

Особливості змін показників Т- та В-клітинного імунітету залежно від індексу маси тіла у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту

Мета роботи — вивчити особливості змін показників Т- та В-клітинного імунітету залежно від індексу маси тіла (ІМТ) у хворих з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у поєднанні з ожирінням (ОЖ) та патологією біліарного тракту (БТ).

Матеріали та методи. Обстежено 200 хворих з НАЖХП в поєднанні з ОЖ та патологією БТ, у яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки, в тому числі у 100 хворих — неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), у 100 — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ); з них у 70 — мінімальна активність процесу за рівнем аланінової трансамінази, у 30 — помірна активність. Залежно від ступеня збільшення ІМТ всі хворі з НАСП чи НАСГ в поєднанні з ОЖ були розподілені на три групи: 1 група — надмірна маса тіла; 2 група — ожиріння I ступеня; 3 група — ожиріння II ступеня. Контрольна група складалася з 30 практично здорових осіб. Показники Т- та В-клітинного імунітету вивчали за допомогою серологічних методів.

Результати та обговорення. Встановлено, що у хворих з НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ захворювання перебігає на фоні зміни показників Т- та В-клітинного імунітету (I–IV варіанти порушення імунного статусу у 98% хворих з НАСП та 99% пацієнтів з НАСГ). У хворих при клінічних формах НАСП і більш істотноше при НАСГ ця реакція в більшості випадків характеризувалася зростанням кількості циркулюючих у крові лімфоцитів, збільшенням об'єму В-лімфоцитів і Т-супресорів. Найбільш глибоке зниження імунного захисту спостерігалася у хворих з ОЖ I та особливо II ступеня.

Висновки. У хворих з коморбідним перебігом НАЖХП в поєднанні з ОЖ та супутньою патологією БТ спостерігалися значні зміни показників Т- та В-клітинного імунітету, які залежали від збільшення параметрів ІМТ і були більш істотними у хворих груп НАСГ.

Ключові слова:

Т-лімфоцити, В-лімфоцити, ожиріння, індекс маси тіла, неалкогольний стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит.

Сьогодні можна вважати встановленим той факт, що в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та її прогресуванні беруть участь імунні механізми [1]. Однак не зрозуміло, чи є наявні порушення в системі імунітету первинними або вторинними та чи розвиваються у відповідь на довготривале запалення.

У перебігу НАЖХП домінуюче значення має процес прогресування захворювання. Повторні, а в деяких випадках безперервні, загострення значною мірою зумовлені імунними порушеннями [2], тому однією з



**Ю.М. Степанов¹,
О.Ю. Філіппова²**

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро

² ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Філіппова Олександра Юрївна
к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої медицини № 2

49044, м. Дніпро,
вул. Вернадського, 9
Тел. (056) 756-95-29
E-mail: Filippova-dma@i.ua

Стаття надійшла до редакції
26 жовтня 2016 р.

актуальних проблем є вивчення причин і механізмів прогресування дифузних хронічних захворювань печінки з імунологічних позицій. Знання порушень імунологічної реактивності організму, які зумовлюють активність патологічного процесу, має діагностичну та прогностичну цінність. Також слід зазначити, що баланс між регуляторними (Т-хелперами CD4⁺) і ефекторними (Т-супресорами CD8⁺) клітинами впливає на патогенез різних імунозалежних захворювань печінки, у тому числі НАЖХП.

Загальновідомо, що наявність супутньої патології, зокрема ожиріння (ОЖ), та уражень інших органів і систем, окрім гепатобіліарної системи, у пацієнтів з НАЖХП розцінюється як модифікуючий чинник, що може посилювати порушення імунного гомеостазу [12]. Проте, незважаючи на існуючі дослідження, спрямовані на вивчення імунологічних порушень при неалкогольному стеатозі (НАСП) чи неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ), дані щодо вивчення особливостей імунопатогенезу коморбідної патології в доступній літературі досить суперечливі. Зважаючи на це, вважаємо доцільним проаналізувати показники Т- та В-клітинного імунітету у хворих на НАЖХП.

Мета роботи — вивчити особливості змін показників Т- та В-клітинного імунітету залежно від індексу маси тіла (ІМТ) у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП у поєднанні з ОЖ та патологією БТ.

Матеріали та методи

Обстежено 200 хворих з НАЖХП в поєднанні з ОЖ і патологією БТ, у котрих під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки, в тому числі у 100 хворих — неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), у 100 — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ): з них у 70 — мінімальна активність (м. а.) процесу за рівнем аланінової трансамінази, у 30 — помірна активність (п. а.). Усі пацієнти мали супутню патологію з боку біліарного тракту: хронічний некалькульозний холецистит, хронічний калькульозний холецистит, післяхолецистектомічний синдром. Серед хворих було 59 (29,5%) чоловіків та 141 (70,5%) жінка. Середній вік пацієнтів — (52,57 ± 0,79) року. Контрольна група складалася з 30 практично здорових осіб (ПЗО), порівнянних за віком (середній вік — (49,4 ± 2,52) року) і статтю (8 чоловіків — 26,7%, 22 жінки — 73,3%) з пацієнтами основних груп (p > 0,05).

