

А.Л. ИВАНОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, А.В. ОДИНЦОВА,
С.И. КУДРЯШОВ, М.В. БАГИЛЬДИНСКАЯ, Н.В. ЖУРАВЛЕВА

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Ключевые слова: цирроз печени, иммунный статус, иммуноглобулины, Т-лимфоциты.

Цирроз печени продолжает оставаться острой проблемой современной медицины в связи с высокими показателями его распространенности и летальности. Высокий уровень летальности обусловлен развитием при декомпенсированных формах цирроза печени ряда жизнеугрожающих осложнений – гепаторенального синдрома, инфекций, варикозных кровотечений. Гепаторенальный синдром и инфекции являются следствием иммунологических сдвигов, происходящих при декомпенсации цирроза печени. Имеющиеся в настоящее время литературные данные не позволяют создать целостной картины функционального состояния различных звеньев адаптивного иммунитета при декомпенсированном циррозе печени. **Цель исследования** – изучение характерных черт адаптивного иммунитета у пациентов с декомпенсацией цирроза печени. **Материал и методы.** В проспективное когортное исследование было включено 136 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, получавших стационарное лечение в гепатологическом отделении многопрофильной больницы. Когорта обследованных больных была разделена на две группы, одна из которых объединяла пациентов с циррозом печени вирусного происхождения ($n = 78$), другая – пациентов с алкогольным циррозом печени ($n = 58$). Помимо общепринятых стандартных методов программа обследования пациентов включала иммунологические тесты: идентификацию Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторных и активированных субпопуляций Т-лимфоцитов методом иммунофенотипирования моноклональных клеток периферической крови с помощью моноклональных антител. В сыворотке крови определяли уровни иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, циркулирующих иммунных комплексов иммунотурбидиметрическим методом. **Результаты.** Изучение показателей гуморального звена адаптивного иммунитета выявило у пациентов с декомпенсацией цирроза печени увеличение числа В-клеток, повышение IgM, IgG, IgA и циркулирующих иммунных комплексов. Клеточное звено адаптивного иммунитета отличалось увеличением относительного содержания Т-хелперных клеток, активированных Т-клеток на фоне уменьшения числа незрелых Т-клеток и Т-регуляторных клеток. **Выводы.** Отличительными чертами адаптивного иммунитета у больных с декомпенсацией цирроза печени является одновременная активация как гуморального, так и клеточного его компонентов, что, по всей видимости, поддерживает системный воспалительный процесс и связанный с ним прогрессирующий фиброз печени.

Цирроз печени (ЦП) продолжает оставаться острой проблемой современной медицины в связи с высокими показателями его распространенности и летальности. ЦП занимает четвертую позицию в ряду основных причин смертности в Европе и ежегодно приводит к более чем миллиону смертей по всему миру [2]. Высокий уровень летальности обусловлен развитием при декомпенсированных формах ЦП ряда жизнеугрожающих осложнений – гепаторенального синдрома (ГРС), инфекций, варикозных кровотечений. ГРС и инфекции являются следствием иммунологических сдвигов, происходящих при декомпенсации ЦП. Данные литературы по изучению профиля иммунологических изменений у пациентов с осложнениями ЦП весьма противоречивы. Так, в соответствии с результатами исследований одной группы авторов спектр иммунологических изменений при ЦП включает дефицит CD4⁺-Т-клеток [4, 18]. По данным других авторов, напротив, у пациентов с ЦП происходит накопление периферических и циркулирующих в крови CD4⁺Т-клеток [12, 25]. В ранее опубликованных работах сообщалось

об обнаружении повышенных уровней сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных ЦП [10, 13]. Однако в более поздних работах были представлены данные о повышении при ЦП уровней лишь двух классов иммуноглобулинов – IgG и IgA [7]. Имеющиеся к настоящему времени литературные данные не позволяют создать целостной картины функционального состояния различных звеньев адаптивного иммунитета при декомпенсированном ЦП.

