

12. Torti C. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOCA-MASTER Cohort / C. Torti, G. Lapadula, S. Casari // BMC Infectious Diseases. – 2005. – Vol.5. – P. 58-68.
13. Walensky P. The survival benefits of AIDS treatment in the United States/ P. Walensky, D. Paltiel, E. Losina // The Journal of Infectious Diseases. – 2006.– 194(1). – P. 11-19.
14. Walensky P. When to start antiretroviral therapy in resource – limited settings / P. Walensky, L. Wolf, R. Wood // Annals of Internal Medicine. – 2009. – (1). – P. 157-166.

Резюме

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Мороз Л.В., Андросова О.С., Давидюк И.А.

У 75 больных СПИДом изучена связь между приемом высокоактивной антиретровирусной терапии и развитием гепатотоксичности. Гепатотоксичность различных степеней регистрировалась у всех больных, хотя выявлено, что у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС имело место более тяжелое течение (гепатотоксичность 3, 4 степеней регистрировалась в 6 раз чаще, чем у больных с моноинфекцией ВИЧ).

Ключевые слова: синдром приобретенного иммунодефицита человека, высокоактивная антиретровирусная терапия, гепатотоксичность.

Стаття надійшла 1.04.10

FUNCTIONAL CHANGES IN LIVER CONDITION AT PATIENTS WITH ACQUIRED HUMAN IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

Moroz L.V., Androsova O.S., Davyduk I.A.

The correlation between receiving highly active antiretroviral therapies and development hepatotoxicity were studied at 75 patients with AIDS. Different levels of hepatotoxicity were registered in all patients. But in patients with coinfection HIV/HCV were developed more severe hepatotoxicity than patients with mono-infection HIV (hepatotoxicity of 3, 4 levels were registered in 6 times more often, than at patients with HIV mono-infection).

Key words: Acquired Immunodeficiency Syndrome, highly active antiretroviral therapy, hepatotoxicity.

УДК 616.36.-002:612.397:612.017.1

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Н.О. Муренець, В.Ф. Орловський, М.В. Прокопчишук, О.В. Орловський
Сумський державний університет, Обласна клінічна лікарня, м. Суми

Робота виконана в рамках інститутської науково-дослідної роботи “Вивчення стану здоров’я дитячого та дорослого населення Сумської області в умовах впливу несприятливих соціальних, економічних та екологічних чинників” (шифр теми: № держреєстрації 0101V002098).

Обстежували 60 хворих НАЖХП. Не виявили різниці в клінічних проявах у пацієнтів з НАСП і НАСГ. Визначили наростання дисбалансу клітинної ланки імунітету у міру прогресування запального процесу в печінці і формування синдрому вторинної імунної недостатності у хворих НАСГ.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, показники клітинного імунітету.

В останні роки активно вивчається проблема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що пов'язано, по-перше, з широкою поширеністю даної патології в усьому світі, у тому числі і на Україні, по-друге, зі значним накопиченням фактичного матеріалу про патогенетичні механізми розвитку [3]. НАЖХП являє собою широкий спектр станів від неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і цирозу печінки. НАСП вважається доброякісним станом, у той час як НАСГ, більш серйозна форма НАЖХП, може прогресувати в 25% випадків до цирозу печінки і печінкової недостатності [2]. Отже, розуміння механізмів, які відповідальні за прогресування НАЖХП, є надзвичайно важливим.

Теорія «двох поштовхів», запропонована Day і James [8], залишається основною теорією, що пояснює патогенез НАЖХП. Тривале надмірне вживання калорійної їжі, ожиріння, особливо вісцеральне, інсулінорезистентність (ІР) викликають накопичення вільних жирних кислот (ВЖК) і тригліцеридів (ТГ) в печінці, тобто розвиток стеатозу печінки («перший поштовх»). ІР, яка відіграє основну роль у цьому процесі, і подальший гіперінсулінізм, можуть призводити до порушення захоплення, синтезу, руйнування і секреції в печінці ВЖК [1, 5]. В результаті цього в адіпоцитах підвищується активність гормон-чутливої ліпази, що призводить до підвищення рівня ліполізу ТГ і, отже, переміщенню ВЖК в печінку. ВЖК або

