем за умов досліджуваної патології. Вважаємо, що вказані вище параметри порушення гомеостазу організму, а також виявлені імунні дисфункції у хворих з ЦП, ускладненим портальною гіпертензією та асцитом, мають бути враховані при розробці тактики хірургічного лікування таких хворих.

Висновки

1. В динаміці запального ушкодження паренхіми печінки в крові та асцитичній рідині хворих з ЦП, ускладненим портальною гіпертензією та асцитом, відбуваються виражені зміни імунологічної реактивності, які торкаються ланок гуморального та клітинного захисту.
2. Формування імунного дисбалансу в обстеженого контингенту хворих проявляється суттєвим зростанням вмісту IgA і зниженням IgG, що додатково свідчить про наростання вираженості аутоімунних процесів.
3. Імунна дисфункція у хворих з ЦП, ус-

кладненим портальною гіпертензією та асцитом, є проявом патологічної дизрегуляції органів і систем.

4. Імунні порушення слід враховувати при виборі індивідуальної тактики ведення подібного контингенту хворих.

Література

1. Cook N.A A pilot evaluation of a computer-based psychometric test battery designed to detect impairment in patients with cirrhosis / N.A Cook, J.U. Kim, Y. Pasha [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* — 2017. — Vol. 10. — P. 281-289.
2. Grgurevic I. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis using ultrasound based elastography / I. Grgurevic, T. Bokun, T. Bozin [et al.] // *Med. Ultrason.* — 2017. — Vol. 19. — P. 310-317.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2005. — С. 476–478
4. Алексеева О. П. Цирроз печени и его осложнения / О.П. Алексеева, М.А. Курышева. — Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. акад., 2004. — 96 с.
5. Жданов К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. — СПб: Фолиант, 2011. — 304 с.
6. Чесноков Е.В. Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии / Е.В. Чесноков, Э.А. Кашуба. — Тюмень, 2000. — 286 с.
7. Печень и иммунологическая реактивность / И.Н. Алексеева, Т.М. Брызгина, С.И. Павлович, А.Б. Ильевич. — К: Наукова думка, 1991. — 168 с.
8. Ибадильдин А.С. Полисиндромность цирроза печени / А.С. Ибадильдин, Г.Н. Андреев, А.Е. Борисов. — Великий Новгород, 1999. — 196 с.
9. Ebrahimi H. New Concepts on Pathogenesis and Diagnosis of Liver Fibrosis / H. Ebrahimi, M. Naderian, AA Sohrabpour // *Middle East J. Dig. Dis.* — 2016. — Vol. 8, N 3. — P. 166-178.
10. Reddy S.S. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease / S.S. Reddy, J.M. Civan // *Medical Clinics of North America* — 2016. — Vol. 100, Issue 3. — P. 449–464.
11. Чернушенко Е.Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова. — К.: Здоров'я, 1981. — 208 с.

12. Дзигал О.Ф. Формування полісиндромної недостатності у хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією / О.Ф. Дзигал // Вісник наукових досліджень. — 2017. — №2. — С. 88-92
13. Дзигал О.Ф. Розвиток системних дисфункцій органів та регуляторних механізмів у хворих на цироз печінки із супутнім асцитом / О.Ф. Дзигал, Ю.В. Грубнік // Одеський медичний журнал. — 2017. — №1. — С. 45-50
14. Дзигал О.Ф. Патофізіологічний підхід до вибору індивідуальної тактики хірургічного лікування хворих з приводу цирозу печінки з супутнім асцитом / О.Ф. Дзигал, Ю.В. Грубнік, Р.С. Вастьянов // Клінічна хірургія. — 2017. — № 6. — С. 14-16.

References

1. Cook NA, Kim JU., Pasha Y. et al. 2017 A pilot evaluation of a computer-based psychometric test battery designed to detect impairment in patients with cirrhosis, *Int. J. Gen. Med.*, Vol 10, pp. 281-289.
2. Grgurevic I., Bokun T., Bozin T. et al. 2017 Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis using ultrasound based elastography, *Med. Ultrason.*, Vol. 19, pp 310-317.
3. Ivashkin VT., 2005. Diseases of the liver and biliary tract: A guide for doctors, Moscow: M-Vesti, pp. 476–478 [Rus].
4. Alekseeva OP., Kuryshva MA., 2004 Cirrhosis and its complications, N. Novgorod: N. Novgorod State Academy Publishing House, 96 p. [Rus].
5. Zhdanov KV., Lobzin YuV., Gusev DA, Kozlov KV., 2011 Viral Hepatitis, SPb: Foliant, 304 p. [Rus].
6. Chesnokov YeV., Kashuba EA, 2000 Chronic hepatitis and cirrhosis of the viral etiology, Tyumen, 286 p. [Rus].
7. Alekseeva IN., Bryzgina TM., Pavlovich Sl., Ilchevich AB., 1991 Liver and immunological reactivity, Kiev: Naukova dumka, 168 p. [Rus].
8. Ibadildin AS., Andreev GN., Borisov Aye., 1999 Polysyndromicity of liver cirrhosis, N. Novgorod, 196 p. [Rus].
9. Ebrahimi H., Naderian M., Sohrabpour AA., 2016 New Concepts on Pathogenesis and Diagnosis of Liver Fibrosis, *Middle East J. Dig. Dis.*, Vol 8, No 3, pp 166-178.
10. Reddy S.S., Civan J.M., 2016 From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease,

- Medical Clinics of North America, Vol 100, Is 3, pp 449–464.
11. Chernushenko YeF., Kogosova LS., 1981 Immunology and immunopathology of lung diseases, Kiev: Zdorov'ya, 208 p. [Rus].
 12. Dzygal OF., 2017 Formation of polysyndromic insufficiency in patients with liver cirrhosis with portal hypertension, *Visnyk Sci Invest*, No 2, pp 88-92 [Ukr].
 13. Dzygal OF., Grubnik YuV., 2017 Development of systemic dysfunctions of organs and regulatory mechanisms in patients with cirrhosis of the liver with concomitant ascites, *Odessa Med J*, No 1, pp 45-50 [Ukr].
 14. Dzygal OF., Grubnik YuV., Vastyanov RS., 2017 Pathophysiological approach to the choice of individual tactics of surgical treatment of patients with liver cirrhosis with concomitant ascites, *Clin Surg*, No 6, pp 14-16 [Ukr].

Резюме

ИММУННЫЕ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Дзыгал А.Ф., Вастьянов Р.С.

У 262 обследованных и пролеченных больных с циррозом печени (ЦП), осложненным портальной гипертензией и асцитом, которые были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести заболевания, в плазме крови и асцитической жидкости (АЖ) определяли концентрацию иммуноглобулинов разных классов и активность гуморального и клинического звеньев иммунитета. Установлено, что в динамике воспалительного повреждения паренхимы печени в крови и АЖ происходят выраженные изменения иммунологической реактивности, которые касаются звеньев гуморальной и клеточной защиты. В состоянии декомпенсации у больных ЦП формируется иммуноглобулиновый дисбаланс, который проявляется существенным ростом концентрации IgA и снижением концентрации IgG, что свидетельствует о нарастании выраженности аутоиммунных процессов в организме. Авторы делают вывод, что у больных с ЦП, осложненным портальной гипертензией и асцитом, развивается иммунная дис-

функция, которая является проявлением патологической дисрегуляции органов и систем. Иммунные нарушения следует учитывать при выборе индивидуальной тактики ведения подобного контингента больных.

Ключевые слова: цирроз печени, иммунная дисфункция, иммуноглобулины, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, дисрегуляция органов и систем

Summary

IMMUNE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CYRROSIS WITH PORTAL HYPERTENSION

Dzygal O.F., Vastyanov R.S.

262 examined and treated patients with cirrhosis of the liver complicated by portal hypertension and ascites, which were divided into 4 groups depending on the degree of severity of the disease, the concentration of immunoglobulins of different classes and the activity of humoral and clinical links of immunity. It has been established that in the dynamics of inflammatory damage of the liver

parenchyma in the blood and the AS, pronounced changes in immunological reactivity occur, which concern the links of humoral and cellular defense. In the state of decompensation in patients with CP, an immunoglobulin imbalance is formed, which is manifested by a significant increase in IgA concentration and a decrease in IgG concentration, which indicates an increase in the expression of autoimmune processes in the body. The authors conclude that in patients with CP, complicated by portal hypertension and ascites, immune dysfunction develops, which is a manifestation of abnormal disregulation of organs and systems. Immune disorders should be considered when choosing individual tactics for conducting such a contingent of patients.

Key words: liver cirrhosis, ascetic liquid, organs and systems disregulation, kidney dysfunction, pathogenetic treatment

*Впервые поступила в редакцию 26.07.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.36-002.2: 616.61]-085.225

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В КОРЕКЦІЇ РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ

Квасницька О.Б.

*ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
olgakvas@rambler.ru*

Результати дослідження показали, що у хворих на хронічний гепатит з мінімальною активністю відбувається порушення функціонального стану нирок за рахунок порушення клубочкової фільтрації і, в меншій мірі, процесів реабсорбції в проксимальних канальцях, що чітко проявляється при проведенні водного навантаження. Використання малих доз ІАПФ лізиноприлу (2,5 мг) в комплексній терапії хронічного гепатиту може сприяти профілактиці прогресування ренальної дисфункції за рахунок зменшення активності внутрішньониркової РАС.

Ключові слова: хронічний гепатит, ренальна дисфункція, лізиноприл

Вступ

При ряді захворювань печінки в патологічний процес втягаються нирки. Ураження нирок може передувати роз-

горнутій клінічній картині хронічних захворювань печінки, а у частини хворих може стати провідним, що визначає необхідність корекції цих порушень [1,2].