

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Иванова А.Л.¹, Карзакова Л.М.¹, Одинцова А.В.¹, Кудряшов С.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова Минобрнауки России», Чебоксары, e-mail: luizak58@mail.ru

Цирроз печени (ЦП) является одной из острых проблем здравоохранения в связи с большой распространенностью во всем мире, развитием различных осложнений и значительным снижением качества жизни больных. Цель исследования – изучение иммунного статуса у пациентов с ЦП различной этиологии. Обследованы 112 пациентов с ЦП, которые получали стационарное лечение в гепатологическом отделении. Когорта больных ЦП была разделена на 4 группы в зависимости от этиологических факторов ЦП: первая и вторая группы включали пациентов с ЦП, развившимся в исходе гепатитов В (HBV⁺) и С (HCV⁺) соответственно, третья группа – пациентов с алкогольным ЦП, четвертая – пациентов с ЦП смешанной этиологии (HCV⁺ + алкогольная болезнь печени). Помимо общепринятых стандартных методов исследования, программа обследования пациентов включала иммунологические тесты: идентификацию Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов методом иммунофенотипирования мононуклеарных клеток крови с помощью моноклональных антител, определение в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) иммунотурбидиметрическим методом. Сравнение показателей иммунного статуса пациентов с ЦП и здоровых лиц выявило у больных ЦП во всех группах гипериммуноглобулинемию, в большинстве групп – повышение содержания ЦИК, увеличение числа Т-хелперных клеток, активированных Т-клеток и В-лимфоцитов. Анализ иммунологических показателей с помощью дисперсионного анализа по Н-критерию Краскела–Уоллиса позволил обнаружить межгрупповые различия по уровню IgG (H=10,58, p=0,0143), содержанию Т-лимфоцитов (H=9,23, p=0,0263), Т-хелперов/индукторов (H=9,23, p=0,0263), уровню IgA (H=7,96, p=0,03913), значению иммунорегуляторного индекса (H=7,89, p=0,0483).

Ключевые слова: цирроз печени, адаптивный иммунитет, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, иммуноглобулины, субпопуляции Т-лимфоцитов.

FEATURES OF THE IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS OF THE OF VARIOUS ETIOLOGIES

Ivanova A.L.¹, Karzakova L.M.¹, Odintsova A.V.¹, Kudryashov S.I.¹

¹FGBOU VO «Chuvash State University named after I.N. Ulyanov Ministry of Education and Higher Science of Russia», Cheboksary, e-mail: luizak58@mail.ru

Liver cirrhosis (LC) is one of the acute health problems due to its high prevalence worldwide, the development of various complications and a significant decrease in the quality of life of patients. The aim of the study was to study the immune status in patients with LC of various etiologies. 112 patients with LC who received inpatient treatment in the hepatological department were examined. The cohort of patients with LC was divided into 4 groups depending on the etiological factors of LC: the first and second groups included patients with LC that developed in the outcome of hepatitis B (HBV⁺) and C (HCV⁺), respectively, the third group – patients with alcoholic LC, the fourth – patients with LC of mixed etiology (HCV⁺ + alcoholic liver disease). In addition to the generally accepted standard research methods, the patient examination program included immunological tests: identification of T- and B-lymphocytes, subpopulations of T-lymphocytes by the method of immunophenotyping of mononuclear blood cells using monoclonal antibodies, determination of IgM, IgG, IgA in blood serum, circulating immune complexes (CIC) by immunoturbidimetric method. Comparison of the immune status indicators of patients with LC and healthy individuals revealed hyperimmunoglobulinemia in patients with LC in all groups, in most groups – an increase in the content of CIC, an increase in the number of T helper cells, activated T cells and B lymphocytes. The analysis of immunological parameters using the analysis of variance according to the Kraskel–Wallis H-criterion revealed intergroup differences in IgG levels (H=10.58, p=0.0143), the content of T-lymphocytes (H=9.23, p=0.0263), T-helper/inducers (H=9.23, p=0.0263), the IgA level (H=7.96, p=0.03913), the value of the immunoregulatory index (H=7.89, p=0.0483).

Keywords: liver cirrhosis, adaptive immunity, cellular immunity, humoral immunity, immunoglobulins, subpopulations of T-lymphocytes.