окисляються в мітохондріях з утворенням АТФ, або піддаються естерифікації з утворенням ТГ, які або акумулюються в печінці, або включаються до ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [5]. Прогресування від НАСП до НАСГ пов'язано з рядом інших факторів («другий поштовх»), таких як оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція, ліпотоксичність жирних кислот, активація імунної системи і продукція цитокінів. Серед цих факторів особливо важливим є імунна регуляція продукції цитокінів [11]. Chang M.D. вказав на те, що ключову роль в імунній регуляції процесів в печінці грають регуляторні Т-клітини (Tregs) [6]. Tregs - це група гетерогенних Т-клітин, які активно включаються в імунну відповідь при різних захворюваннях печінки. Так, наприклад, при вірусних гепатитах, гепатоцелюлярній карциномі, а також при НАСГ відзначено пригальмовування регуляторних Т-клітин, тоді як при аутоімунному гепатиті, біліарному цирозі печінки є неадекватна регуляція Tregs [9, 10, 12, 13]. Також, слід зазначити, що баланс між регуляторними (CD4 CD25, NKT) і ефекторними Т-клітинами (CD4, CD8) впливає на патогенез різних імунозалежних захворювань печінки, у тому числі і НАЖХП [6]. Тим не менше, в літературі недостатньо даних щодо змін клітинної ланки імунітету у пацієнтів на різних етапах НАЖХП [4, 6, 7, 11].

Мета дослідження було вивчення стану деяких показників клітинного імунітету (CD3, CD4, CD8, CD11b, CD54, CD16, CD23, HLA-DR) на різних етапах розвитку НАЖХП (НАСП та НАСГ).

Матеріали та методи дослідження. Обстежили 60 хворих у віці від 19 до 73 років (середній вік $50,4 \pm 1,71$ років) з НАЖХП. Наявність стеатозу печінки визначали за даними УЗД, а при підвищенні активності сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ) (не вище 3-х норм) діагностували НАСГ. Усі хворі не мали алкогольного анамнезу, маркерів гепатиту В і С, ознак аутоімунного і лікарського гепатитів. У обстежених визначали біохімічні параметри крові за стандартними методиками (білірубін, аланінамінотрансферазу (АЛТ), аспартатамінотрансферазу (АСТ), лужну фосфатазу (ЛФ), γ -глутамілтранспептидазу (ГГТП)), а також глюкозу крові натще.

У всіх пацієнтів визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), і тригліцеридів (ТГ). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) вираховували за формулою W. T. Friedewald, концентрацію холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення ТГ/2,22. Всім пацієнтам проводили вимірювання окружності талії і стегон і обчислювали індекс маси тіла (ІМТ). Відношення об'єму талії до об'єму стегон більше 0,80 у жінок і більше 0,94 у чоловіків, окружність талії більше 80 см у жінок і більше 94 см у чоловіків розцінювали як абдомінальне ожиріння (відповідно до рекомендацій International Diabetes Federation (IDF), 2005). Імунофенотипування мононуклеарів периферичної крові проводили непрямим імуофлюоресцентним методом з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) виробництва ТОВ «Сорбент», Росія. Пацієнти були згруповані таким чином: 1 групу склали 28 пацієнтів з НАСП, з них 13 чоловіків, 15 жінок, 2 групу - 32 пацієнта з НАСГ - 14 чоловіків, 18 жінок. Групу порівняння склали 20 здорових осіб - 10 чоловіків, 10 жінок, у яких не було жирової інфільтрації печінки. Хворі у зазначених групах були репрезентативні за віком та статтю. Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Ст'юдента, кореляційного аналізу за Пірсоном за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення клінічної картини захворювання показало, що 32 (53,3%) пацієнта практично не пред'являли скарг, 12 (20,0%) - пред'являли скарги на тяжкість у правому підбер'ї, у 19 (31,6%) пацієнтів спостерігалася гіркота в роті, дискомфорт після прийому жирної і смаженої їжі, 10 (16,6%) хворих відзначали підвищену стомлюваність і слабкість. За даними об'єктивного обстеження збільшення печінки виявлено у 44 (73,3%), селезінки - у 3 (5,0%) обстежених хворих. В цілому, клінічна симптоматика була неспецифічною, і яких-небудь істотних відмінностей між обстеженими пацієнтами 1 та 2 групи знайдено не було. Надлишкова маса тіла відзначалася у 55 (91%) пацієнтів (у 1 групі ІМТ = $(28,18 \pm 0,72)$ кг/м², у 2 групі ІМТ = $(30,26 \pm 0,53)$ кг/м²). Вісцеральне ожиріння відзначалося у 55 (91%) хворих на НАЖХП. При цьому серед пацієнтів 1 групи у 24 (85,7%), і у 30 (93,7%) серед хворих на НАСГ.