Діагноз НАЖХП, ОЖ та патології БТ встановлено згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації 2009 р. (WGO Global Guideline

Obesity) [11], стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит», МКХ-10 [4, 5]. Хворі, залучені до дослідження, не зловживали алкоголем (споживання < 50 г етанолу/тижд для чоловіків, < 30 г етанолу/тижд для жінок протягом останнього року). В обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, автоімунних та спадкових захворювань печінки. Всім пацієнтам проводили поглиблене антропометричне обстеження: натще зважували, вимірювали зріст хворого, визначали об'єм талії (ОТ) і об'єм стегон (ОС). Для визначення характеру розподілу жиру в організмі використовується показник співвідношення ОТ до ОС (ОТ / ОС). Ожиріння вважали абдомінальним, якщо у жінок величина ОТ/ОС > 0,88, у чоловіків > 0,90 [11, 13]. ІМТ визначали за формулою Кетле. Залежно від ступеня збільшення ІМТ кожна з груп хворих з НАСП (n = 100) та НАСГ (n = 100) і супутнім ОЖ була розподілена на три підгрупи: з ІМТ 25–29,9 кг/м² — надмірна маса тіла (НМТ); з ІМТ 30–34,9 кг/м² — ОЖ I ступеня; з ІМТ 35–39,9 кг/м² — ОЖ II ступеня.

Показники Т- та В-клітинного імунітету вивчали за допомогою серологічних методів. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до кластерів: CD3⁺ (Т-лімфоцити) методом непрямой імунофлюоресценції [3] та CD19⁺ (В-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (Т-цитотоксичні лімфоцити) за допомогою лімфоцитотоксичного тесту (стандартний метод NIN США) [6, 7].

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA). Гіпотезу про нормальний закон розподілу кількісних даних перевіряли за критерієм Колмогорова—Смирнова. Кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього (M ± m). Для порівняння середніх показників у всіх підгрупах використовували критерій Стюдента з урахуванням гомо- або гетероскедастичності дисперсій (критерій Фішера) і однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA; для відносних показників — критерій Хі-квадрат Пірсона (χ²), у тому числі з поправкою Йейтса.

Результати та обговорення

Статистичний аналіз вивчених імунологічних показників у обстежених пацієнтів і здорових

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету та параметри В-клітин у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту (M ± m)

Показник	ПЗО, n = 30	НАСП-1, n = 100	НАСГ-2, n = 100	
			НАСГ м.а., n = 70	НАСГ п.а., n = 30
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,34 ± 0,25	5,31 ± 0,13	5,04 ± 0,16	4,96 ± 0,18
Лімфоцити,%	28,70 ± 0,89	28,42 ± 0,84	27,86 ± 1,03	24,70 ± 1,51**
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,673 ± 0,079	1,40 ± 0,050*	1,383 ± 0,063*	1,249 ± 0,085**
Т-лімфоцити CD3 ⁺ ,%	50,63 ± 0,85	41,37 ± 0,80**	40,49 ± 1,07**	36,53 ± 0,90****♦
Т-лімфоцити CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,819 ± 0,051	0,611 ± 0,035**	0,587 ± 0,036**	0,521 ± 0,040**
В-лімфоцити CD19 ⁺ ,%	14,27 ± 0,58	23,88 ± 0,72**	24,59 ± 0,96**	25,47 ± 1,53**
В-лімфоцити CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,254 ± 0,013	0,313 ± 0,015*	0,350 ± 0,021**	0,369 ± 0,023***
Т-хелпери CD4 ⁺ ,%	37,83 ± 0,55	28,11 ± 0,74**	26,56 ± 0,73**	24,93 ± 0,86**
Т-хелпери CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,564 ± 0,036	0,388 ± 0,017**	0,379 ± 0,021**	0,326 ± 0,030***
Т-супресори CD8 ⁺ ,%	18,07 ± 0,60	20,27 ± 0,62*	21,61 ± 1,00*	22,40 ± 1,37*
Т-супресори CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,320 ± 0,019	0,304 ± 0,017	0,316 ± 0,022	0,317 ± 0,027
T/B CD3 ⁺ /CD19 ⁺	2,69 ± 0,18	1,96 ± 0,09**	1,90 ± 0,12**	1,71 ± 0,16**
Tx/Tc CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,01 ± 0,08	1,54 ± 0,07**	1,43 ± 0,08**	1,31 ± 0,12**

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,001 порівняно з групою ПЗО; *p < 0,05; **p < 0,001 порівняно з групою НАСП; ♦p < 0,05 порівняно з групою хворих з НАСГ м.а.

людей показав, що НАЖХП у хворих перебігала на фоні суттєвих порушень імунного статусу (табл. 1). Ці порушення проявлялися зниженням вмісту в периферичній крові лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺) на тлі наростання Т-супресорів (CD8⁺) та В-лімфоцитів (CD19⁺).

Так, у хворих з НАСП та НАСГ м.а. відзначено зниження у 1,2 раза абсолютного числа лімфоцитів до $(1,40 \pm 0,050) \cdot 10^9/\text{л}$ і $(1,383 \pm 0,063) \times 10^9/\text{л}$ відповідно, проти $(1,673 \pm 0,079) \cdot 10^9/\text{л}$ у ПЗО (p < 0,05). Найменші значення абсолютної і відносної кількості лімфоцитів у крові фіксувалися у пацієнтів з НАСГ п.а. як відносно ПЗО (зменшення в 1,3 і 1,2 раза з p < 0,001 і p < 0,05), так і хворих з групи НАСП-1 (p < 0,05 для відносного показника).

Відносна кількість циркулюючих Т-лімфоцитів (CD3⁺) була вірогідно зниженою у хворих усіх груп спостереження порівняно з ПЗО (p < 0,001 при всіх порівняннях) з мінімальним зниженням в 1,2 раза в групах НАСП-1 і НАСГ м.а. та максимальним (в 1,4 раза) у пацієнтів групи НАСГ п.а. При міжгруповому порівнянні відносної кількості CD3⁺-клітин більш істотні зміни цього показника були також констатовані у хворих з НАСГ п.а., що протікав в поєднанні з ожирінням. Так, відносний вміст CD3⁺-лімфоцитів у пацієнтів цієї групи був на 10,8% нижче аналогічного показника в групі НАСГ м.а. (p < 0,05) та на 13,2% — у порівнянні з групою НАСП-1 (p < 0,001).

