

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ И ИХ ОБРАТИМОСТЬ

В. А. Кузнецов, И. М. Рахматуллин, А. А. Агафонов, Г. И. Харитонов

Кафедра факультетской хирургии (зав.— проф. В. А. Кузнецов), кафедра патологической физиологии (зав.— проф. И. М. Рахматуллин), кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии (зав.— проф. А. А. Агафонов) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Значительное внимание к иммунологическим нарушениям при внепеченочном холестазах тесно связано с поисками критериев тяжести состояния больных механической желтухой. Существующие клинические, лабораторные и биохимические методы контроля не отражают всей глубины патофизиологических нарушений при данном заболевании. Экспериментально установлено, что под воздействием факторов холемической интоксикации в наибольшей мере повреждается тимусзависимое звено иммунитета [11, 12]. Клиническими исследованиями обнаружено снижение бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином, что может быть обусловлено либо изменением функциональных характеристик Т-лимфоцитов, либо уменьшением их числа [7, 10].

При изучении популяционного профиля лимфоцитов крови методами Е-и ЕАС-розеткообразования [2, 5] выявлено, что у больных внепеченочным холестазом независимо от этиологии обструкции желчевыводящих путей снижается абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов, а в ряде случаев — и В-клеток.

Однако популяция Т-лимфоцитов неоднородна: в ней содержатся Т-хелперы, способствующие превращению В-лимфоцитов в продуценты антител; Т-киллеры, обуславливающие антителонезависимый лизис чужеродных клеток; Т-супрессоры, ответственные за подавление иммунного ответа, и другие субпопуляции. Нельзя исключить, что при механической желтухе развивается дефицит преимущественно одной из перечисленных субпопуляций Т-клеток. При восстановлении содержания Т-лимфоцитов диспропорция в их субпопуляциях может сохраняться. В таких случаях следует ожидать дискоординацию иммунного ответа и, возможно, развитие аутоиммунных процессов. Поэтому исследование субпопуляций Т-лимфоцитов при механической желтухе может дать новую важную информацию, необходимую для прогнозирования течения болезни. Сообщений, посвященных данному вопросу, мы не встретили, однако наблюдали нескольких пациентов, у которых после операции общее содержание Т-лимфоцитов нормализовалось, а недостаточность функции печени усугубилась.

В связи с этим было предпринято изучение субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови больных механической желтухой косвенными методами, которые широко применяются в клинико-иммунологических исследованиях. Изучено число «активных» Т-клеток [1, 9], а также количество «теофиллинчувствительных» Т-клеток [13].

Т-лимфоциты подсчитывали по методу Бах [8], «активные» Т-лимфоциты — по Вибран [14] в модификации Д. В. Новикова и В. И. Новиковой [4], «теофиллинчувствительные» Т-лимфоциты — по Шор [13], В-лимфоциты в модификации А. Н. Чередыева [6].

Обследовано 82 человека: больных — 62, доноров — 20. Возраст больных — от 36 до 76 лет; женщин было 37, мужчин — 25.

У 37 больных холестаз был обусловлен камневой обструкцией желчевыводящих протоков, у 25 — злокачественным новообразованием гепатопанкреатодуоденальной зоны. Длительность холестаза составила 4—60 сут, уровень билирубина был повышен в 3—60 раз.

Содержание Т- и В-лимфоцитов исследовано у всех больных, «активных» Т-лимфоцитов — у 54, «теофиллинчувствительных» — у 42. Через 4—7 сут после операции динамика содержания Т- и В-лимфоцитов прослежена у 40 больных, «активных» Т-лимфоцитов — у 34, «теофиллинчувствительных» — у 21.

У лиц контрольной группы содержание Т-лимфоцитов составило $55,0 \pm 0,7\%$ ($829 \pm 47 \cdot 10^6$ в 1 л); «активных» Т-лимфоцитов — $29,4 \pm 1,2\%$ ($437 \pm 19 \cdot 10^6$ в 1 л); «теофиллинчувствительных» — $18,4 \pm 1,4\%$ ($276 \pm 25 \cdot 10^6$ в 1 л); В-лим-

фоцитов — $21,1 \pm 0,8\%$ ($322 \pm 30 \cdot 10^6$ в 1 л). Эти показатели соответствовали данным других авторов [3, 4].