Цель исследования – выявить характерные черты иммунного статуса у пациентов с декомпенсацией ЦП на основе исследования гуморального и клеточного звеньев адаптивного иммунитета.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное когортное исследование. В группу исследования включали пациентов с декомпенсированным ЦП, получавших стационарное лечение в гепатологическом отделении БУ «Городская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Чувашии. Как правило, госпитализация больных была связана с переходом компенсированной малосимптомной стадии ЦП в декомпенсированную, проявляющуюся присоединением по крайней мере одного из следующих осложнений – варикозного кровотечения, асцита, желтухи и/или энцефалопатии. Критериями включения служили: возраст старше 18 лет, больные ЦП, признаки декомпенсации (асцит, желтуха, варикозное кровотечение или энцефалопатия). Критерии исключения – первичный билиарный цирроз, ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени, криптогенный ЦП, аутоиммунный гепатит, тяжелая дисфункция сердечно-сосудистой системы, туберкулез, психические заболевания, онкологические заболевания, включая гепатоцеллюлярную карциному, отсутствие информированного согласия на участие в настоящем исследовании. С учетом критериев включения и исключения в исследуемую группу вошли 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» [1, 22]. Кроме того, при установлении алкогольной этиологии ЦП учитывали клинко-лабораторные «стигматы» алкоголизма: тремор рук, яркие телеангиоэктазии, отеки носа и губ, преобладание повышения в сыворотке крови уровня аспартатаминотрансферазы (АсАт) над повышением уровня аланинаминотрансферазы (АлАт) более чем в 2 раза, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), макроцитоз эритроцитов, повышение сывороточного уровня IgA [1]. Диагноз ЦП устанавливали с учетом биохимических изменений в сыворотке крови, результатов ультразвукового и эластографического исследований печени. Помимо общепринятых стандартных методов программа обследования пациентов включала иммунологические тесты: идентификацию с помощью проточного лазерного цитометра Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторных и активированных субпопуляций Т-лимфоцитов методом иммунофенотипирования моноклеарных 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), исследовали содержание в сыворотке крови ЦИК иммунотурбидиметрическим методом с использованием тест-наборов реагентов «ЦИК – Хема» (ООО «Хема», Москва) на биохимическом анализаторе ILab 650 (Япония, Италия). Забор крови для выполнения иммунологических исследования проводили из локтевой вены на первый – второй дни госпитализации больных. Показатели иммунного статуса больных ЦП сравнивали с таковыми у здоровых лиц. Демографические показатели больных и здоровых не различались между собой. Когорта обследованных больных была разделена на две группы, одна из которых объединяла пациентов с ЦП вирусного происхождения ($n = 78$), другая – пациентов с алкогольным ЦП ($n = 58$). Статистическая обработка результатов была проведена с использованием программы Statistica версии 10 (США). Полученные в ходе исследования данные представляли в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – среднеквадратичное отклонение, различия показателей относительно группы здоровых лиц оценивали по критерию Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с декомпенсированным ЦП, включенных в настоящее исследование, позволил установить увеличение числа В-клеток, повышение сывороточных уровней всех исследуемых классов иммуноглобулинов и ЦИК (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у больных ЦП

Показатель	Здоровые ($n = 30$)	Больные ЦП вирусной этиологии ($n = 78$)		Больные алкогольным ЦП ($n = 58$)	
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	$p_1 <$	$M \pm SD$	$p_2 <$
В-лимфоциты (CD20 ⁺), %	14,2±4,2	18,4±5,4	0,001	16,2±2,6	0,05
IgG, мг/дл	1160±140	1742±652	0,001	1640±556	0,001
IgA, мг/дл	176±46	312±101	0,001	632±160	0,001
IgM, мг/дл	114±22	174±44	0,001	202±54	0,001
ЦИК, усл. ед.	38±4	52±21	0,001	47±15	0,001

Примечание. p_1 – степень достоверности различий показателей группы больных ЦП вирусной этиологии относительно группы здоровых лиц; p_2 – степень достоверности различий показателей группы больных алкогольным ЦП относительно группы здоровых лиц.