Абсолютна кількість Т-лімфоцитів у хворих з НАЖХП також була достовірно нижче в порівнянні із значеннями ПЗО з мінімальним зниженням у 1,3 раза в групі НАСП-1 та істотним зниженням (у 1,6 раза) у пацієнтів з групи НАСГ п.а. (p < 0,001 при всіх порівняннях).

При розгляді відносних параметрів В-клітин було зафіксовано значне активування цього показника в усіх групах спостереження порівняно з ПЗО ($(14,27 \pm 0,58) \%$), із збільшенням при НАСП ($(23,88 \pm 0,72) \%$) та НАСГ м.а. ($(24,59 \pm 0,96) \%$) у 1,7 раза та при НАСГ п.а. ($(25,47 \pm 1,53) \%$) — у 1,8 раза (p < 0,001 при всіх порівняннях). Абсолютні значення CD19⁺ також були збільшені відносно ПЗО у хворих при НАСП-1 у 1,2 раза (p < 0,05), при НАСГ м.а. — у 1,4 раза (p < 0,001) та при НАСГ п.а. — у 1,5 раза (p < 0,001). Абсолютні значення В-клітин були найвищими у пацієнтів з НАСГ п.а. ($(0,369 \pm 0,023) \cdot 10^9/\text{л}$) з вірогідною відмінністю від хворих з групи НАСП-1 та рівнем CD19⁺-клітин — $(0,313 \pm 0,015) \cdot 10^9/\text{л}$ (p < 0,05).

Надалі були проаналізовані індекси співвідношення Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів (CD3⁺/CD19⁺). Оскільки синтез антитіл є Т-залежним процесом, для належної оцінки В-клітинної ланки імунітету слід враховувати рівень CD3⁺ Т-лімфоцитів, що ще раз підтверджує доцільність комплексного підходу до інтерпретації імунограми у кожному окремому клінічному випадку і при розгляді міжгрупових параметрів. Відзначали дисбаланс складу Т-лімфоцитів у зв'язку з більш суттєвим зниженням кількості CD3⁺ при наявності значної активації кількості CD19⁺-клітин, що призводило до зниження індексу (CD3⁺/CD19⁺), особливо у хворих з НАСГ. Так, у хворих з груп НАСГ м.а. та НАСГ п.а. він був зменшений у 1,4 та 1,6 раза до $1,90 \pm 0,12$ та до $1,71 \pm 0,16$ відповідно, проти $2,69 \pm 0,018$ у групі ПЗО (p < 0,001).

Нами реєструвалося достовірне зниження відносної та абсолютної кількості CD4⁺-лімфоцитів

(Т-хелперів/індукторів) у всіх групах спостереження. В обстежених із групи НАСП-1 відносна кількість лімфоцитів із фенотипом CD4⁺ зменшувалася в середньому в 1,3 раза щодо ПЗО і дорівнювала (28,11 ± 0,74)%, в групі НАСГ м.а. — в 1,4 раза з груповим рівнем (26,56 ± 0,73)%, та при НАСГ п.а. — в 1,5 раза з груповим рівнем (24,93 ± 0,86)% (p < 0,001 при всіх порівняннях). При міжгруповому порівнянні відносної кількості CD4⁺-клітин більш виражені зсуви цього показника констатовані саме у хворих з НАСГ п.а. із зниженням на 12,8% щодо пацієнтів з групи НАСП-1 (p < 0,05). Абсолютне число лімфоцитів із фенотипом CD4⁺ у хворих з групи НАСП-1 та НАСГ м.а. було нижче відносно ПЗО в 1,5 раза, а у групі НАСГ п.а. — у 1,7 раза (p < 0,001 при всіх порівняннях). Міжгрупове порівняння абсолютних показників Т-хелперів також свідчить про більш істотне зниження цього параметра у пацієнтів з групи НАСГ п.а. в порівнянні з групою НАСП-1 (на 19,0%; p < 0,05).

Відносний вміст CD8⁺-лімфоцитів (Т-супресорів/кілерів) у пацієнтів усіх груп був достовірно підвищеним порівняно з ПЗО — в 1,1 раза в групі НАСП-1 та в 1,2 раза у хворих з груп НАСГ м.а. та НАСГ п.а. (p < 0,05 при всіх порівняннях). Таке підвищення CD8⁺ пов'язане насамперед з вірогідною активацією В-клітин у всіх групах спостереження.

Таким чином, слід відзначити дисбаланс складу Т-лімфоцитів у зв'язку з більш суттєвим зниженням кількості CD4⁺ при незначному зменшенні кількості CD8⁺, що призводить до зниження імунорегуляторного індексу (CD4⁺/CD8⁺), особливо у хворих на НАСГ. Так, у хворих з НАСП-1 він був зменшений до 1,54 ± 0,07, при НАСГ м.а. та НАСГ п.а. — до 1,43 ± 0,08 і 1,31 ± 0,12 відповідно, проти 2,01 ± 0,08 у ПЗО (p < 0,001 при всіх порівняннях).