Цирроз печени (ЦП) является одной из острых проблем здравоохранения в связи с большой распространенностью во всем мире, развитием различных осложнений и значительным снижением качества жизни больных [1]. К числу наиболее часто встречающихся осложнений при ЦП относятся инфекции (пневмония, инфекции мочевыводящих путей, инфицированный асцит, спонтанный бактериальный перитонит) [2], наблюдающиеся у 47% госпитализированных пациентов [3] и являющиеся триггером декомпенсации ЦП [4]. Анализ литературных источников свидетельствует о том, что в настоящее время много внимания уделяется изучению при ЦП факторов риска, патогенетических механизмов инфекционных осложнений, в том числе роли иммунологических расстройств в развитии осложнений ЦП [5, 6]. Однако имеющиеся на сегодня данные литературы не дают полного представления о характерных изменениях иммунного статуса у больных ЦП, а также об особенностях иммунного статуса у пациентов с ЦП различной этиологии.

Цель исследования – изучение иммунного статуса у пациентов с ЦП различного происхождения.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное когортное исследование. В группу исследования включали пациентов с ЦП, которые получали стационарное лечение в гепатологическом отделении БУ «Городская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Чувашии. Критериями включения служили: возраст старше 18 лет, больные ЦП и асцитом. Критерии исключения – первичный билиарный цирроз, ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени, криптогенный ЦП, аутоиммунный ЦП, ЦП в исходе микст-вирусной инфекции, тяжелая дисфункция сердечно-сосудистой системы, туберкулез, психические заболевания, онкологические заболевания (включая гепатоцеллюлярную карциному), отсутствие информированного согласия и отказ от исследования. С учетом критериев включения и исключения в исследуемую когорту были включены пациенты с ЦП вирусной (гепатит В – HBV, гепатит С – HCV, гепатит D – HDV) и алкогольной этиологии. Критериями установления вирусных гепатитов являлись: для гепатита В – обнаружение HBs-антигена и ДНК HBV, гепатита С – РНК HCV, гепатита D – РНК HDV. Алкогольная этиология ЦП определялась на основании установления злоупотребления пациентами алкоголя (регулярный прием 40 г и более в день в пересчете на чистый алкоголь мужчинами и 20 г – женщинами), при этом для подтверждения употребления алкоголя использовали опросники «CAGE» и «AUDIT» [7, 8]. Кроме того, при установлении алкогольной этиологии ЦП учитывали клинико-лабораторные «стигматы» алкоголизма: тремор рук, яркие сосудистые звездочки, отечность носа и губ, преобладание повышения в сыворотке крови уровня аспаратаминотрансферазы (AsAt) над повышением уровня

аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 2 раза, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), макроцитоз эритроцитов, повышение сывороточного уровня IgA [7]. Диагноз ЦП устанавливали с учетом биохимических изменений в сыворотке крови, результатов ультразвукового и эластографического исследований печени, при необходимости проводили биопсию печени и морфологическое исследование биоптата. Помимо общепринятых стандартных методов исследования, программа обследования пациентов включала иммунологические тесты: идентификацию с помощью проточного лазерного цитометра Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторных и активированных субпопуляций Т-лимфоцитов методом иммунофенотипирования мононуклеарных клеток периферической крови с помощью моноклональных антител, меченных двумя или тремя различными флюоресцирующими метками (реагенты производства «Beckman Coulter», США). При этом руководствовались методикой, предлагаемой производителем реактивов. В сыворотке крови определяли концентрации иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA иммунотурбидиметрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора DxС 700 AU («Beckman Coulter», США), содержание в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) иммунотурбидиметрическим методом с использованием тест-наборов реагентов «ЦИК – Хема» (ООО «Хема», Москва) на биохимическом анализаторе ILab 650 (Япония, Италия). С целью получения информации о содержании в крови аутоантител исследуемых больных определяли ревматоидный фактор иммунотурбидиметрическим методом (реагенты «Beckman Coulter», США) и антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) методом иммуноферментного анализа (реагенты «ДС-ИФА-Тироид-анти-ТПО», НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). Забор крови для выполнения иммунологических исследований проводили из локтевой вены на первый – второй дни госпитализации больных. Показатели иммунного статуса больных ЦП сравнивали с таковыми у здоровых лиц. Когорта больных ЦП была разделена на 4 группы в зависимости от этиологических факторов заболевания: первая и вторая группы включали пациентов с ЦП, развившимся в исходе гепатитов В и С соответственно, третья группа – пациентов с алкогольным ЦП, четвертая – пациентов с ЦП смешанной этиологии (гепатит С + алкогольная болезнь печени). Ввиду того что HDV проявляет себя как сателлит HBV и встречается лишь у больных гепатитом В и в отобранной когорте больных гепатит D был обнаружен лишь у двух больных, больные ЦП (HDV⁺) были исключены из когорты исследования. Группы пациентов с ЦП смешанной этиологии (гепатит В + алкогольная болезнь печени), с ЦП вследствие микст-инфекции (гепатит В + гепатит С) были малочисленны по составу и были также исключены из исследования. Статистическая обработка результатов была проведена с использованием программы Statistica версии 10 (США). Перед проведением статистического анализа

