

А.П. Кузьміна
О.О. Урясьєва

Дніпропетровська державна
медична академія

СПОНТАННА АКТИВНІСТЬ В-ЛІМФОЦИТІВ У ХВОРИХ НА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИЙ ВАСКУЛІТ З УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ

Ключові слова:

кріоглобулінемія, васкуліт,
активність В-лімфоцитів.

Резюме. У всіх хворих на кріоглобулінемічний васкуліт (КГВ) з ураженням печінки й мінімальним ступенем активності виявлено рівні спонтанної імуноглобулінсинтезуючої активності В-лімфоцитів, що перевищують норму. Це свідчить про можливість використання показника спонтанної імуноглобулінсинтезуючої активності В-лімфоцитів у діагностиці мінімальної активності патологічного процесу при цій хворобі. Також пацієнтам з КГВ навіть з мінімальною клінікою активності необхідно проходити комплексне клініко-імунологічне та інструментальне обстеження з метою виявлення патології печінки.

ВСТУП

Есенціальний кріоглобулінемічний васкуліт (КГВ) належить до III типу гіперчутливості, імунологічно характеризується наявністю імунних депозитів Ig/MRF, споживанням комплекменту на фоні вірусного навантаження, пов'язаного з гепатитом С (Ferri C. et al., 2004; Beuthien W. et al., 2005; Gentile I. et al., 2005). Змішана кріоглобулінемія виявляється майже у половини хворих на хронічний гепатит, при цьому тривалий час має безсимптомний характер (Sasoub P., 2006; Коваленко В.М. та співавт., 2008). Лише у частини (10–25%) пацієнтів виявляють ті чи інші клінічні прояви КГВ — системного васкуліту з переважним ураженням дрібних судин та залученням до патологічного процесу різних органів та систем (Benci A., et al., 2004; Antonelli A. et al., 2005; Коваленко В.М. та співавт., 2008).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено обстеження 74 хворих на есенціальний КГВ, асоційований з вірусним ураженням печінки. Виявлено антитіла до вірусу гепатиту С (ELISA). Методом полімеразної ланцюгової реакції виявлено РНК вірусу гепатиту С (HCV). Генотип HCV 1b (за класифікацією Сімонса).

За даними обстеження хворих виявлено активність ревматоїдного фактора (РФ) (74%), зниження гемолітичної активності компліменту (50%), антинуклеарні антитіла (ANA) (44,6%), печінково-ниркові мікросомальні антитіла I типу (2,7%), антитіла до тиреоглобуліну (7,4%) і до кардіоліпіну (27%). Незначна гіпокомплементемія поєднувалася з субнормальним рівнем С4 фракції комплекменту (0,09 г/л) і С3с фракції (0,9 г/л). У 1/3 хворих виявлено змішану кріоглобулінемію II типу з підвищенням рівня кріоглобуліну до 1,6 г/л, IgM кріоглобуліну — до 0,3 г/л і IgG кріоглобуліну — до 1,3 г/л. Активність гаммаглотамінтранспептидази була підвищена до 27 од./л, активність АсАТ, АлАТ і лужної фосфатази була в нормі. При аналізі лімфоцитів за методом FACS виявлено, що загальна кількість лімфоцитів становила $672 \cdot 10^6$ клітин/л з підвищенням CD3+ клітин (загальні Т-лімфоцити) до 83%, відношення

Т-хелперів (CD4+) до загальної кількості Т-клітин (CD4+/CD3+) до 66% і CD4+/CD45RO+ (Т-клітини пам'яті) до 54%. Рівень CD3+/HLA DR II клітин (активовані Т-лімфоцити) підвищений до 21%.

За результатами досліджень показник спонтанної імуноглобулінсинтезуючої активності В-лімфоцитів у здорових осіб значно нижчий, ніж у хворих на КГВ. Мінімальне значення цього показника характерне його зростанням в усіх групах обстежених, тоді як максимальне значення виявлено у хворих на КГВ з ураженням печінки ($p < 0,001$). Рівень спонтанної імуноглобулінсинтезуючої активності В-лімфоцитів у групі хворих на КГВ з ураженням печінки значно перевищував ($p < 0,05$) аналогічний показник у хворих на КГВ без ураження печінки.

У всіх (100%) хворих на КГВ з ураженням печінки виявлено підвищення спонтанної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів. Необхідно особливо підкреслити те, що спонтанна Ig-синтезуюча активність В-лімфоцитів була підвищена у більшості хворих на КГВ з ураженням печінки навіть з мінімальними ознаками активності. На наш погляд, показник спонтанної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів має високу інформативність у виявленні мінімальних проявів активності патологічного процесу при цих захворюваннях.

Значення показника спонтанної проліферативної активності лімфоцитів у хворих на КГВ з ураженням печінки наведені в таблиці.