Отримані дані порівняльної оцінки імунних параметрів у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ переконливо показали, що досліджувана коморбідна патологія протікала на фоні активації ефекторної ланки імунітету В-клітинного при суттєвому дефіциті Т-клітинного, його регуляторних субпопуляцій. Характер відхилень, які виявлялися, дозволяє вважати, що вони специфічні для цієї коморбідної патології, скоріше носять вторинний характер, обумовлений реакцією організму на фактори оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, метаболічних зсувів при НАЖХП.

За результатами кореляційного аналізу було підтверджено вказані вище тенденції про те, що різні клінічні форми НАЖХП, а саме НАСП та НАСГ, призводять до різного ступеня зниження

відносних рівнів Т-лімфоцитів ($r_s = -0,497$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,568$; $p < 0,001$), Т-хелперів ($r_s = -0,567$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,670$; $p < 0,001$), індексів Т/В ($r_s = -0,340$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,391$; $p < 0,001$) і Тх/Тс ($r_s = -0,363$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,398$; $p < 0,001$) та збільшення відносної кількості В-лімфоцитів ($r_s = 0,524$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,558$; $p < 0,001$) і Т-супресорів ($r_s = 0,131$; $p > 0,05$ і $r_s = 0,182$; $p < 0,05$) порівняно з ПЗО.

Останнім часом з'явилася велика кількість робіт [8–10], які демонструють здатність супутньої патології, зокрема ожиріння, впливати на перебіг НАЖХП і, таким чином, стимулювати каскад факторів «другого поштовху». У зв'язку з цим становить інтерес порівняльний аналіз показників клітинного імунітету і параметрів В-клітинного імунітету у хворих на НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ залежно від ІМТ (табл. 2). Як свідчать дані таблиці, імунологічні показники у хворих з груп НАСП-1 і НАСГ-2 перебували в тісному взаємозв'язку з параметрами ІМТ. Статистично достовірне зменшення в порівнянні з ПЗО об'єму циркулюючих у крові абсолютних показників лімфоцитів у хворих з груп НАСП-1 було найбільш вираженим при ІМТ 30–34,9 кг/м² та ІМТ 35–39,9 кг/м² і дорівнювало (1,393 ± 0,082) · 10⁹/л і (1,146 ± 0,065) · 10⁹/л зі зменшенням відносно ПЗО у 1,2 та 1,5 раза відповідно (p < 0,05 та p < 0,001). Найнижчі абсолютні значення лімфоцитів при міжгруповому порівнянні спостерігалися у пацієнтів з ІМТ 35–39,9 кг/м² зі зменшенням у 1,5 та 1,2 раза відповідно, відносно пацієнтів з ІМТ 25–29,9 кг/м² (p < 0,001) та ІМТ 30–34,9 кг/м² (p < 0,05). Відносний та абсолютний рівень Т-лімфоцитів CD3⁺ також було зменшено відносно ПЗО в усіх групах спостереження НАСП-1 в поєднанні з ОЖ I–II ступеня (p < 0,001). Міжгруповий аналіз абсолютних значень CD3⁺-лімфоцитів показав тісну залежність показників від ІМТ (за ANOVA pF < 0,001) з найменшими значеннями у хворих з ІМТ-3.1 ((0,456 ± 0,024) × 10⁹/л), зі зниженням у 1,7 та 1,3 раза відносно пацієнтів з ІМТ-1.1 ((0,797 ± 0,089) · 10⁹/л; p < 0,001) та ІМТ-2.1 ((0,585 ± 0,039) · 10⁹/л; p < 0,05). Одночасно з пригніченням Т-клітинної ланки імунітету в усіх групах спостереження НАСП-1 спостерігалася активація В-лімфоцитів CD19⁺ відносно ПЗО із збільшенням відносних показників у 1,5 раза при ІМТ-1.1 та майже вдвічі при ІМТ-3.1 (p < 0,001 при всіх порівняннях). Найвищі відносні рівні CD19⁺-лімфоцитів відзначались у хворих з ІМТ-3.1 ((27,65 ± 1,24)%), які були більшими у 1,3 і 1,2 раза щодо хворих з ІМТ-1.1 ((21,10 ± 1,20)%; p < 0,001) і ІМТ-2.1 ((23,08 ± 1,08)%; p < 0,05).

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників клітинного імунітету та параметрів В-клітин у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від ІМТ (M ± m)