определяли характер распределения полученных в ходе исследования значений показателей, с этой целью применяли метод Колмогорова–Смирнова. В связи с тем, что совокупности значений подавляющего большинства изучаемых показателей демонстрировали неправильный характер распределения, для проведения статистического анализа были выбраны непараметрические методы. При этом данные представляли в виде Me (P₂₅ – P₇₅), где Me – медиана, P₂₅ – P₇₅ – межквартильный интервал частностей показателя. Отличия значений показателей относительно группы здоровых лиц оценивали по U-критерию Манна–Уитни (p_{m-w}). Межгрупповые различия у больных ЦП оценивали с помощью теста Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis H-test). В случае выявления различий между группами пациентов осуществляли апостериорные сравнения значений показателей, применяя U-критерий Манна–Уитни. Дихотомические показатели сравнивали друг с другом с помощью χ^2 -критерия.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследуемая когорта больных включала 112 человек: 26 пациентов с ЦП вирусной (HBV⁺) этиологии, 28 пациентов вирусной (HCV⁺) этиологии, 30 – алкогольной этиологии и 28 – смешанной вирусной (HCV⁺) и алкогольной этиологии (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографические показатели у больных ЦП

Этиологический фактор ЦП	Больные	Возраст, годы	Муж	Жен	Баллы по Чайлд-Пью	Степень ¹
	n	Me (P ₂₅ –P ₇₅)	n	n	Me (P ₂₅ –P ₇₅)	Me (P ₂₅ –P ₇₅)
Вирусная HBV ⁺ -инфекция	26	61 (57–65)	19	7***	11 (9–11)	2 (2–3)
Вирусная HCV ⁺ -инфекция	28	58 (50–64)	13	15	10 (9–11)	2 (2–3)
Алкогольная болезнь печени	30	54 (44–59)	19	11*	10 (9–11)	2 (2–3)
HCV ⁺ -инфекция + алкогольная болезнь печени	28	48 (44–54)	20	8***	9 (9–11)	2 (2–2)
Итого	112	56 (46–62)	71	41***	10 (9–11)	2 (2–3)

Примечания: Степень¹ – степень варикозного расширения вен пищевода, n – число больных, звездочками отмечена степень статистических различий по гендерному составу (* – $\chi^2 < 0,05$, *** – $\chi^2 < 0,001$), Муж. – мужчины, Жен. – женщины.

Анализ демографических показателей с использованием теста Краскела–Уоллиса выявил в 4 исследуемых группах больных статистически достоверные межгрупповые различия по возрасту (H=16,8, p=0,0008). При этом обнаруживались различия между значениями данного показателя в группах больных ЦП (HBV⁺) и алкогольным ЦП (p_{m-w} < 0,001), ЦП (HBV⁺) и ЦП смешанной этиологии (HCV⁺ + алкогольная болезнь печени) (p_{m-w}

<0,001), ЦП (HCV⁺) и ЦП смешанной этиологии (HCV⁺ + алкогольная болезнь печени) (p_{m-w} <0,01). Во всех группах, кроме группы пациентов с ЦП (HCV⁺), выявлялись различия в гендерном составе. Значения степени варикозного расширения вен в группах больных не различались. Не было выявлено различий и в степени поражения печени, оцененной по шкале Чайлда-Пью.