Таблиця

Рівень спонтанної імуноглобулінсинтезуючої та проліферативної активності В-лімфоцитів у хворих на КГВ

Група	Рівень спонтанної імуноглобулінсинтезуючої активності В-лімфоцитів	Рівень спонтанної проліферативної активності лімфоцитів
Контрольна	124,2±3,92	114,6±1,43
Хворі на ХГ	133,9±1,76**	122,8±1,53**
Хворі на КГВ без ураження печінки	145,2±1,22***	139,7±1,68***
Хворі на КГВ з ураженням печінки	149,1±1,22***	146,5±1,67***

Достовірно порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Показник спонтанної проліферативної активності лімфоцитів мав аналогічні характеристики, що й спонтанна Ig-синтезуюча активність В-лімфоцитів. З вищенаведеного можна зробити висновок, що визначення показника спонтанної та проліферативної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів має значення при КГВ з ураженням печінки. Інше клінічне значення показника спонтанної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів визначається його взаємозв'язком з активністю патологічного процесу й іншими клінічними особливостями хвороби при КГВ з ураженням печінки. Слід зазначити, що виявлення максимального рівня спонтанної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів у пацієнтів з КГВ з ураженням печінки лише свідчить про більш високий ступінь гіперактивності імунної відповіді при цій формі хвороби. Останнє проявляється більш вираженими клініко-лабораторними ознаками патологічного процесу: симптомами ураження шкіри з розвитком характерної пурпури, що пальпуються, або сітчастого ліведо (94,6%), кропив'янки, виразково-некротичного ангіїту (89,2%), рідше — залученням суглобів та м'язів (78,4%), периферичної нервової системи (27,0%), нирок (29,7%), синдромом Рейно (40,5%), легневим васкулітом, ураженням слинних залоз. За даними лабораторних досліджень визначено синтез IgM-РФ — основної ланки у процесі формування змішаної кріоглобулінемії при HCV-інфекції. Як відомо, преципітація кріокомплексу можлива за наявності усіх трьох компонентів — HCV, IgM-РФ та IgG (anti-HCV). Лише наявність anti-HCV IgG, який виступає як аутоантиген до IgM-РФ, та їх взаємозв'язок можуть привести до структурних змін комплексу, що сприяє кріопреципітації. У хворих на КГВ з ураженням печінки виявлені більш високі рівні показника спонтанної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів порівняно з КГВ без ураження печінки.

У хворих на КГВ з ураженням печінки показник спонтанної Ig-синтезуючої функції >130 ум. од. та проліферативної активності лімфоцитів >120 ум. од. свідчить про наявність активності патологічного процесу.

У хворих на КГВ з ураженням печінки показник антигенспецифічної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів перевищував межі нормальних значень. Також у цих хворих відзначено максимальний приріст синтезу Ig лімфоцитами. При цьому рівень антигенспецифічної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів у хворих на КГВ з ураженням печінки був достовірно вищим ($199,17 \pm 1,68$; $p < 0,001$), ніж у здорових осіб ($149,9 \pm 1,52$; $p < 0,001$) та осіб з хронічним гепатитом (ХГ) ($170,7 \pm 2,43$; $p < 0,001$) та КГВ без ураження печінки ($161,0 \pm 2,45$; $p < 0,001$). Найвищу частоту позитивних результатів відзначено у хворих на КГВ з ураженням печінки (78,4%).

Дослідження показника антигенспецифічної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів при різних клінічних варіантах КГВ з ураженням печінки виявило збільшення його значення з підвищенням активності патологічного процесу, але ця різниця між хворими на КГВ з ураженням печінки з різним сту-

пенем активності була статистично недостовірною. Досліджуваний показник не залежав від наявності в сироватці крові РФ та ознак антифосфоліпідного синдрому ($179,4 \pm 9,0$), тобто між вищезазначеними формами захворювання (КГВ з ураженням печінки) не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$).

Вивчення антигенспецифічної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів дозволило виявити при КГВ з ураженням печінки підвищення Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів у присутності специфічних антигенів печінки.

Встановлений при КГВ з ураженням печінки високий рівень синтезу Ig у присутності специфічного антигену печінки свідчить про наявність у культурі периферичних лімфоцитів хворих В-клітин, активованих *in vivo* антигеном печінки. Важливим клініко-патогенетичним значенням антигенспецифічної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів є висока частота виявлення цього феномену у хворих на КГВ з ураженням печінки порівняно з хворими на КГВ без гепатопатії та ХГ.

Основою підвищеного рівня антигенспецифічної Ig-синтезуючої активності В-лімфоцитів у хворих на КГВ з ураженням печінки ймовірно є стимуляція Т- і В-лімфоцитів антигеном печінки з подальшою гіперактивацією В-клітин і синтезом останніми у великій кількості протипечінкових антитіл, з наступним утворенням імунних комплексів та імунотоксичним ураженням печінки.

При аналізі змін співвідношення між показниками Ig-синтезуючої, проліферативної та антигенспецифічної активності В-лімфоцитів відзначали тенденцію до їх зменшення у хворих на КГВ з ураженням печінки (рисунк).