Показник	ПЗО, n = 30	НАСП-1, n = 100					НАСГ-2, n = 100				
		ІМТ-1.1 (25—29,9 кг/м ²), n = 31	ІМТ-2.1 (30—34,9 кг/м ²), n = 38	ІМТ-3.1 (35—39,9 кг/м ²), n = 31	рF між групами	ІМТ-1.2 (25—29,9 кг/м ²), n = 40	ІМТ-2.2 (30—34,9 кг/м ²), n = 37	ІМТ-3.2 (35—39,9 кг/м ²), n = 23	рF між групами		
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,34 ± 0,25	5,35 ± 0,26	5,19 ± 0,20	5,41 ± 0,22	0,779	5,09 ± 0,26	4,87 ± 0,15	5,13 ± 0,22	0,681		
Лімфоцити, %	28,70 ± 0,89	33,29 ± 1,29*	27,66 ± 1,24 [#]	24,48 ± 1,51 ^{###}	< 0,001	28,25 ± 1,25	26,43 ± 1,38	25,35 ± 2,10	0,402		
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,673 ± 0,079	1,663 ± 0,089	1,393 ± 0,082 [#]	1,146 ± 0,065 ^{###}	< 0,001	1,435 ± 0,084*	1,288 ± 0,072 ^{**}	1,270 ± 0,121 ^{**}	0,339		
T-лімфоцити CD3 ⁺ , %	50,63 ± 0,85	45,84 ± 1,55*	40,74 ± 0,96 ^{**}	37,68 ± 1,37 ^{###}	< 0,001	43,33 ± 1,28 ^{**}	38,76 ± 1,05 ^{**#}	33,17 ± 1,42 ^{###}	< 0,001		
T-лімфоцити CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,819 ± 0,051	0,797 ± 0,089	0,585 ± 0,039 ^{**#}	0,456 ± 0,024 ^{###}	< 0,001	0,675 ± 0,056*	0,484 ± 0,026 ^{**#}	0,513 ± 0,049 ^{**#}	0,006		
V-лімфоцити CD19 ⁺ , %	14,27 ± 0,58	21,10 ± 1,20 ^{**}	23,08 ± 1,08 ^{**}	27,65 ± 1,24 ^{###}	0,001	22,83 ± 1,39 ^{**}	25,57 ± 1,23 ^{**}	27,22 ± 1,52 ^{**#}	0,093		
V-лімфоцити CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,254 ± 0,013	0,266 ± 0,023	0,311 ± 0,023*	0,362 ± 0,023 ^{**#}	0,032	0,306 ± 0,023*	0,334 ± 0,022 ^{**}	0,478 ± 0,035 ^{###}	< 0,001		
T-хелпери CD4 ⁺ , %	37,83 ± 0,55	32,65 ± 1,15 ^{**}	26,71 ± 1,00 ^{###}	25,29 ± 1,41 ^{###}	< 0,001	28,58 ± 0,88 ^{**}	25,43 ± 0,79 ^{**#}	22,74 ± 1,15 ^{###}	< 0,001		
T-хелпери CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,564 ± 0,036	0,487 ± 0,038	0,359 ± 0,022 ^{**#}	0,324 ± 0,024 ^{###}	< 0,001	0,424 ± 0,033*	0,303 ± 0,015 ^{**#}	0,355 ± 0,038 ^{**}	0,009		
T-супресори CD8 ⁺ , %	18,07 ± 0,60	18,23 ± 1,13	19,55 ± 0,94	23,19 ± 1,01 ^{###}	0,004	19,20 ± 1,08	22,00 ± 1,34*	26,22 ± 1,73 ^{###}	0,003		
T-супресори CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,320 ± 0,019	0,232 ± 0,018 ^{**}	0,303 ± 0,028 [#]	0,378 ± 0,036 ^{###}	0,003	0,265 ± 0,017*	0,287 ± 0,020	0,453 ± 0,051 ^{###}	< 0,001		
T/B (CD3 ⁺ /CD19 ⁺)	2,69 ± 0,18	2,46 ± 0,19	1,93 ± 0,11 ^{**#}	1,49 ± 0,12 ^{###}	< 0,001	2,24 ± 0,17	1,71 ± 0,13 ^{###}	1,36 ± 0,13 ^{###}	0,001		
Tx/Tc (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	2,01 ± 0,08	1,99 ± 0,14	1,48 ± 0,09 ^{**#}	1,15 ± 0,08 ^{###}	< 0,001	1,67 ± 0,11*	1,32 ± 0,09 ^{**#}	1,00 ± 0,10 ^{**#}	< 0,001		

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,001 порівняно з групою ПЗО; p < 0,05; [#]p < 0,001 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25—29,9; ^{*}p < 0,05; ^{**}p < 0,001 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30—34,9; рF — рівень значимості відмінностей показників між групами з різним ІМТ в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA.

Дисбаланс складу Т- та В-лімфоцитів призводив до суттєвого достовірного зниження імунологічного індексу Т/В ($CD3^+/CD19^+$) з максимально низькими параметрами у пацієнтів в групі з ІМТ-3.1 ($1,49 \pm 0,12$) зі зменшенням у 1,8 раза щодо ПЗО ($p < 0,001$), у 1,7 раза щодо пацієнтів з ІМТ-1.1 ($p < 0,001$) та у 1,3 раза проти хворих з ІМТ-2.1 ($p < 0,05$).

Відносні показники Т-хелперів ($CD4^+$) були вірогідно зниженими в усіх групах спостереження відносно ПЗО, в тому числі у 1,2 раза при ІМТ-1.1, у 1,4 раза — при ІМТ-2.1 та у 1,5 раза при ІМТ-3.1 ($p < 0,001$). Середні значення абсолютної і відносної кількості $CD4^+$ -лімфоцитів були найнижчими при ІМТ-2.1 та ІМТ-3.1 і достовірно відрізнялись від показників хворих з ІМТ-1.1 (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$).

Аналіз показників Т-супресорів ($CD8^+$) у хворих з НАСП показав протилежні тенденції — максимальні значення відносної кількості $CD8^+$ -лімфоцитів фіксувалися у хворих з ОЖ II ступеня ($23,19 \pm 1,01$ %), які перевищували у 1,3 раза показники ПЗО та хворих з ІМТ-1.1 ($p < 0,001$), у 1,2 раза — хворих з ІМТ-2.1 ($p < 0,05$).

Зниження імунорегуляторного індексу Тх/Тс ($CD4^+/CD8^+$) було більш характерним для хворих з НАСП і ОЖ I—II ступеня: при ІМТ-2.1 показник $1,48 \pm 0,09$ був зниженим у 1,4 раза відносно ПЗО ($2,01 \pm 0,08$; $p < 0,001$) та у 1,3 раза щодо ІМТ-1.1 ($1,99 \pm 0,14$; $p < 0,05$). Найнижчий показник Тх/Тс спостерігався у хворих з ІМТ-3.1 — $1,15 \pm 0,08$, зі зменшенням у 1,7 раза щодо ПЗО та хворих з ІМТ-1.1 ($p < 0,001$ при всіх порівняннях) та у 1,3 раза в порівнянні з пацієнтами з ІМТ-2.1 ($p < 0,05$).