В-клетки, как известно, представляют собой классический тип лейкоцитов и основной компонент гуморального иммунитета, участвующий в адаптивном иммунном ответе и выполняют такие важные иммунологические функции, как синтез антител, презентация антигена и секреция цитокинов [9]. На примере неалкогольной жировой болезни печени ранее было показано, что в печени пациентов с ЦП наблюдается накопление В-клеток, сопровождающееся выраженным воспалением и фиброзом печени [5]. В экспериментах на модели ЦП у мышей продемонстрированы заметное увеличение количества активированных внутрипеченочных В-клеток при прогрессирующем фиброзировании печени и угнетение процесса фиброгенеза в условиях дефицита В-клеток. Также отмечается, что развитие ЦП связано с изменениями кишечной микробиоты и повышенной проницаемостью кишечника для микрофлоры. Считается, что при этом печеночные В-клетки могут неадекватно сильно активироваться микробиотой и вызывать воспалительный процесс с повреждением клеток паренхимы печени с последующим развитием

фиброза [3]. Бактериальная транслокация поддерживает неконтролируемую активацию гуморального иммунитета. Липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий или эндотоксин усиливают системную воспалительную активность за счет активации патогенраспознающих рецепторов, в роли которых выступают Toll-подобные рецепторы (TLR), в частности TLR-2- и TLR-4. В результате запускаются TLR-зависимые пути выработки цитокинов. Это, в свою очередь, приводит к повышенной секреции активных форм кислорода (АФК), что еще больше усиливает гиперпроницаемость кишечника и, таким образом, поддерживает порочный круг событий, широко известных как «дырявый кишечник» [24]. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови поддерживается на определенном уровне В-клетками памяти и антителообразующими клетками – плазматическими клетками. Большую роль в активации В-клеток играют TLR антигенпредставляющих клеток [21]. В исследованиях *in vitro* показано, что В-клетки при прогрессирующем ЦП более активно реагировали на стимуляцию TLR9 трансформацией в плазматические клетки и продукцией иммуноглобулинов, приводящей к гипериммуноглобулинемии [7]. Полагают, что повышение уровней иммуноглобулинов при прогрессирующем ЦП не зависит от этиологических факторов ЦП, а связано с активацией антителопродукции за счет активации В-клеток бактериальными лигандами TLR вследствие увеличения кишечной микробной транслокации, что было подтверждено в исследованиях *in vitro*. [8]. Другие авторы, используя систему стимуляции цельной крови, показали, что у больных с декомпенсацией ЦП наблюдается усиленный воспалительный ответ на стимуляцию ЛПС *E. coli* по сравнению со здоровыми и пациентами с компенсированным ЦП [15]. Таким образом, декомпенсированный ЦП ассоциирован с активацией гуморального звена адаптивного иммунитета, обуславливающей системный воспалительный процесс в организме больных.

Т-клетки представляют собой основной тип лимфоцитов в иммунной системе и играют решающую роль в адаптивном иммунном ответе. Клон Т-клеток может распознавать антиген по наличию Т-клеточного рецептора (TCR) на его клеточной поверхности. В соответствии с дифференциальными физиологическими функциями Т-клетки можно разделить на CD8⁺-цитотоксические Т-клетки (Цт) и CD4⁺ – Т-хелперные (Тх) субпопуляции [11, 20]. Клеточное звено адаптивного иммунитета у пациентов с ЦП отличалось увеличением процентного значения содержания Т-хелперных клеток и, соответственно, повышенным значением иммунорегуляторного индекса (Цт/Тх) (табл. 2). Кроме того, при ЦП было увеличенным относительное содержание всех изучаемых субпопуляций активированных клеток на фоне уменьшения числа регуляторных Т-клеток (Трег-клетки) и незрелых Т-лимфоцитов. Абсолютные значения содержания клеток общей популяции Т-лимфоцитов и их субпопуляций были меньше значений аналогичных показателей здоровых лиц, что является, по всей видимости, отражением лимфоцитопении, установленной у больных ЦП.

С целью изучения характера взаимосвязи иммунологических параметров со стандартными показателями лабораторных (гематологических, биохимических) и инструментальных тестов, используемых при обследовании пациентов с ЦП, был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание то, что корреляционные связи выявлены лишь у показателей клеточного звена иммунитета. Степень фиброза, устанавливаемая при эластографическом исследовании печени, коррелировала положительно с процентным числом Т-хелперных клеток, отрицательно – с числом цитотоксических клеток. Трег-клетки имели обратные связи со степенью выраженности фиброза печени и с такими показателями общего анализа мочи, как уровень белка и число

эпителиальных клеток. С уровнем протеинурии коррелировал отрицательно процентный показатель содержания незрелых Т-лимфоцитов. Относительное значение содержания активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих антиген HLA-DR, имело прямую связь с уровнем фибриногена.