Сравнение показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у больных ЦП и здоровых лиц показало, что у больных ЦП вирусного происхождения (как при гепатите В, так и гепатите С) увеличено числа В-лимфоцитов, повышены уровни иммуноглобулинов основных трех классов (IgG, IgA, IgM), а также ревматоидного фактора (аутоантитела к собственным IgG) (табл. 2). Кроме того, было повышено содержание ЦИК в сыворотке крови. Медианы уровня анти-ТПО были увеличены у больных обеих групп, но статистически значимым было увеличение данного показателя лишь в группе пациентов с ЦП (HCV⁺). Анализ показателей клеточного звена адаптивного иммунитета свидетельствовал об увеличении в группе пациентов с ЦП вирусного происхождения числа активированных Т-клеток, несущих такие маркеры активации, как HLA-DR (антиген системы гистосовместимости человека) и CD25 (рецептор к цитокину – интерлейкину-2), а также числа активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR. Наряду с этим было выявлено снижение показателей содержания регуляторных клеток, так называемых Трег-клеток, выполняющих супрессорную роль, сдерживающих активность эффекторных клеток в иммунном ответе и оказывающих противовоспалительное действие [9]. Кроме общих изменений, характерных для обеих групп ЦП вирусной этиологии, обнаруживались иммунологические изменения, характерные лишь для одной отдельно взятой группы. Так, для группы пациентов с ЦП (HCV⁺) было характерно повышение уровня анти-ТПО. При ЦП (HBV⁺) был обнаружен дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, что проявлялось повышением иммунорегуляторного индекса (CD3⁺CD4⁺ CD45⁺/CD3⁺CD8⁺ CD45⁺) за счет увеличения числа Т-хелперов/индукторов.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у больных ЦП вирусной этиологии

Показатель	Здоровые n=30	ЦП (HBV ⁺) n=26	ЦП (HCV ⁺) n=28	p ₂₋₃ <	p ₂₋₄ <
1	2	3	4	5	6
	Me (P ₂₅ –P ₇₅)	Me (P ₂₅ –P ₇₅)	Me (P ₂₅ –P ₇₅)		
Показатели Т-клеточного звена иммунитета					
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), %	71 (62–77)	70 (60–81)	64(60–72)	NS	NS
Т-хелперы/индукторы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺), %	41 (32–47)	47 (35–58)	42 (35–48)	0,001	NS

Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), %	22 (15–27)	20 (14–26)	22 (19–24)	NS	NS
Незрелые Т-лимфоциты (CD4 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), %	0,6 (0,4–0,9)	0,6 (0,5–0,7)	0,5 (0,3–1,0)	NS	NS
Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺	1,8 (1,4–2,1)	2,4 (1,8–3,4)	2,0 (1,4–2,1)	0,001	NS
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), %	6 (5–8)	8,6 (5,6–9,6)	6,4 (5,8–10)	0,01	0,001
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), %	8,2 (3–9,2)	9 (5,5–14)	8,8 (5,3–13)	0,001	0,001
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR (CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺) (% от CD3), %	2 (2–3)	5 (3–7)	6 (5–12)	0,001	0,001
Регуляторные Т-клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg} CD45 ⁺) (% от всех Т-хелперов), %	6 (5–8)	4 (4–6)	4 (3–5)	0,05	0,001
Показатели В-клеточного (гуморального) звена иммунитета					
В-лимфоциты (CD20 ⁺ CD3 ⁻), %	15 (8–19)	19 (14–22)	17 (15–21)	0,01	0,01
IgG, мг/дл	1160 (1020–1300)	1764 (1448–1985)	1645 (1249–2015)	0,01	0,001
IgA, мг/дл	176 (130–210)	351 (127–881)	266 (152–426)	0,001	0,01
IgM, мг/дл	114 (92–136)	174 (96–180)	174 (108–213)	0,05	0,001
ЦИК, усл. ед.	38 (22–42)	37 (26–78)	51 (32–84)	0,01	0,001
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	8,4 (6,0–0,6)	33 (13–114)	24 (3,3–40)	0,001	0,001
Анти-ТПО, МЕ/мл	14,3 (9–18)	17,3 (10–21,4)	18,5 (10–28,7)	NS	0,001

Примечания: усл. ед. – условная единица, МЕ – международная единица.

У больных ЦП алкогольной этиологии, в отличие от такового при вирусном происхождении, не наблюдалось уменьшения числа Тreg-клеток, не увеличивалось содержание В-лимфоцитов, ЦИК, но было уменьшено число клеток цитотоксической субпопуляции (табл. 3). При этом, как и при вирусных ЦП, оказались повышенными уровни иммуноглобулинов всех трех основных классов, ревматоидного фактора, содержание Т-хелперных и активированных клеток, иммунорегуляторный индекс. Как и при ЦП HCV-этиологии, при алкогольном ЦП было повышено содержание анти-ТПО.