У больных механической желтухой, вызванной камневой обструкцией желчевыводящих путей, наблюдалось понижение как относительного ($41,0 \pm 1,5\%$, $P < 0,01$), так и абсолютного ($637 \pm 56 \cdot 10^6$ в 1 л, $P < 0,02$) содержания Т-лимфоцитов. При этом количество «активных» Т-лимфоцитов было повышенным — $35,2 \pm 1,7\%$ ($P < 0,01$) и $556 \pm 57,10^6$ в 1 л ($P < 0,05$) у 28 из 35 больных. Относительное содержание «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов составило $12,8 \pm 1,6\%$, абсолютное — $175 \pm 21 \cdot 10^6$ в 1 л. Такое снижение количества «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов было выявлено у 23 из 28 больных. Доля «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов коррелировала с величиной частного, полученного при делении числа Т-лимфоцитов на число «активных» Т-клеток. Коэффициент корреляции был равен $+0,6$ ($P < 0,01$).

Содержание В-лимфоцитов у больных этой группы существенно не отличалось от показателей контрольной группы: $22,6 \pm 1,3\%$ или же $337 \pm 27 \cdot 10^6$ в 1 л.

Сходные изменения в популяциях лимфоцитов наблюдались и у больных холестазом, вызванным злокачественным новообразованием внепеченочных желчных путей. У 23 из 25 больных было найдено значительное уменьшение количества Т-лимфоцитов: относительное — в среднем $40,1 \pm 1,1\%$ ($P < 0,001$), абсолютное — $594 \pm 62 \cdot 10^6$ в 1 л. Содержание «активных» Т-лимфоцитов у 13 из 19 онкологических больных было повышенным — $35,3 \pm 2,8\%$ ($P = 0,05$); $512 \pm 84 \cdot 10^6$ в 1 л ($P < 0,5$). Количество «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов равнялось $9,2 \pm 1,3\%$ или $134 \pm 21 \cdot 10^6$ в 1 л. Эти показатели были меньшими, чем у лиц контрольной группы ($P < 0,02$) и у больных механической желтухой на почве холелитиаза ($P < 0,2$). В отличие от больных холелитиазом, у онкологических больных корреляции в содержании Т-лимфоцитов и их субпопуляций не прослеживалось. Относительное количество В-лимфоцитов у них было повышенным ($25,6 \pm 1,8\%$, $P < 0,05$), а абсолютное менялось гораздо меньше ($387 \pm 55,10^6$ в 1 л, $P < 0,5$).

Как у больных механической желтухой, вызванной холелитиазом, так и у больных с опухолевой обструкцией желчевыводящих путей выраженность изменений в субпопуляциях Т-лимфоцитов зависела от сочетанного воздействия минимум трех факторов: уровня билирубинемии, длительности холестаза и возраста больных, однако пропорциональности в этих изменениях не установлено.

При исследовании динамики содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций у больных, перенесших хирургическое лечение, были получены следующие данные. У 18 из 24 больных холелитиазом при создании адекватного желчеоттока в результате холедохолитотомии и временного наружного дренирования общего желчного протока по А. В. Вишневскому наблюдалась нормализация относительного содержания Т-лимфоцитов ($50,5 \pm 1,1\%$, $P < 0,05$), причем у 9 из них и содержания «активных» Т-лимфоцитов. Однако в целом по группе существенной разницы с исходным содержанием «активных» Т-лимфоцитов не отмечалось. Доля «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов умеренно возрастала. Имелась тенденция к повышению относительного содержания В-лимфоцитов — $20,9 \pm 1,2$ ($P < 0,1$).

У больных с опухолевой обструкцией желчевыводящих путей желчеотток был восстановлен либо созданием обходных билиодигестивных анастомозов, либо туннелизацией опухоли с установкой дренажа по Прадери. Уровень билирубина был сниженным у всех больных, но содержание Т-лимфоцитов нормализовалось только у 6 из 16 пациентов: от $41,0 \pm 2,1\%$ до $52,6 \pm 0,8\%$; лишь у одной больной этой группы наблюдалась одновременная нормализация содержания «активных» Т- и «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов.

Применимость иммунологических критериев для оценки тяжести состояния больных

Характеристика иммунитета методами Е- и ЕАС-розеткообразования, в отличие от метода бласттрансформации лимфоцитов, может быть получена за короткое время (одни сутки), причем эти тесты вполне осуществимы в отделениях хирургической гепатологии. По нашим данным, частота гнойно-септических осложнений (инфильтратов, нагноений ран, холангитов) была большей у лиц со сниженным уровнем Т-лимфоцитов: у 25 таких больных возникло 18 осложнений, в то время как при более высоком (выше 45%) содержании Т-лимфоцитов — всего 4 осложнения у 12 пациентов.