Таблица 2

Показатели клеточного звена адаптивного иммунитета у больных ЦП

Показатель		Здоровые (n = 30)	Больные ЦП вирусной этиологии (n = 78)		Больные алкогольным ЦП (n = 58)	
			M±SD	M±SD, p ₁ <	M±SD	p ₂ <
Лимфоциты	%	30,1±4,2	14,5±4,8	0,001	12,3±4,1	0,001
	абс.	1950±244	1204±342	0,001	1134±302	0,001
Т-лимфоциты (CD3*CD19 ⁻)	%	71,1±6,5	67,2±8,5	NS	72,5±8,2	NS
	абс.	1328±185	806±232	0,001	790±229	0,001
Т-хелперы/индукторы (CD3*CD4*CD45 ⁺)	%	41,3±8,5	44,3±9,7	0,001	49,2±10,4	0,001
	абс.	779±101	528±174	0,001	539±171	0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3*CD8*CD45 ⁺)	%	22,1±5,1	21,3±5,4	NS	18,6±5,1	NS
	абс.	418±54	252±57	0,001	228±54	0,001
Незрелые Т-лимфоциты (CD4*CD8*CD45 ⁺)	%	0,9±0,05	0,6±0,13	0,001	0,6±0,11	0,001
	абс.	171±21	72±14	0,001	70±12	0,001
Иммунорегуляторный индекс Цт/Тх (CD3*CD4*CD45 ⁺ /CD3*CD8*CD45 ⁺)	%	1,84±0,3	2,1±0,6	0,001	2,7±0,5	0,001
Активированные Т-лимфоциты (CD3*HLA-DR*CD45 ⁺)	%	6,5±0,9	8,4±4,2	0,01	9,0±2,1	0,001
	абс.	123±14	100±23	0,001	105±21	0,001
Активированные Т-лимфоциты (CD3+CD25+CD45 ⁺)	%	8,2±0,8	9,5±1,7	0,001	11,6±1,9	0,001
	абс.	155±22	114±32	0,001	127±34	0,001
Активированные цитотоксические Т-клетки, экспрессирующие HLA-DR (CD8+HLA-DR+CD45 ⁺), % от CD3	%	2,1±0,19	4,6±1,0	0,001	4,2±0,9	0,001
Регуляторные Т-клетки (Трег-клетки) (CD4+CD25brightCD127negCD45 ⁺), % от всех Т-хелперов	%	6,0±1,5	3,5±1,21	0,001	3,2±1,12	0,001

Примечания. абс. – абсолютное значение ($\times 10^6/\text{л}$); NS – различие статистически недостоверно; p₁ – степень достоверности различий показателей группы больных ЦП вирусной этиологии относительно группы здоровых лиц; p₂ – степень достоверности различий показателей группы больных алкогольным ЦП относительно группы здоровых лиц.

Таблица 3

Статистические значимые корреляционные связи иммунологических показателей у больных ЦП

Иммунологический показатель	Показатель лабораторно-инструментальных исследований	r _s	p
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3*CD8*CD45 ⁺), %	эритроциты в моче	-0,32	0,048
	степень фиброза по шкале Метамир	-0,36	0,041
Т-хелперы/индукторы (CD3+CD4+CD45 ⁺), %	степень фиброза по шкале Метамир	0,36	0,041
Иммунорегуляторный индекс Цт/Тх (CD3*CD4*CD45 ⁺ /CD3*CD8*CD45 ⁺)	степень фиброза по шкале Метамир	0,42	0,017
Регуляторные Т-клетки (Трег-клетки) (CD4+CD25brightCD127negCD45 ⁺), %	эпителиальные клетки в моче	-0,63	0,030
	белок в моче	-0,53	0,030
	степень фиброза по шкале Метамир	-0,32	0,048
Незрелые Т-лимфоциты (CD4+CD8+CD45 ⁺), %	белок в моче	-0,47	0,003
Активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+CD45 ⁺), %	фибриноген	0,46	0,004

Примечание. r_s – коэффициент корреляции по Спирмену.

Особого внимания заслуживают результаты изучения корреляционных взаимоотношений иммунологических показателей с осложнениями ЦП – варикозным кровотечением, печеночно-клеточной недостаточностью, острым повреждением почек (ОПП), ГРС и инфекциями (инфицированный асцит, инфекции мочевыводящих путей, пневмония) (табл. 4).