Характер изменений иммунологических показателей у больных ЦП смешанной этиологии (HCV⁺ + алкогольная болезнь печени) в целом повторял таковые при других ЦП, но

проявлялись и отличительные черты, в частности увеличение числа Т-лимфоцитов, чего не наблюдалось ни при одной ЦП другой этиологии.

Таблица 3

Показатели иммунного статуса у больных ЦП алкогольной и смешанной этиологии

Показатель	Здоровые n=30	Алкогольный ЦП n=30	ЦП (HCV ⁺ + алкогольная болезнь печени) n=28	p ₂₋₃ <	p ₂₋₄ <
1	2	3	4	5	6
	Me (P ₂₅ –P ₇₅)	Me (P ₂₅ –P ₇₅)	Me (P ₂₅ –P ₇₅)		
Показатели Т-клеточного звена иммунитета					
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), %	71 (62–77)	68 (53–78)	78 (69–86)	NS	0,001
Т-хелперы/индукторы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺), %	41 (32–47)	49 (36–55)	59 (48–67)	0,01	0,001
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), %	22 (15–27)	16 (12–20)	16 (12–19)	0,01	0,01
Незрелые Т-лимфоциты (CD4 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), %	0,6 (0,4–0,9)	0,6 (0,5–0,8)	0,6 (0,5–1)	NS	NS
Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺	1,8 (1,4–2,1)	3,1 (2,3–3,5)	3,5 (2,5–4,4)	0,001	0,001
Активированные Т- лимфоциты(CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ CD45 ⁺), %	6 (5–8)	10 (6–14)	8 (6–11)	0,01	0,01
Активированные Т- лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), %	8,2 (3–9,2)	11(5–18)	11 (8–14)	0,01	0,001
Активированные цитотоксические Т- лимфоциты, экспрессирующие HLA- DR (CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺) (% от CD3), %	2 (2–3)	5(1–9)	2 (1–3)	0,01	NS
Регуляторные Т-клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg} CD45 ⁺) (% от всех Т-хелперов), %	6 (5–8)	5 (4–7)	3 (1–4)	NS	0,001
Показатели В-клеточного (гуморального) звена иммунитета					
В-лимфоциты (CD20 ⁺ CD3 ⁻), %	15 (8–19)	16 (12–20)	16 (14–21)	NS	0,05
IgG, мг/дл	1160 (1020–1300)	1635 (1150–2555)	2416 (1702–3120)	0,01	0,001
IgA, мг/дл	176 (130–210)	633(163–1100)	386 (151–544)	0,001	0,05
IgM, мг/дл	114 (92–136)	205 (110–290)	259 (104–302)	0,001	0,001
ЦИК, усл. ед.	38 (22–42)	42 (14–55)	58 (28–82)	NS	0,001

Ревматоидный фактор, МЕ/мл	8,4 (6–10,6)	11,9 (7–20,3)	22 (9–32)	0,01	0,001
Анти-ТПО, МЕ/мл	14,3 (9–18)	46(36–56)	16,2 (5–22)	0,001	NS

Примечания: усл. ед. – условная единица, МЕ – международная единица.

С целью уточнения обнаруженных иммунологических различий между группами пациентов с ЦП различной этиологии был проведен дисперсионный анализ по Н-критерию Краскела–Уоллиса, выявивший статистически значимые различия по следующим показателям: уровню IgG (H=10,58, p=0,0143), содержанию Т-лимфоцитов (H=9,23, p=0,0263), Т-хелперов/индукторов (H=9,23, p=0,0263), уровню IgA (H=7,96, p=0,03913), значению иммунорегуляторного индекса (H=7,89, p=0,0483) (табл. 4). При этом у пациентов с ЦП смешанной этиологии (HCV⁺ + алкогольная болезнь печени) выявлялось наибольшее число различий в иммунологических показателях относительно остальных групп. Так, у больных данной группы число Т-лимфоцитов, Т-хелперных клеток и уровень IgG превышали аналогичные показатели больных ЦП (HCV⁺). К тому же число Т-хелперных клеток, иммунорегуляторный индекс и уровень IgG были выше значений группы пациентов с алкогольным ЦП. Обнаруживались существенные различия в показателях иммунного статуса между группами пациентов с ЦП (HCV⁺) и алкогольным циррозом. В частности, у последних оказались выше значения иммунорегуляторного индекса и уровня IgA. Обобщая полученные данные, можно заключить, что для больных ЦП смешанного генеза характерен более высокий уровень активации иммунного ответа – как клеточного, так и гуморального звена.