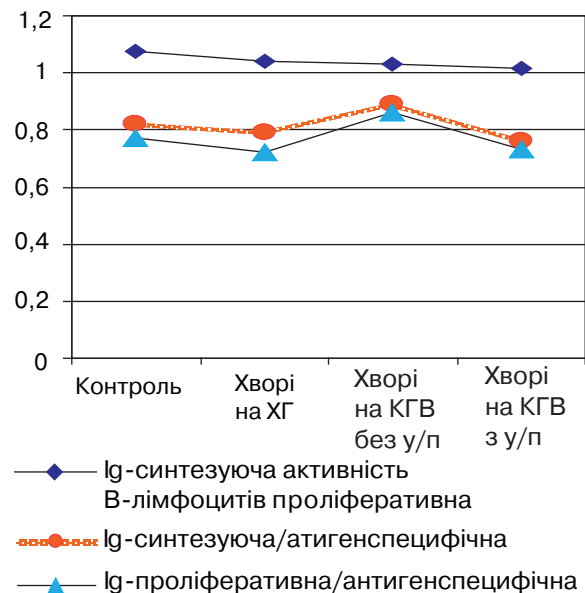


Рисунок. Співвідношення між показниками Ig-синтезуючої, проліферативної та антигенспецифічної активності В-лімфоцитів: у/п — ураження печінки

Таким чином для диференційної діагностики КГВ з ураженням печінки в комплексі з загальноприйнятими клініко-лабораторними методами доцільно визначати показники спонтанної Ig-синтезуючої

активності В-лімфоцитів і антигенспецифічної Іg-синтезуючої активності В-лімфоцитів.

У хворих на КГВ з ураженням печінки виявлено більш високі рівні показника спонтанної Іg-синтезуючої активності В-лімфоцитів порівняно з КГВ без ураження печінки. У всіх хворих на КГВ з ураженням печінки та мінімальним ступенем активності рівні спонтанної Іg-синтезуючої активності В-лімфоцитів перевищують норму, що свідчить про можливість використання показника спонтанної Іg-синтезуючої активності В-лімфоцитів у діагностиці мінімальної активності патологічного процесу при цій хворобі.

Визначення антигенспецифічної Іg-синтезуючої активності В-лімфоцитів може бути використане як додатковий метод діагностики КГВ з ураженням печінки, а також у диференційній діагностиці КГВ з ураженням печінки з КГВ без ураження печінки та ХГ.

ЛІТЕРАТУРА

- Коваленко В.М., Кузьміна Г.П., Бабиніна Л.Я., Проценко Г.О., Урясьєва О.О.** (2008) АНЦА-асоційовані і криоглобулінемічні системні васкуліти, 41 с.
- Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al.** (2005) Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28: 2548–2550.
- Batiste D., Karmochkine M., Jacquot C. et al.** (2004) Sustained exacerbation of cryoglobulinemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon-alfa. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 16: 701–703.
- Benci A., Caramani M., Tacconi D.** (2003) Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leucocyte interferon-alpha treatment. *Int. J. Clin. Pract.*, 57: 17–19.
- Beuthien W., Mellinghoff H.U., Kempis J.V.** (2005) Vasculitis complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature. *Clin. Rheumatol.*, 30: 369–371.
- Cacoub P., Saadoun D., Limal N. et al.** (2005) PEGylated interferon alfa 2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.*, 52: 911–915.
- Ferri C., Sebastiani M., Guiggioli D. et al.** (2004) Mixed cryoglobulinemia demographic, clinical and serological features and survival in 231 patients *Semin. Arthritis Rheum.*, 33: 355–374.
- Gentile I., Viola C., Reynaud L. et al.** (2005) Haemolytic anemia during pegylated IFN-alfa2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C: ribavirin is not always the culprit. *J. Interferon Cytokine Res.*, 25: 283–285.

СПОНТАННАЯ АКТИВНОСТЬ В-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

А.П. Кузьмина, О.А. Урясьєва

Резюме. У всех больных криоглобулинемическим васкулитом (КГВ) с поражением печени и минимальной степенью активности определены уровни спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов, что превышает норму. Это свидетельствует о возможности использования показателя спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов в диагностике минимальной активности патологического процесса при этой болезни. Также пациентам с КГВ даже с минимальной клиникой активности необходимо проходить комплексное клиничко-иммунологическое и инструментальное обследование с целью определения патологии печени.

Ключевые слова: криоглобулинемия, васкулит, активность В-лимфоцитов.

SPONTANEOUS ACTIVITY OF B-LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH KRIOGLOBULIN VASCULITIS

A.P. Kuzmina, O.O. Uryaseva

Summary. All patients with kriglobulin vasculitis (KGV) and liver affection with minimal disease activity, have the higher levels of spontaneous immunoglobulinsynthesized B-lymphocytes activity compare to normal ranges. This fact indicates the possibility of the spontaneous immunoglobulinsynthesized B-lymphocytes activity ranges usage in the diagnostic of minimal disease activity. The patients with minimal clinical signs of KGV activity have to undergone immunological and instrumental examination in order to detect liver pathology.

Key words: kriglobulinemia, vasculitis, B-lymphocytes activity.

Адреса для листування:

Кузьміна Анна Петрівна
50056, Кривий Ріг, пл. 30 річчя Перемоги, 2
Дніпропетровська державна медична академія,
факультет післядипломної освіти,
кафедра терапії і сімейної медицини