Таблица 4

Статистические значимые корреляционные связи иммунологических показателей с наиболее распространенными осложнениями у пациентов с ЦП

Иммунологический показатель	Осложнение ЦП	r_s	p
Т-хелперы/индукторы (CD3+CD4+CD45+), %	варикозное кровотечение	0,31	0,046
Иммунорегуляторный индекс Цт/Тх (CD3*CD4* CD45*/CD3*CD8* CD45*)	варикозное кровотечение	0,32	0,043
Регуляторные Т-клетки (Трег-клетки) (CD4+CD25brightCD127negCD45+), %	ОПП	–0,41	0,034

Примечание. r_s – коэффициент корреляции по Спирмену.

Данные, представленные в табл. 4, свидетельствуют о наличии прямой связи между показателями относительного содержания Т-хелперных клеток, иммунорегуляторного индекса, с одной стороны, и риском развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка – с другой. Число Трег-клеток коррелировало отрицательно с риском развития ОПП.

Таким образом, результаты исследования иммунного статуса у пациентов с декомпенсацией ЦП свидетельствуют об активации как гуморального, так и клеточного звеньев адаптивного иммунитета. При этом не обнаружено существенных различий в характере изменений адаптивного иммунитета в зависимости от этиологии ЦП. Показатели клеточного компонента адаптивного иммунитета проявляли корреляционные связи с рядом патогенетически значимых параметров ЦП и жизнеугрожающих осложнений, развивающихся при ЦП. Так, относительное значение содержания Т-хелперных клеток и иммунорегуляторный индекс, которые были увеличены у больных ЦП, имели прямую связь со степенью фиброза по шкале Метавир. Как известно, фиброз является основным патогенетическим механизмом развития ЦП в ответ на повреждение паренхимы печени этиологическими факторами данного заболевания (вирусы, алкоголь, токсические химические соединения) и постоянную активацию воспалительной реакции. Фиброгенез печени – это динамичный, высокоинтегрированный молекулярный, клеточный и тканевой процесс, ответственный за избыточное накопление компонентов внеклеточного матрикса, обеспечиваемое печеночными миофибробластами [16, 19]. В экспериментах на животных показано, что Т-хелперы (CD3+CD4+CD45+) оказывают фиброгенное действие на ткани печени за счет продукции провоспалительного цитокина интерферона-гамма (IFN- γ) [23]. В условиях дефицита IFN- γ у животных (мыши), содержащихся на пищевом рационе с высоким содержанием жиров, угнеталось развитие стеатогепатита и уменьшалось фиброзирование печени [17]. В совокупности эти данные демонстрируют, что Т-хелперные клетки оказывают при развитии ЦП провоспалительное и профибротическое действие, вероятно, связанное с продукцией провоспалительного цитокина – IFN- γ .

Уменьшение числа Трег-клеток, установленное при ЦП, коррелировало отрицательно с числом эпителиальных клеток и выраженностью протеинурии, что косвенно свидетельствует о значимости уменьшения клеток данной популяции Т-лимфоцитов в развитии патологии почек при ЦП. Действительно, корреляционный анализ показал, что уменьшение числа Трег-клеток повышает

риск развития ОПП. Известно, что Трег-клетки продуцируют иммуносупрессивные цитокины – трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и интерлейкин-10 (IL-10) [6]. Кроме того уменьшение числа Трег-клеток может оказывать профиброгенное влияние на печень, свидетельством чему является наличие обратной связи между числом данных клеток и степенью фиброза печени. К тому же и данные литературы свидетельствуют о том, что Трег-клетки оказывают антифиброгенное действие благодаря секреции противовоспалительного и иммуносупрессирующего цитокина – IL-10 [26]. В эксперименте на лабораторных животных было показано, что перевязка желчных протоков и истощение Трег-клеток усугубляют фиброгенез печени [14].

Выводы. Результаты настоящего исследования позволили дать комплексную характеристику состоянию адаптивного звена иммунитета у пациентов с декомпенсированным ЦП. Как гуморальный, так и клеточный компоненты адаптивного иммунного ответа при ЦП находятся в активированном состоянии, что, по всей видимости, поддерживает системный воспалительный процесс и связанный с ним прогрессирующий фиброгенез печени у пациентов с данной патологией. Преобладающим в механизмах фиброгенеза печени является вклад активизации Т-клеточного звена иммунитета на фоне дефицита Трег-клеток. Увеличение относительного содержания числа CD4⁺-Т-клеток, установленное при декомпенсации ЦП, связано с увеличением риска развития варикозных кровотечений, в то время как уменьшение процентного числа другой популяции Т-лимфоцитов – Трег-клеток повышает угрозу другого жизнеугрожающего осложнения – ОПП.