Таблица 4

Показатели иммунного статуса при различных этиологических формах ЦП

	ЦП (HBV ⁺) n=26	ЦП (HCV ⁺) n=28	Алкогольный ЦП n=30	ЦП (HCV ⁺ + алкогольная болезнь печени) n=28	p _{m-w}
1	2	3	4	5	6
	Me (P ₂₅ –P ₇₅)				
Показатели Т-клеточного звена иммунитета					
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), %	70 (60–81)	64 (60–72)	68 (53–78)	78 (69–86)	^{3,5} =0,03
Т-хелперы/индукторы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺), %	47 (35–58)	42 (35–48)	49 (36–55)	59 (48–67)	^{3,5} =0,01 ^{4,5} =0,04
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), %	20 (14–26)	22 (19–24)	16 (12–20)	16 (12–19)	NS
Незрелые Т-лимфоциты (CD4 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), %	0,6 (0,5–0,7)	0,5 (0,3–1,0)	0,6 (0,5–0,8)	0,6 (0,5–1)	NS

Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺	2,4 (1,8–3,4)	2,0 (1,4–2,1)	3,1 (2,3–3,5)	3,5 (2,5–4,4)	^{3,4} =0,01 ^{4,5} =0,04
Активированные Т- лимфоциты(CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), %	8,6 (3,6–3,6)	6,4(4,9–8,7)	10 (6–14)	8 (6–11)	NS
Активированные Т- лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), %	9 (5,5–14)	8,8 (5,3–13)	11 (5–18)	11 (8–14)	NS
Активированные цитотоксические Т- лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR (CD8 ⁺ HLA- DR ⁺ CD45 ⁺) (% от CD3), %	5 (3–7)	6 (5–12)	5 (1–9)	2 (1–3)	NS
Регуляторные Т- клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg} CD45 ⁺) (% от всех Т-хелперов), %	4 (4–6)	4 (3–5)	5 (4–7)	3 (1–4)	NS
Показатели В-клеточного (гуморального) звена иммунитета					
В-лимфоциты (CD20 ⁺ CD3 ⁻), %	19 (14 – 22)	17 (15–21)	16 (12–20)	16 (14–21)	NS
IgG, мг/дл	1764 (1448–1985)	1645 (1249–2015)	1635 (1150–2555)	2416 (1702–3120)	^{2,5} =0,01 ^{3,5} =0,01 ^{4,5} =0,01
IgA, мг/дл	351 (127– 881)	266 (152–426)	633(163–1100)	386 (151– 544)	^{3,4} =0,001
IgM, мг/дл	174 (96–180)	174 (108–213)	205 (110–290)	259 (104– 302)	NS
ЦИК, усл. ед.	37 (26–78)	51 (32–84)	42 (14–55)	58 (28–82)	NS
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	33 (13–114)	24 (3,3–40)	11,9 (7–20,3)	22 (9–32)	NS
Анти-ТПО, МЕ/мл	17,3 (10– 21,4)	18,5(10–28,7)	46(36–56)	16,2 (5–22)	NS

Примечания: усл. ед. – условная единица, МЕ – международная единица.

Итак, нами проведено изучение показателей иммунного статуса у пациентов с субкомпенсированным/декомпенсированным ЦП (значения медианы баллов по Чайлд-Пью колебались в группах больных от 9 до 11), осложненным асцитом, варикозным расширением вен пищевода (медиана степени варикозного расширения соответствовала второй степени во всех группах больных). Полученные данные свидетельствуют о том, что гуморальный и клеточный компоненты адаптивного иммунного ответа при ЦП независимо от этиологии заболевания находятся в активированном состоянии. Активация иммунного ответа,

выявленная у обследованных больных ЦП, видимо, поддерживает системный воспалительный процесс и связанный с ним прогрессирующий фиброгенез печени. В экспериментах на лабораторных животных продемонстрированы заметное увеличение количества активированных внутрипеченочных В-клеток при прогрессирующем фиброзировании печени и угнетение процесса фиброгенеза в условиях дефицита В-клеток [10]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было показано, что В-клетки при прогрессирующем ЦП более активно реагировали на стимуляцию бактериальными паттернами продукцией иммуноглобулинов [11]. Выявленное у обследованных больных ЦП повышение уровней IgG, IgA, IgM, а также ЦИК свидетельствует об активности воспалительного процесса при участии ЦИК и прогрессировании фиброгенеза печени. Обнаружение аутоантител (ревматоидный фактор, анти-ТПО) позволяет считать, что воспаление содержит аутоиммунный компонент.