Аналогічний характер змін, але з більш вираженими імунологічними зсувами, спостерігався при розгляді параметрів Т- та В-клітинного імунітету у хворих з груп НАСГ-2 у поєднанні з ОЖ і патологією БТ (табл. 2). Так, відносний рівень Т-лімфоцитів ($CD3^+$) досягав найменших значень при ІМТ 30–34,9 кг/м² та ІМТ 35–39,9 кг/м² по відношенню до ПЗО із зменшенням у 1,3 та 1,5 раза відповідно ($p < 0,001$). Найнижчий міжгруповий відносний рівень $CD3^+$ -лімфоцитів фіксувався при ІМТ-3.2 ($33,17 \pm 1,42$ %) із зниженням у 1,3 раза порівняно з ІМТ-1.2 ($43,33 \pm 1,28$ %; $p < 0,001$) та у 1,2 раза — проти ІМТ-2.2 ($38,76 \pm 1,05$ %; $p < 0,05$). Протилежні дані були характерними для відносного та абсолютного рівнів В-лімфоцитів ($CD19^+$). Так, абсолютний показник $CD19^+$ був найвищим при ІМТ-3.2 і дорівнював ($0,478 \pm 0,035$) $\cdot 10^9$ /л, що в 1,9 раза вище за рівень ($0,254 \pm 0,013$) $\cdot 10^9$ /л у ПЗО ($p < 0,001$), у 1,6 раза вище показника у хворих при ІМТ-1.2

($0,306 \pm 0,023$) $\cdot 10^9$ /л та у 1,4 раза вище щодо пацієнтів з ІМТ-2.2 ($0,334 \pm 0,022$) $\cdot 10^9$ /л з $p < 0,001$ при всіх порівняннях. Індекс Т/В ($CD3^+/CD19^+$) також був найнижчим у хворих з ІМТ-3.2 і дорівнював $1,36 \pm 0,13$ із зниженням удвічі щодо $2,69 \pm 0,18$ у ПЗО ($p < 0,001$), у 1,6 раза щодо $2,24 \pm 0,7$ при ІМТ-1.2 ($p < 0,001$) та у 1,3 раза при порівнянні з $1,71 \pm 0,13$ у пацієнтів з ІМТ-2.2 ($p < 0,05$).

Зниження абсолютного і відносного рівня Т-хелперів ($CD4^+$) у хворих з НАСГ також було статистично значущим порівняно з ПЗО (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Проте, більш істотні зміни відносного рівня $CD4^+$ -лімфоцитів відзначались у пацієнтів з ІМТ-3.2 ($22,74 \pm 1,15$ %) із зниженням у 1,7 раза відносно ПЗО, у 1,3 раза щодо пацієнтів з ІМТ-1.2 ($p < 0,001$) і в 1,1 раза щодо ІМТ-2.2 ($p < 0,05$). Протилежний напрямок змін мали відносні та абсолютні значення Т-супресорів ($CD8^+$). Так, відносні показники було збільшено при ІМТ-2.2 у 1,2 раза ($p < 0,05$) та при ІМТ-3.2 у 1,5 раза ($p < 0,001$) щодо ПЗО. Найбільший міжгруповий рівень $CD8^+$ спостерігався у пацієнтів з ІМТ-3.2 ($26,22 \pm 1,73$ %), який достовірно перевищував у 1,4 та 1,2 раза показники хворих з ІМТ-1.2 ($19,20 \pm 1,08$ %; $p < 0,001$) та ІМТ-2.2 ($22,0 \pm 1,34$ %; $p < 0,05$). Значення імунорегуляторного індексу Тх/Тс ($CD4^+/CD8^+$) також було найнижчим у хворих в групі з ІМТ-3.2 $1,00 \pm 0,10$: порівняно з ПЗО — у 2 рази ($p < 0,001$), відносно пацієнтів з ІМТ-1.2 і ІМТ-2.2 — у 1,7 ($p < 0,001$) і 1,3 раза ($p < 0,05$), відповідно.

Таким чином, проведені клініко-імунологічні порівняння дозволили виявити деякі особливості імунологічної реактивності у хворих з груп НАСП-1 та НАСГ-2 у поєднанні з ОЖ і патологією БТ, які мали виражену залежність від параметрів ІМТ. Так, було встановлено, що збільшення ІМТ супроводжується вираженішою реакцією з боку В-клітинного імунітету і більш глибокими порушеннями імунорегуляції з боку Т-клітинного імунітету. Отримані дані дозволяють припустити наявність взаємозв'язку між імунітетом та показниками ІМТ у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП та ОЖ на тлі патології БТ, що підтверджують результати кореляційного аналізу. Зокрема, у хворих з НАСП і НАСГ підвищення ІМТ призводило до зниження відносних рівнів Т-лімфоцитів ($r_s = -0,329$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,457$; $p < 0,001$), Т-хелперів ($r_s = -0,375$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,394$; $p < 0,001$), індексів Т/В ($r_s = -0,418$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,416$; $p < 0,001$) і Тх/Тс ($r_s = -0,476$; $p < 0,001$ і $r_s = -0,449$; $p < 0,001$) та збільшення відносної кількості В-лімфоцитів ($r_s = 0,368$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,239$;

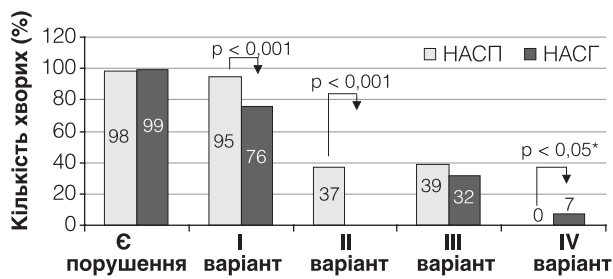


Рисунок. Частота різних варіантів порушень імунного статусу у хворих на НЖХП у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту (%)

Примітка. p — рівень значимості відмінностей показників між групами за критерієм χ^2 ; * з поправкою Йейтса.