Изменения в субпопуляциях Т-лимфоцитов в послеоперационном периоде достоверно отражали тяжесть состояния больных. Наиболее отчетливо это прослеживалось у лиц, страдавших камневой обструкцией желчевыводящих путей. В частности, у больных с нормализацией содержания Т-, «активных» Т-и «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов улучшение функции печени, подтвержденное снижением уровня как прямого, так и непрямого билирубина, наблюдалось у 7 из 9 больных. У остальных лиц этой группы билирубинемия уменьшалась в основном за счет прямого билирубина. В другой группе больных ($n = 11$), где диспропорция в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов после операции сохранялась, печеночные пробы нормализовались лишь у 2 человек. У остальных 9 пациентов функция печени была в худшем состоянии: содержание непрямого билирубина снижалось в гораздо меньшей мере, чем прямого, либо возрастало ($n = 3$). Динамика уровня непрямого билирубина у приведенных выше групп достоверно различалась ($P < 0,05$).

Таким образом, определение доли Т-лимфоцитов и их субпопуляций позволяет существенно улучшить контроль за течением заболевания у пациентов, страдающих механической желтухой. Приводим две выписки из историй болезни.

Ф., 67 лет, поступила с диагнозом: аденокарцинома шейки желчного пузыря, калькулезный холецистит, опухолевая обтурация общего желчного протока, механическая желтуха. 10.10.83 г. уровень прямого билирубина — 54,4 мкмоль/л, непрямого — 49,2 мкмоль/л. Общее число Т-лимфоцитов — 48%, Т-«активных» — 38%, «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов — 18%.

10.10.83 г. проведены холецистэктомия, холедохолитотомия; установлен каркасный дренаж холедоха, выполнено наружное дренирование холедоха. Послеоперационный дебит желчи составлял около 300 мл/сут. На 6-й день после операции положительная динамика прямого билирубина была выраженной — 24 мкмоль/л, но уровень непрямого билирубина возрос до 107 мкмоль/л. Содержание Т-лимфоцитов увеличилось до 56%, однако нормальное соотношение их субпопуляций не восстановилось: «активные» Т-клетки — 50%, «теофиллинчувствительные» Т-лимфоциты — 4%. Послеоперационный период протекал тяжело в связи с печеночной недостаточностью.

Х., 56 лет, поступила через 7 сут с момента появления желтухи. Диагноз: хронический калькулезный холецистит, холедохолитиаз, механическая желтуха.

14.04.83 г. уровень прямого билирубина — 20,2 мкмоль/л, непрямого — 52,7 мкмоль/л. Т-лимфоцитов в целом — 47%, «активных» Т-клеток — 40%, «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов — 1%.

18.04.83 г. проведены холецистэктомия, холедохолитотомия, дренаж общего желчного протока по А. В. Вишневскому. На 8-е сутки после операции исследование повторено: содержание прямого билирубина снизилось до 12 мкмоль/л, непрямого — до 24,2 мкмоль/л; нормализовалось содержание Т-лимфоцитов (до 56%), «активных» Т-клеток (30%) и «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов (12%). Послеоперационный период протекал без осложнений.

Полученные данные являются косвенным подтверждением гипотезы о различной чувствительности субпопуляций Т-лимфоцитов к воздействию факторов холестаза. Для окончательного ответа на этот вопрос необходимы более сложные исследования. Однако, как показывает наш опыт, в клинических условиях адекватную информацию о состоянии больных позволяют получать и использованные нами методы.

ВЫВОДЫ

1. У больных механической желтухой независимо от ее этиологии снижается общее количество Т-лимфоцитов в периферической крови, что обусловлено уменьшением количества «теофиллинчувствительных» Т-лимфоцитов; доля «активных» Т-лимфоцитов возрастает.