В соответствии с данными литературы, повышение уровней иммуноглобулинов при прогрессирующем ЦП не зависит от этиологических факторов ЦП [12], что не подтверждается результатами нашего исследования. Мы обнаружили наивысший уровень IgG в группе больных со смешанным ЦП (HCV⁺ + алкогольная болезнь печени). Пациенты с алкогольным ЦП имели самый высокий уровень IgA, в то время как больные с ЦП в исходе HCV⁺-инфекции демонстрировали минимальные относительно других групп больных уровни IgG и IgA. Такая же закономерность в характере межгрупповых различий наблюдалась в показателях Т-клеточного звена иммунитета: максимальные значения числа Т-хелперных клеток и иммунорегуляторного индекса были характерны для группы пациентов с ЦП смешанного генеза, а минимальные – для группы больных ЦП (HCV⁺).

Выводы

1. Выявлены существенные различия в показателях клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунитета у пациентов с ЦП в зависимости от причинного фактора заболевания.

2. ЦП смешанного генеза (HCV⁺ + алкогольная болезнь печени) ассоциирован с более выраженными гипериммуноглобулинемией IgG и дисбалансом субпопуляций Т-лимфоцитов за счет увеличения числа Т-хелперов.

3. У больных ЦП (HCV⁺) число Т-хелперных клеток и иммунорегуляторный индекс не отличались от показателей здоровых лиц, а повышение уровней IgG и IgA было минимальным по сравнению с остальными группами больных.

Список литературы

1. Kim M.Y., Suk K.T., Baik S.K. et al. Hepatic vein arrival time as assessed by contrast-enhanced ultrasonography is useful for the assessment of portal hypertension in compensated cirrhosis. *Hepatology*. 2012. vol. 56. P. 1053–1062. DOI: 10.1002/hep.25752.
2. Fernandez J., Piano S., Bartoletti M., Wey E.Q. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: the MDRO challenge. *J. Hepatol*. 2021. vol. no. 75. Suppl 1. P. S101–S117. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.010.
3. Caly W.R., Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J. Hepatol*. 1993. vol. 18. P. 353–358.
4. Atteberry P., Biederman B., Jesudian A. et al. Mortality, sepsis, and organ failure in hospitalized patients with cirrhosis vary by type of infection. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2021. vol. 36. no. 12. P. 3363-3370. DOI: 10.1111/jgh.15633.
5. Basho K., Zoldan K., Schultheiss M. et al. IL-2 contributes to cirrhosis-associated immune dysfunction by impairing follicular T helper cells in advanced cirrhosis. *J. Hepatol*, 2021. vol. 74. no. 3. P. 649-660. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.012.
6. Kronsten V.T., Woodhouse C.A., Zamalloa A. et al. Exaggerated inflammatory response to bacterial products in decompensated cirrhotic patients is orchestrated by interferons IL-6 and IL-8. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol*. 2022. vol. 322. no. 5. P. G489-G499. DOI: 10.1152/ajpgi.00012.2022.
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б. Сас Е.И., Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 174. № 2. С. 4–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-23.
8. Reinert D.F., Allen J.P. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2002. vol. 26. no. 2. P. 272-279.
9. Yang C., Huang X-R., Fung E. The Regulatory T-cell Transcription Factor Foxp3 Protects against Crescentic Glomerulonephritis. *Sci. Rep*. 2017. vol. 7. no. 1. P. 1481. DOI: 10.1038/s41598-017-01515-8.
10. Barrow F., Khan S., Fredrickson G. et al. Microbiota-driven activation of intrahepatic b cells aggravates NASH through innate and adaptive signaling. *Hepatology*. 2021. vol. 74. P. 704–722. DOI: 10.1002/hep.31755.
11. Doi H., Hayashi E., Arai J. et al. Enhanced B-cell differentiation driven by advanced cirrhosis resulting in hyperglobulinemia. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018. DOI: 10.1111/jgh.14123.
12. Doi H., Iyer T.K., Carpenter E. et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*. 2012. vol. 55. P. 709–719. DOI: 10.1002/hep.24689.