У таблиці 1 представлені біохімічні показники крові обстежених нами пацієнтів. ЗХС і ТГ були підвищені у всіх пацієнтів на НАЖХП в порівнянні з контрольною групою. У хворих 2-ої групи підвищення цих показників відзначали не тільки в порівнянні з контролем, але і в порівнянні з пацієнтами на НАСП. Оцінюючи ліпідний профіль, ми спостерігали підвищення ЛПНЩ і ЛПДНЩ, при зниженні показника ЛПВЩ у пацієнтів 1 і 2 групи. В результаті цього відзначали різке збільшення індексу атерогенності. Проте, достовірних відмінностей в ступені вираженості дисліпопротеїнемії між пацієнтами на НАСП і НАСГ не виявлено. Рівень трансаміназ був достовірно підвищений у пацієнтів 2-ої групи по відношенню до контролю. Загальний білірубін, ЛФ, ГГТП були

достовірно підвищені тільки серед пацієнтів на НАСГ. Встановлений достовірний прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і рівнями АЛТ ($r = 0,57$, $p < 0,001$), АСТ ($r = 0,41$, $p < 0,01$), а також з індексом атерогенності ($r = 0,46$, $p < 0,001$), рівнями ТГ ($r = 0,35$, $p < 0,01$) і ЗХС ($r = 0,48$, $p < 0,001$).

Таблиця 1

Біохімічні показники крові у пацієнтів з НАЖХП.

Показник	Контрольна група (n=20)	1 група (n=28)	2 група (n=32)
ЗХС, ммоль/л	4,3 ± 0,15	5,6 ± 0,25*	6,8 ± 0,23**
ТГ, ммоль/л	1,1 ± 0,08	1,7 ± 0,25*	6,8 ± 0,23**
ЛПВП, ммоль/л	1,7 ± 0,08	1,1 ± 0,07*	1,2 ± 0,07*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,6 ± 0,04	0,8 ± 0,09*	0,9 ± 0,11*
ЛПНЩ, ммоль/л	2,1 ± 0,17	3,8 ± 0,26*	4,7 ± 0,22*
Індекс атерогенності, ммоль/л	1,6 ± 0,14	4,9 ± 0,36*	5,7 ± 0,37**
АЛТ, Од/л	18,1 ± 1,33	23,5 ± 1,24	64,7 ± 2,59**
АСТ, Од/л	16,3 ± 1,02	25,6 ± 1,25	54,2 ± 4,37**
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,8 ± 0,65	14,2 ± 0,97	24,4 ± 5,28**
ЛФ, Од/л	127,0 ± 6,72	128,0 ± 6, 61	225,2 ± 9,72**
ГГТП, Од/л	19,6 ± 1,24	19,4 ± 1,16	102,4 ± 10,2**

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; 2. ** - $p < 0,05$ між групами хворих.