$p < 0,05$) і Т-супресорів ($r_s = 0,365$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,345$; $p < 0,05$) відповідно.

Відомо, що оцінка імунологічної реактивності в клініці у кожного конкретного пацієнта ускладнена у зв'язку із значною варіабельністю імунологічних показників у нормі і тим більше при патології. Крім того, особливістю імунної системи, як будь-якої іншої живої системи, є нелінійність реагування на вплив, який змінюється за величиною: імунна відповідь може бути або підвищеною, або послабленою. Тому визначення середньостатистичних значень також не завжди буде коректним для оцінки біологічних параметрів, зокрема імунологічних. Усе це пояснює сучасні спроби пов'язати індивідуальний підхід до пацієнта з визначенням ступеня збалансованості імунологічних показників. Вважають, що кардинальною ознакою нормальної роботи імунної системи є співвідношення між клітинними популяціями — ефектор—помічник—супресор.

Тому нами було проведено подальшу оцінку імунного статусу в кожному конкретному випадку з урахуванням збалансованості ефекторних (В-клітин) і регуляторних (Т-хелперів і Т-супресорів) ланок імунітету. Це дозволило нам виявити в обстежених хворих з коморбідною патологією чотири варіанти порушень імунного статусу, які в кожному клінічному випадку виявлялися окремо або в поєднанні з іншими варіантами:

- I варіант характеризувався помірною Т-лімфопенією при збереженому балансі регуляторних Т-лімфоцитів;
- II варіант — активацією В-клітинної та/або Т-супресорної ланок імунітету;
- III варіант — дефіцитом В-клітин або регуляторних субпопуляцій Т-клітин;
- IV варіант — суттєвим дефіцитом В- та Т-клітинної ланок (Т-хелперів та Т-супресорів) за типом вторинного імунодефіциту.

Розподіл обстежених хворих за виділеними варіантами порушень імунного статусу представлено на рисунку.

Як показав аналіз представлених на рисунку даних, у 98% хворих з НАСП та 99% пацієнтів з НАСГ НАЖХП протікала на фоні суттєвих порушень імунного статусу (I–IV варіанти порушення імунного статусу), що у 95% хворих з НАСП та 76% з НАСГ характеризувалося помірною Т-лімфопенією ($p < 0,001$), у 37% при НАСП та 66% з НАСГ проявлялося активацією імунологічної реактивності ($p < 0,001$), а у 39% пацієнтів з НАСП та 32% з НАСГ — дефіцитом тієї чи іншої ланки імунітету ($p > 0,05$). Крім того, слід зазначити, що у 7% хворих з НАСГ спостерігався глибокий дефіцит за типом вторинної імунологічної недостатності ($p = 0,021$ за критерієм χ^2).

Висновки

Таким чином, проведений аналіз отриманих даних переконливо показав, що НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ протікає на фоні зміни показників Т- та В-клітинного імунітету (I–IV варіанти порушення імунного статусу у 98% хворих з НАСП та 99% пацієнтів з НАСГ). У хворих при клінічних формах НАСП і, істотноше, при НАСГ ця реакція в більшості випадків характеризувалася зростанням кількості циркулюючих у крові лімфоцитів, збільшенням об'єму В-лімфоцитів і Т-супресорів, що можна розцінювати як прояв неспецифічних стереотипних, резервних механізмів системного імунітету на дію будь-яких стресорних факторів, у тому числі на оксидативний стрес, ендогенну інтоксикацію та різноманітні метаболічні зсуви, які спостерігаються при коморбідному перебігу НАЖХП. У цієї категорії хворих відхилення імунітету є вторинними, в основному компенсаторного характеру. У хворих на НАЖХП в поєднанні з ОЖ і патологією БТ, у яких захворювання протікає на фоні збільшення ІМТ, відзначалося послаблення компенсаторної реакції імунітету. Найбільш глибоке зниження імунного захисту спостерігалось у хворих з ОЖ I та особливо II ступеня. Слід зазначити, що НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ в більшості обстежених протікає на фоні суттєвого зменшення об'єму циркулюючих у крові регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, тобто на фоні пригнічення імунорегуляції з боку Т-клітин.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей показників Т- та В-клітинного імунітету залежно від наявності різної патології з боку БТ у хворих з коморбідним перебігом ОЖ у поєднанні з НАСП чи НАСГ.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю.М. Степанов, О.Ю. Філіппова; збір та обробка матеріалу — О.Ю. Філіппова; написання тексту — О.Ю. Філіппова; редагування — Ю.М. Степанов.