Литература

1. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, Е.Ю. Еремина и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 174. С. 4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.
2. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J. et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*, 2019, vol. 70, no. 1, pp. 151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
3. 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, pp. 704–722. DOI: 10.1002/hep.31755.
4. 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, pp. 649–660. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.012.
5. Bruzzi S., Sutti S., Giudici G. et al. B2-lymphocyte responses to oxidative stress-derived antigens contribute to the evolution of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Free Radic Biol Med*, 2018, vol. 124, pp. 249–259. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.015.
6. Chapel H., Haeney M., Misbah S. et al. Essentials of clinical immunology. *Wiley Blackwell*, 2014, vol. 6, pp. 3–24.
7. Doi H., Hayashi E., Arai J. et al. Enhanced B-cell differentiation driven by advanced cirrhosis resulting in hyperglobulinemia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, Feb. 10. DOI: 10.1111/jgh.14123.
8. 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, pp. 709–719. DOI: 10.1002/hep.24689.
9. Fillatreau S. B cells and their cytokine activities implications in human diseases. *Clin Immunol*, 2018, vol. 186, pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.clim.2017.07.020.
10. Gluud C., Tage-Jensen U., Rubinstein E., Henriksen J.H. Autoantibodies and immunoglobulins in patients with alcoholic cirrhosis. Relation to measurements of hepatic function and hemodynamics. *Digestion*, 1984, vol. 30, no. 1, pp. 1–6. DOI: 10.1159/000199084.
11. Godfrey D.I., Uldrich A.P., McCluskey J. et al. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol*, 2015, vol. 16, pp. 1114–1123. DOI: 10.1038/ni.3298.
12. Her Z., Tan J.H.L., Lim Y.S. et al. CD4 + T cells mediate the development of liver fibrosis in high fat diet-induced NAFLD in humanized mice. *Front Immunol*, 2020, vol. 11, p. 580968. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580968.
13. Joshi N., Ayesha Q., Habibullah C.M. Immunological studies in HBV-related chronic liver diseases. *Indian J Pathol Microbiol*, 1990, vol. 33, no. 4, pp. 351–354.

14. Katz S.C., Ryan K., Ahmed N. et al. Obstructive jaundice expands intrahepatic regulatory T cells, which impair liver T lymphocyte function but modulate liver cholestasis and fibrosis. *J Immunol*, 2011, vol. 187, pp. 1150–1156. DOI: 4049/jimmunol.1004077.
15. 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, pp. G489–G499. DOI: 10.1152/ajpgi.00012.2022.
16. Lackner C., Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*, 2019, vol. 70, no. 2, pp. 294–304. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.003.
17. Luo X.Y., Takahara T., Kawai K. et al. IFN- γ deficiency attenuates hepatic inflammation and fibrosis in a steatohepatitis model induced by a methionine- and choline-deficient high-fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, vol. 305, pp. G891–899. DOI: 10.1152/ajpgi.00193.2013.
18. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M. et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 3, pp. 431–437. DOI: 10.1086/509580.
19. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*, 2019, vol. 65, pp. 37–55. DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
20. Pennington D.J., Vermijlen D., Wise E.L. et al. The integration of conventional and unconventional T cells that characterizes cell-mediated responses. *Adv Immunol*, 2005, vol. 87, pp. 27–59. DOI: 10.1016/S0065-2776(05)87002-6.
21. Pone E.J., Zan H., Zhang J. et al. Toll-like receptors and B-cell receptors synergize to induce immunoglobulin class-switch DNA recombination: relevance to microbial antibody responses. *Crit. Rev. Immunol*, 2010, vol. 30, pp. 1–29. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v30.i1.10.
22. 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, pp. 272–279.
23. Rolla S., Alchera E., Imarisio C. et al. The balance between IL-17 and IL-22 produced by liver-infiltrating T-helper cells critically controls NASH development in mice. *Clin Sci (Lond)*, 2016, vol. 130, pp. 193–203. DOI: 10.1042/CS20150405.
24. Strnad P., Tacke F., Koch A., Trautwein C. Liver – guardian, modifier and target of sepsis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 55–66. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.168.
25. Sutti S., Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, vol. 17, pp. 81–92. DOI: 10.1038/s41575-019-0210-2.
26. Zhang C., Li L., Feng K. et al. 'Repair' treg cells in tissue injury. *Cell Physiol Biochem*, 2017, vol. 43, pp. 2155–2169. DOI: 10.1159/000484295.

ИВАНОВА АНТОНИНА ЛЬВОВНА – аспирантка кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ial.antonina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2054-7591>).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

ОДИНЦОВА АНАСТАСИЯ ВИКТОРОВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (anastasia.od.99@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7069-5029>).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

БАГИЛЬДИНСКАЯ МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА – заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (gkb1@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1369-3902>).

ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

Antonina L. IVANOVA, Luisa M. KARZAKOVA, Anastasia V. ODINTSOVA,
Sergey I. KUDRYASHOV, Marina V. BAGILDINSKAYA, Nadezhda V. ZHURAVLEVA

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATION OF LIVER CIRRHOSIS

Key words: liver cirrhosis, immune status, immunoglobulins, T-lymphocytes.

Liver cirrhosis continues to be an acute problem of modern medicine due to the high rates of its prevalence and mortality. The high mortality rate is caused by the development of the number of

life-threatening complications in decompensated forms of liver cirrhosis – hepatorenal syndrome, infections and varicose bleeding. Hepatorenal syndrome and infections are the result of immunological shifts occurring during decompensation of liver cirrhosis. Currently available literature data do not allow us to create a complete picture of the functional state of various links of adaptive immunity with decompensated liver cirrhosis. **The aim** of the research was to study the characteristic features of adaptive immunity in patients with decompensated liver cirrhosis. **Material and methods.** The prospective cohort study included 136 patients with decompensated liver cirrhosis, who received inpatient treatment in the hepatological department of the multidisciplinary hospital. The cohort of examined patients was divided into two groups, one of which included patients with liver cirrhosis of viral origin ($n = 78$), the other – patients with alcoholic liver cirrhosis ($n = 58$). In addition to the generally accepted standard methods, the patient examination program included immunological tests: identification of T- and B-lymphocytes, immunoregulatory and activated subpopulations of T-lymphocytes by the method of immunophenotyping peripheral blood mononuclear cells using monoclonal antibodies. The serum levels of immunoglobulins IgM, IgG, IgA, circulating immune complexes were determined by immunoturbidimetric method. **Results.** The study of indicators of the humoral link of adaptive immunity revealed an increase in the number of B cells, an increase in IgM, IgG, IgA and circulating immune complexes in patients with decompensated liver cirrhosis. The cellular link of adaptive immunity was characterized by an increase in the relative content of T helper cells, activated T cells against the background of a decrease in the number of immature T cells and T regulatory cells. **Conclusions.** The distinctive features of adaptive immunity in patients with decompensated liver cirrhosis are simultaneous activation of both humoral and cellular components, which, apparently, supports the systemic inflammatory process and the associated progressive liver fibrosis.