Під час імунологічного обстеження встановлено, що у більшості хворих на НАЖХП спостерігаються порушення клітинної ланки імунітету. У цих хворих виявили наявність Т-лімфопенії різного ступеня вираженості і дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який проявлявся в зменшенні кількості Т-хелперів/індукторів на тлі незначного зменшення Т-супресорів/кілерів (табл. 2). Так, у хворих на НАСП в порівнянні з контрольною групою відзначали зниження кількості циркулюючих у периферичній крові лімфоцитів з фенотипом CD3, CD4, CD8. При НАСГ зміни Т-лімфоцитів більш виражені і достовірно відрізнялися як від показників контрольної групи, так і хворих на НАСП. Також відзначали дисбаланс складу Т-лімфоцитів у зв'язку з більш суттєвим зниженням кількості CD4 при незначному зниженні кількості CD8. Цей дисбаланс призводив до змін показника імунорегуляторного індексу (CD4/CD8), який у хворих на НАЖХП знижувався по мірі наростання активності дифузних змін у печінці.

Таблиця 2

Експресія поверхневих диференціальних антигенів у хворих на НАЖХП

Показник	Контрольна група (n=20)	1 група (n=28)	2 група (n=32)
CD3, %	56,4 ± 1,16	46,8 ± 1,21*	38,6 ± 1,04**
CD4, %	40,3 ± 1,05	34,3 ± 0,5*	25,9 ± 0,91**
CD8, %	26,1 ± 0,77	24,2 ± 0,75*	22,5 ± 0,58**
CD4/CD8	1,6 ± 0,07	1,5 ± 0,06*	1,2 ± 0,07**
CD11b, %	22,2 ± 1,08	30,8 ± 2,44*	42,4 ± 3,67**
CD54, %	31,1 ± 3,22	44,8 ± 3,76*	51,2 ± 4,04**
CD16, %	19,4 ± 2,13	13,8 ± 1,36*	10,8 ± 1,06**
HLA-DR, %	22,3 ± 1,64	28,4 ± 2,54*	33,4 ± 2,85**
CD23, %	3,1 ± 0,34	5,6 ± 0,85*	7,4 ± 0,85**

Примітки: 1. * - $p < 0,001$ у порівнянні з контролем; 2. ** - $p < 0,001$ між групами хворих.

Досліджуючи молекули адгезії (CD11b, CD54) виявили їх підвищення як у пацієнтів I так і II групи. Слід відзначити, що експресія CD11b та CD54 була вірогідно вищою у пацієнтів на НАСГ, як у порівнянні з пацієнтами на НАСП так і з пацієнтами контрольної групи. Отже, експресія молекул адгезії зростала пропорційно зростанню активності запального процесу в печінці. Це підтверджується встановленими достовірними прямими кореляційними зв'язками між вмістом CD11b, CD54 і рівнями АЛТ ($r_1 = 0,58$, $r_2 = 0,54$, $p < 0,001$). Оцінюючи вміст натуральних кілерів із фенотипом CD16 виявили суттєве їх зниження у пацієнтів II групи, тоді як пацієнти на НАСП мали лише незначне зниження їх відносного вмісту. Дослідження рівнів експресії HLA-DR-молекул та CD23 в обстежених хворих показали підвищення їх рівня в обох групах у порівнянні із контролем. Найвищий рівень експресії HLA-DR-молекул та CD23 виявили у пацієнтів на НАСГ і він був вірогідно вищим не тільки за показники контрольної групи, а і за показники пацієнтів на НАСП. Встановили достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом HLA-DR-молекул, CD23 і рівнями АЛТ ($r_1 = 0,63$, $r_2 = 0,58$, $p < 0,001$).

Висновки

1. На основі проведеного дослідження не виявлено різниці в клінічних проявах НАСП і НАСГ.

2. Підвищення ІМТ і вісцеральне ожиріння виявлено у 91% пацієнтів на НАЖХП. Це супроводжується дисліпідемією і підвищенням індексу атерогенності з переважанням цих явищ у пацієнтів на НАСГ.
3. По мірі прогресування НАЖХП виявлена Т-лімфопенія різного ступеня вираженості, зниження кількості цитотоксичних клітин (CD16), а також дисбаланс субпопуляції Т-лімфоцитів у зв'язку з більш суттєвим зниженням кількості CD4 при незначному зниженні кількості CD8, який призводить до змін показника імунорегуляторного індексу (CD4/CD8).
4. Підвищення експресії молекул адгезії (CD11b, CD54), HLA-DR-молекул та рецепторів IgE - CD23 по мірі прогресування НАЖХП. Наростання дисбалансу клітинної ланки імунітету по мірі зростання запального процесу в печінці та формування синдрому вторинної імунної недостатності у цих хворих.

Література

1. Бабак О. Я. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита [Текст] / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградов // Укр. тер. журнал. - 2007. - №3. - С. 98-106.
2. Карнейро М. де Мур. Неалкогольный стеатогепатит [Текст] / М. де Мур. Карнейро // Клинические перспективы в гастроэнтерологии. - 2001. - №2. - С. 12-15.
3. Фадеенко Г. Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита [Текст] / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія.- 2005.- №3.- С. 89-95.
4. Фролов В. М. Ефективність вітчизняних препаратів рослинного походження артіхолу та імуніплюсу в медичній реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із синдромом підвищеної стомлюваності, та динаміка показників клітинної ланки імунітету [Текст] / В. М. Фролов, Л. В. Кузнецов, М. О. Пересадін // Укр. мед. часопис. - 2008. - №5 (67). - С. 119-124.
5. A high-fat diet and regulatory T cells influence susceptibility to endotoxin-induced liver injury [Text] / Xiong Ma, Jing Hua, Abdiazis R.[et al.] // Hepatology. - 2007. - Vol. 46. - №5. - P. 1519-1529.
6. Browning J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury [Text] / J.D. Browning, J. D. Horton // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol. 114 (2) - P.147-152.
7. Chang M. D. Regulatory T cells and the liver: a new piece of the puzzle [Text] / M. D. Chang // Hepatology. - 2005.- Vol. 41.-№4.- P. 700-702.
8. Cheng-Fu Xu. Association of the frequency of peripheral natural killer T cells with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / Xu Cheng-Fu // World Journal of Gastroenterology. - 2007. - Vol. 13(33). - P. 4504-4508.
9. Compromised lymphocytes infiltrate hepatocellular carcinoma: the role of T-regulatory cells [Text] / E. Unitt, S.M. Rushbrook, A. Marshal [et al.] // Hepatology. - 2005. - Vol. 41. - P. 722-730.
10. Day C. P. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? [Text] / O. James, C. P. Day // Gastroenterology. - 1998. - Vol.114. - P. 842-845.
11. Liver-targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis [Text] / R.Y. Lan, C. Cheng, Z.X. Lian [et al.] // Hepatology. - 2006. - Vol. 43. - P. 729-737.
12. Longhi M.S. Impairment of CD4(+) CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease [Text] / M.S. Longhi, Ma Y, D.P. Bogdanos [et al.] // Hepatology. - 2004. - Vol. 41. - P. 31-37.
13. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection [Text] // J.N. Stoop, R.G. van der Molen [et al.] // Hepatology. - 2005. - Vol. 41. - P. 771-778.

Реферати

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Муренец Н. А., Орловский В. Ф.,
Прокопишек М. В., Орловский А. В.

Обследовали 60 больных НАЖБП. Не выявили различия в клинических проявлениях у пациентов с НАСП и НАСГ. Определили нарастание дисбаланса клеточного звена иммунитета по мере прогрессирования воспалительного процесса в печени и формирование синдрома вторичной иммунной недостаточности у больных НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, показатели клеточного иммунитета.

Стаття надійшла 12.04.10

INDICES RELATED TO CELL IMMUNITY IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Murenets N. A., Orlovsky V. F., Prokopishek M. V.,
Orlovsky A. V.

60 patients with NAFLD were examined. No clinical differences were found between patients with steatosis and NASH. In case of progression of inflammatory process in the liver, it can be seen increased cell immunity imbalance, which generates the syndrome of secondary immune failure in patients with NASH.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, indices related to cell immunity.