Список літератури

1. Драпкина О.М., Попова И.Р. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени // Укр. мед. часопис.— 2013.— № 2.— С. 125—128.
2. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждение печени при хронических гепатитах В и С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2009.— Т. 19, № 6.— С. 4—10.
3. Иммунология. Методы исследований / Под ред. И. Лефковитса, Б. Пернуса.— М.: Мир, 1983.— С. 188—212.
4. Наказ МОЗ України від 06.08.2014 № 826 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит».
5. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальністю Гастроентерологія».
6. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин В.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых исследованиях: методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения // Иммунология.— 1992.— № 6.— С. 51—63.
7. Сочнер А.М., Бельченко И.Е., Бурштейн А.М. и др. Лимфоцитотоксический тест как метод идентификации субпопуляций Т-лимфоцитов моноклональными антителами // Лаб. дело.— 1989.— № 3.— С. 29—32.
8. Філіппова О.Ю. Надлишкова маса тіла і ожиріння як причина прогресування ендогенної інтоксикації у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки // Запорозький мед. журн.— 2016.— № 3 (96).— С. 63—66.
9. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications // Gastroenterology.— 2012.— Vol. 142.— P. 711—725.
10. Dietrich P., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 28 (4).— P. 637—653.
11. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Tooouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan // 2009.— 42 p.— <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf>
12. Sydorochuk A., Boychuk T., Sydorochuk R. et al. Immune and metabolic disorders in obese patients with hepatic steatosis and hypertension associate with PPAR-GAMMA2 PRO12ALA and ACE I/D genes' polymorphisms // Un. Eur. Gastroenterol. J.— 2015.— Vol. 3 (Supp. 1).— A. 59.
13. Tison G.H., Blaha M.J., Nasir K. et al. Relation of Anthropometric Obesity and Computed Tomography Measured Nonalcoholic Fatty Liver Disease (from the Multiethnic Study of Atherosclerosis) // Am. J. Cardiol.— 2015.— May 21.— Pii: S0002-9149(15)01336-3.

Ю.М. Степанов¹, А.Ю. Филиппова²

¹ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепр

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Особенности изменений показателей Т- и В-клеточного иммунитета в зависимости от индекса массы тела у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта

Цель работы — изучить особенности изменений показателей Т- и В-клеточного иммунитета в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ).

Материалы и методы. Обследованы 200 больных с НАЖБП в сочетании с ОЖ и патологией БТ, у которых во время сонографического или морфологического исследования биоптата печени были выявлены признаки стеатоза печени, в том числе у 100 больных — неалкогольный стеатоз печени (НАСП), у 100 — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ): из них у 70 — минимальная активность процесса по уровню аланиновой трансферазы, у 30 — умеренная активность. В зависимости от степени увеличения ИМТ все больные с НАСП или НАСГ в сочетании с ОЖ были распределены на три группы: 1 группа — избыточная масса тела; 2 группа — ожирение I степени; 3 группа — ожирение II степени. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых лиц. Показатели Т- и В-клеточного иммунитета изучали с помощью серологических методов.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных с НАЖБП в сочетании с ОЖ и патологией БТ заболевание протекает на фоне изменения показателей Т- и В-клеточного иммунитета (I–IV варианты нарушения иммунного статуса у 98% больных с НАСП и 99% пациентов с НАСГ). У больных при клинических формах НАСП и более существенно при НАСГ эта реакция в большинстве случаев характеризовалась увеличением количества циркулирующих в крови лимфоцитов, увеличением объема В-лимфоцитов и Т-супрессоров. Наиболее глубокое снижение иммунной защиты наблюдалось у больных с ОЖ I и особенно II степени.

Выводы. У больных с коморбидным течением НАЖБП в сочетании с ОЖ и сопутствующей патологией БТ наблюдались значительные изменения показателей Т- и В-клеточного иммунитета, которые зависели от увеличения параметров ИМТ и были более существенными у больных из групп НАСГ.

Ключевые слова: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, ожирение, индекс массы тела, неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит.

Yu.M. Stepanov¹, O.Yu. Filippova²¹SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipro²SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipro

The features of the changes of T- and B-cell immunity depending on the body mass index in the patients with the nonalcoholic fatty liver disease in combination with the obesity and the pathology of biliary tract

Objective – to study the features of the changes of the indices of T- and B-cell immunity depending on the body mass index of the patients with comorbid course of the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in combination with the obesity (OB) and pathology of biliary tract (BT).

Materials and methods. The study involved 200 patients with NAFLD in combination with OB and BT pathology, who revealed signs of hepatic steatosis at the time of sonographic and morphological study of liver biopsy: 100 patients with nonalcoholic hepatic steatosis (NAHS) and OB, and 100 subjects with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and OB, from them 70 patients with the minimal activity of the process in terms of alanine transaminase and 30 patients with the moderate activity. Depending on the degree of increase in the body mass index, the patients with NAHS and OB and NASH and OB were divided into three subgroups: the first subgroup included patients with overweight, the second subgroup included the patients with the first degree obesity and the third subgroup included the patients with the second degree obesity. The control group consisted of 30 practically healthy persons. The indicators of T- and B-cell immunity were studied by using the serological methods.

Results and discussion. It has been established that in the patients with NAFLD in combination with OB and BT pathology the disease runs against the background of the changes of T- and B-cell immunity (I–IV variants of the violation of the immune status in 98 % of patients with NAHS and 99 % with NASH). In patients with clinical forms of NAHS and more substantial with NASH, this reaction was mostly characterized by an increase in the number of blood circulating lymphocytes, and increased volume of B-lymphocytes and T-suppressors. The deepest decline of the immune protection was observed in the patients with OB of the I, and especially of II degree.

Conclusions. The patients with comorbid course of NAFLD in conjunction with OB and BT pathology were characterized by the observation of significant changes of T- and B-cell immunity which depended on the increase in the body mass index parameters and were more significant in the patients from NASH group.

Key words: T-lymphocytes, B-lymphocytes, obesity, body mass index, nonalcoholic hepatic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis.