ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ И ИХ ОБРАТИМОСТЬ

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

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. А. Кузнецова), 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. Курдюмова

Значительное внимание к иммунологическим нарушениям при внепеченочном холестазе 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] выявило, 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-хеллеры, способствующие превращению В-лимфоцитов в плазматические антитела, Т-киллеры, обуславливающие антителонезависимый лизис чужеродных клеток; Т-супрессоры, ответственные за подавление иммунного ответа, и другие субпопуляции. Нельзя исключать, 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 дискоординации 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 Виброн [14] в модификации Д. В. Новикова и В. И. Новиковой [4], «теофиллинчувствительные» Т-лимфоциты — по Шор [13]. В-лимфоциты в модификации А. Н. Чередеева [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 гепатоцеллюлярной зоны. Длительность холестаза составила 4—60 сут, уровень билирубина был повышен в 3—60 раз.


У лиц контрольной группы содержание Т-лимфоцитов составило 55,0 ± 0,7% (829 ± 47 · 10^9 в 1 л); «активных» Т-лимфоцитов — 29,4 ± 1,2% (437 ± 19 · 10^9 в 1 л); «теофиллинчувствительных» — 18,4 ± 1,4% (276 ± 25 · 10^9 в 1 л); В-лим-
фоцитов — 21,1 ± 0,8% (322 ± 30 • 10⁶ 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 ± 1,5%, P < 0,01), так и абсолютного (637 ± 56 • 10⁶ в 1 л, P < 0,02) содержания Т-лимфоцитов. При этом количество «активных» Т-лимфоцитов было повышенным — 35,2 ± 1,7% (P < 0,01) и 556 ± 57,10⁶ в 1 л (P < 0,05) у 28 из 35 больных. Относительное содержание «теофилицинчувствительных» Т-лимфоцитов составило 12,8 ± 1,6%, абсолютное — 175 ± 21 • 10⁶ в 1 л. Такое снижение количества «теофилицинчувствительных» Т-лимфоцитов было выявлено у 23 из 28 больных. Доля «теофилицинчувствительных» Т-лимфоцитов коррелировала с величиной частотного, 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 ± 1,3% или же 337 ± 27 • 10⁶ 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 ± 1,1% (P < 0,001), абсолютное — 594 ± 62 • 10⁶ в 1 л. Содержание «активных» Т-лимфоцитов у 13 из 19 онкологических больных было повышенным — 35,3 ± 2,8% (P = 0,05); 512 ± 84 • 10⁶ в 1 л (P < 0,05). Количество «теофилицинчувствительных» Т-лимфоцитов резко уменьшилось: 403 ± 1,3% или 134 ± 21 • 10⁶ в 1 л. Эти показатели были меньшими, чем у лиц контрольной группы (P < 0,02) и у больных механической желтухой на почве холецистита (P < 0,2). В отличие от больных холецистозом, у онкологических больных корреляция в содержании Т-лимфоцитов и их субпопуляций не прослеживалась. Относительное количество В-лимфоцитов у них было повышенным (25,6 ± 1,8%, P < 0,05), а абсолютное — 387 ± 55,10⁶ в 1 л, P < 0,05).

Как у больных механической желтухой, вызванной холециститом, так и у больных с опухолевой обструкцией желчевыводящих путей выраженно изменялись в субпопуляциях Т-лимфоцитов и зависела от сочетаного воздействия минимум трех факторов: уровня билирубина, 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 холециститом при создании адекватного холеотока в результате холедохолитотомии и временного наружного дренирования общего желчного протока по А. В. Вишневскому наблюдалась нормализация относительного содержания Т-лимфоцитов (50,5 ± 1,1%, P < 0,05), причем у 9 из них содержания «активных» Т-лимфоцитов. Однако в целом по группе существенной разницы с исходным содержанием «активных» T-лимфоцитов не отмечалось. Доля «теофилицинчувствительных» T-лимфоцитов умеренно возрастала. Имелась тенденция к повышению относительного содержания в-лимфоцитов — 20,9 ± 1,2 (P < 0,1).

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

Применяемость иммунологических критериев для оценки тяжести состояния больных

Характеристика иммунитета методами Е- и ЕАС-ретикообразования, 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 (инфекций, нагноений ран, холангитов) была больше у лиц со сниженным уровнем Т-лимфоцитов: у 25 таких больных возникло 18 осложнений, в то время как у больных с более высоким (выше 45%) содержанием Т-лимфоцитов — всего 4 осложнения у 12 пациентов. 173.
Изменения в субпопуляциях Т-лимфоцитов в послеоперационном периоде достоверно отражали тяжесть состояния больных. Наиболее отчетливо это прослеживалось у лиц, страдавших каменной обструкцией желчевыводящих путей. В частности, у больных с нормализацией содержания Т-, «активных» Т- и «теофилинчувствительных» 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, печенические 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%, «теофилинчувствительных» Т-лимфоцитов — 18%.

10.10.83 г. проведены холецистэктомия, холедохолитотомия; установлен каркасный дренаж холедоха, выполнено наружное дренирование холедоха. Послеоперационный дебют 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 восстанавливалось: «активные» Т-клетки — 50%, «теофилинчувствительные» 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%, «теофилинчувствительных» 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 «теофилинчувствительных» 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 «теофилинчувствительных» 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 жечеоттока и улучшении функции печени.

ЛИТЕРАТУРА

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ В

Е. Б. Малиниева, Г. А. Зайцева

Кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. С. Н. Сарычев) 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, уделовом ведом в его структуре лиц с определенными генотипами и иммунологическими нарушениями позволяют 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 альло- и аутоантгены, распознавании «своего» и «чужого», интимном калинге инфицированных вирусом клеток-мишеней, поддержании иммунологического гомеостаза. Антителы 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 B. Перспективно изучение характеристик иммунного ответа в зависимости от фенотипа HLA при разных патологических состояниях, особенно когда имеется определенная форма нарушения иммунологического гомеостаза [11]. Этот вопрос при HB-инфекции специфически не изучался.

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

Обследовано 460 больных с разными клиническими вариантами гепатита B, в том числе 261 больной с острой формой заболевания. Типирование антител HLA проводили микролимфоцитотоксическим тестом [13] с использованием панели анти-HLA — А, В, С сывороток Кириковского НИИ гематологии и переливания крови и объединения «Интертрансплант», соответствующих международным сывороточным стандартам. Контрольную группу составили 120 здоровых лиц той же популяционной выборки. Статистическая обработка выполнена с помощью критерия относительного риска (RR) по Woolf, х2 с Yates коррекцией на непрерывность популяции. Значение «Р» корректировалось на число типированных антител HLA (Р.).

Общее количество Т-лимфоцитов периферической крови определяли в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (E-РОК) [7]; содержание T-супрессоров и T-хелперов — в реакции телфилинзависимого E-РОК [8]; ЛПЦ*-реактивные клеты T-лимфоцитов — в реакции стимуляции E-РОК

*ЛПЦ — липопротеин печени человека, рассматривается как условно печеночно-специфический антиген.