2. Динамика содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций объективно отражает течение заболевания: нормализация иммунологических параметров наступает лишь при восстановлении адекватного желчеоттока и улучшении функции печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюгер А. Ф., Векслер Х. М., Новицкий И. Н. // Клиническая иммунология кишечных инфекций. — Рига, Звайгзне, 1980. — 2. Масалин М. М., Зеленицова О. А., Оразбеков Н. И. // Клин. хир. — 1984. — № 9. — С. 15—18. — 3. Неприна Г. С., Ярилин А. А., Пантелева Е. С. и др. // Иммунология. — 1980. — № 6. — С. 59—64. — 4. Новиков Д. К., Новикова В. И. // Клеточные методы иммунодиагностики. — Минск, Беларусь, 1979. — 5. Харитонов Г. И. // Казанский мед. ж. — 1983. — № 1. — С. 46—48. — 6. Чередеев А. Н. //

В кн.: Общие вопросы патологии. Итоги науки и техники.— М., 1976.— Т. 4.— 7. Шкроб О. С., Осокина Л. И., Лопата Ю. М. и др. // Сов. мед.— 1980.— № 3.— С. 30—33.— 8. Bach J., Judet C., Acre S. et al. // Nouv. presse med.— 1973.— Т. 3.— Р. 655—660.— 9. Cordier G., Sammarut C., Revillard J. P. // Immunology.— 1978.— Vol. 35.— Р. 49—56.— 10. Fargion S. R., Podda M., Cappellini M. D. // Minerva Gastroenterol.— 1976.— Vol. 22.— Р. 261—265.— 11. Pinto M., Caplun A. // Clin. Immunol. Immunopathol.— 1980.— Vol. 16.— Р. 396—405.— 12. Sima P., Mala J., Miller I. et al. // Folia microbiol.— 1980.— Vol. 25.— Р. 483—490.— 13. Shore A., Dosch H. M., Gelfand E. W. // Nature.— 1978.— Vol. 274.— Р. 586—587.— 14. Wybran J., Fudenberg H. H. // J. clin. Invest.— 1973.— Vol. 52.— Р. 1026—1032.

Поступила 12.02.86.

УДК 616.36—002.14:612.017.1:575.191

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ В

Е. Б. Малышева, Г. А. Зайцева

Кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. С. Н. Соринсон) Горьковского
медицинского института имени С. М. Кирова

В последние годы большое внимание в системе массовых медицинских осмотров и диспансеризации населения уделяется иммунологическим и иммуногенетическим обследованиям. Программа иммуногенетического скрининга и знания об иммунном статусе населения, удельном весе в его структуре лиц с определенными генотипами и иммунологическими нарушениями позволят подойти к решению одной из актуальных задач здравоохранения — оценке состояния здоровья и риска развития некоторых заболеваний у представителей разных генотипов HLA [2]. В работах последних лет показана фундаментальная роль системы гистосовместимости человека (HLA) в регуляции иммунного ответа на алло- и аутоантигены, распознавании «своего» и «чужого», иммунном киллинге инфицированных вирусом клеток-мишеней, поддержании иммунологического гомеостаза. Антигены HLA используются в качестве наиболее информативных генетических маркеров при оценке предрасположенности ко многим заболеваниям. Таких ассоциированных с HLA болезней к настоящему времени известно более 100 [5].

Данные литературы в отношении повышенной предрасположенности к HB-инфекции у представителей разных генотипов HLA в известной мере противоречивы. Практически не освещено в литературе влияние генов HLA на тяжесть течения острого гепатита В. Перспективно изучение характеристик иммунного ответа в зависимости от фенотипа HLA при разных патологических состояниях, особенно когда имеется определенная форма нарушения иммунологического гомеостаза [1]. Этот вопрос при HB-инфекции специально не изучался.

Целью настоящей работы являлась оценка роли фенотипа HLA в индукции повышенной предрасположенности к гепатиту В, регуляции иммунного ответа на вирус В и, следовательно, в формировании разных клинических вариантов острого течения болезни.

Обследовано 460 больных с разными клиническими вариантами гепатита В, в том числе 261 больной с острой формой заболевания. Типирование антигенов HLA проводили микролимфоцитотоксическим тестом [13] с использованием панели анти-HLA — А, В, С сыровороток Кировского НИИ гематологии и переливания крови и объединения «Интертрансплант», соответствующих международным сыровороточным стандартам. Контрольную группу составили 120 здоровых лиц той же популяционной выборки. Статистическая обработка выполнена с помощью критериев относительного риска (RR) по Woolf, χ^2 с Yates' коррекцией на непрерывность популяции. Значение «Р» корректировалось на число типированных антигенов HLA (Р.).

Общее количество Т-лимфоцитов периферической крови определяли в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) [7]; содержание Т-супрессоров и Т-хелперов — в реакции теофиллинзависимого Е-РОК [8]; ЛПЧ*-реактивные клоны Т-лимфоцитов — в реакции стимуляции Е-РОК

*ЛПЧ — липопротейн печени человека, рассматривается как условно печеночно-специфический антиген.