References

1. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendacii dlya terapevtov, tret'ya versiya* [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, third version]. *Experimental and clinical gastroenterology*, 2021, vol. 185, pp. 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
2. Asrani S.K., Devvarbhavi H., Eaton J. et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*, 2019, vol. 70, no. 1, pp. 151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
3. 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, pp. 704–722. DOI: 10.1002/hep.31755.
4. 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, pp. 649–660. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.012.
5. Bruzzi S., Sutti S., Giudici G. et al. B2-lymphocyte responses to oxidative stress-derived antigens contribute to the evolution of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Free Radic Biol Med*, 2018, vol. 124, pp. 249–259. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.015.
6. Chapel H. Haeney M. Misbah S. et al. *Essentials of clinical immunology*. Wiley Blackwell, 2014, vol. 6, pp. 3–24.
7. Doi H., Hayashi E., Arai J. et al. Enhanced B-cell differentiation driven by advanced cirrhosis resulting in hyperglobulinemia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, Feb. 10. DOI:10.1111/jgh.14123.
8. 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, pp. 709–719. DOI: 10.1002/hep.24689.
9. Fillatreau S. B cells and their cytokine activities implications in human diseases. *Clin Immunol*, 2018, vol. 186, pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.clim.2017.07.020.
10. Gluud C., Tage-Jensen U., Rubinstein E., Henriksen J.H. Autoantibodies and immunoglobulins in patients with alcoholic cirrhosis. Relation to measurements of hepatic function and hemodynamics. *Digestion*, 1984, vol. 30, no. 1, pp. 1–6. DOI:10.1159/000199084.
11. Godfrey D.I., Uldrich A.P., McCluskey J. et al. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol*, (2015, vol. 16, pp. 1114–1123. DOI: 10.1038/ni.3298.
12. Her Z., Tan J.H.L., Lim Y.S. et al. CD4 + T cells mediate the development of liver fibrosis in high fat diet-induced NAFLD in humanized mice. *Front Immunol*, 2020, vol. 11, pp. 580968. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580968.
13. Joshi N., Ayesha Q., Habibullah C.M. Immunological studies in HBV-related chronic liver diseases. *Indian J Pathol Microbiol*, 1990, vol. 33, no. 4, pp. 351–354.
14. Katz S.C., Ryan K., Ahmed N. et al. Obstructive jaundice expands intrahepatic regulatory T cells, which impair liver T lymphocyte function but modulate liver cholestasis and fibrosis. *J Immunol*, 2011, vol. 187, pp. 1150–1156. DOI: 4049/jimmunol.1004077.

15. Kronsten V.T., Woodhouse C.A., Zamilloa 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, pp. G489–G499. DOI:10.1152/ajpgi.00012.2022.
16. Lackner C., Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*, 2019, vol. 70, no. 2, pp. 294–304. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.003.
17. Luo X.Y., Takahara T., Kawai K. et al. IFN- γ deficiency attenuates hepatic inflammation and fibrosis in a steatohepatitis model induced by a methionine- and choline-deficient high-fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, vol. 305, pp. G891–899. DOI: 10.1152/ajpgi.00193.2013.
18. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M. et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 3, pp. 431–437. DOI: 10.1086/509580.
19. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*, 2019, vol. 65, pp. 37–55. DOI:10.1016/j.mam.2018.09.002.
20. Pennington D.J., Vermijlen D., Wise E.L. et al. The integration of conventional and unconventional T cells that characterizes cell-mediated responses. *Adv Immunol*, 2005, vol. 87, pp. 27–59. DOI: 10.1016/S0065-2776(05)87002-6.
21. Pone E.J., Zan H., Zhang J. et al. Toll-like receptors and B-cell receptors synergize to induce immunoglobulin class-switch DNA recombination: relevance to microbial antibody responses. *Crit. Rev. Immunol*, 2010, vol. 30, pp. 1–29. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v30.i1.10.
22. 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, pp. 272–279.
23. Rolla S., Alchera E., Imarisio C. et al. The balance between IL-17 and IL-22 produced by liver-infiltrating T-helper cells critically controls NASH development in mice. *Clin Sci (Lond)*, 2016, vol. 130, pp. 193–203. DOI: 10.1042/CS20150405.
24. Strnad P., Tacke F., Koch A., Trautwein C. Liver – guardian, modifier and target of sepsis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 55–66. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.168.
25. Sutti S., Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, vol. 17, pp. 81–92. DOI: 10.1038/s41575-019-0210-2.
26. Zhang C., Li L., Feng K. et al. 'Repair' treg cells in tissue injury. *Cell Physiol Biochem*, 2017, vol. 43, pp. 2155–2169. DOI: 10.1159/000484295.

ANTONINA L. IVANOVA – Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ial.antonina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2054-7591>).

LUISA M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

ANASTASIA V. ODINTSOVA – 6th year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (anastasia.od.99@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7069-5029>).

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

MARINA V. BAGILDINSKAYA – Head of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, City Clinical Hospital No. 1, Russia, Cheboksary (gkb1@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1369-3902>).

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

Формат цитирования: Иванова А.Л., Карзакова Л.М., Одинцова А.В., Кудряшов С.И., Багильдинская М.В., Журавлева Н.В. Характеристика иммунного статуса у пациентов с декомпенсацией цирроза печени [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 1. – С. 53–62. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-53-62.