

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

БОГДАНОВА Людмила Витальевна

УДК 616.37-004-053.2-072-078.73-085

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ПОРАЖЕНИЕМ
ПЕЧЕНИ

(14.00.09 - П е д и а т р и я)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск - 1988

Работа выполнена в Свердловском государственном ордена
Трудового Красного Знамени медицинском институте.

- Научный руководитель - доктор медицинских наук,
профессор В.И.ШИЛКО
- Официальные оппоненты - доктор медицинских наук,
профессор А.М.ЧЕРЕДНИЧЕНКО ,
доктор медицинских наук
Г.М.ЧИСТЯКОВ
- Ведущая организация - ^с Институт педиатрии АМН СССР

Защита состоится " 27 " сентября 1988 года
в час. _____ на заседании специализированного Ученого
совета К 0841002 Свердловского государственного ордена
Трудового Красного Знамени медицинского института
(Свердловск, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Свердловского медицинского института (Свердловск,
ул. Ермакова. 17).

В В Е Д Е Н И Е

Актуальность проблемы. Достижения педиатрической пульмонологии позволили улучшить исходы и прогноз некоторых бронхолегочных заболеваний, в том числе и генетически обусловленных, к которым относится муковисцидоз / С.В.Рачинский с соавт., 1984; Н.И.Капранов с соавт., 1985; Stozier, 1974 /. С расширением диагностических и терапевтических возможностей педиатры столкнулись с феноменом накопления подобных больных в популяции. Существенное увеличение жизни таких больных привело к появлению большого числа вариантов муковисцидоза, клиника и патогенез которых изучены недостаточно и требуют уточнения / Feiglson, 1974; Picciocchi et al., 1985; Reiter et al., 1985 /. Рядом авторов приводятся атипичные "маски" заболевания, появление которых не нашло еще достаточно обоснованного объяснения / Г.А. Строинская, 1982; Ganther et al., 1980; Holzer et al., 1981 /.

Необходимость дальнейшего изучения современного течения муковисцидоза у детей диктуется не только возрастающим числом больных, с которыми приходится сталкиваться педиатрам. Актуальность исследований в этой области определяется трудностью выявления и интерпретацией ведущих патогенетических механизмов, поддерживающих и определяющих клинические синдромы (респираторный, кишечный, поражения гепатобилиарной системы).

Как показывает экспертная оценка, при муковисцидозе регистрируется большое расхождение клинических и морфологических данных в диагностике осложнений со стороны гепатобилиарной системы / Di Sant Agnese, Blanc, 1956; Craig et al., 1957; Stern et al., 1976 /.



В научной литературе постоянно появляются публикации о роли иммунологических реакций в развитии осложнений и влияния защитных механизмов на прогноз заболевания / Feigelson, Pesaи . 1973; Hantek et al. , 1978 /. Эти данные весьма противоречивы и носят фрагментарный характер. Практически не изучено влияние иммунопатофизиологических реакций на формирование и поддержание воспалительного процесса в бронхолегочной системе, желудочно-кишечном тракте и гепатобилиарной системе.

В связи с вышеизложенным представляются весьма актуальным разработка и оценка новых клинико-лабораторных критериев диагностики осложнений муковисцидоза, что во многом и определило цель и задачи нашей работы. Настоящее исследование входит в программу 0.69.06. " Разработать и внедрить средства диагностики, профилактики и лечения основных заболеваний матери и ребенка " (раздел педиатрия).

Ц е л ь данного исследования являлась научно-обоснованная разработка клинико-лабораторных и инструментальных критериев диагностики поражения печени при муковисцидозе у детей. На основе знаний ведущих патогенетических звеньев процесса обоснование комплекса терапевтических средств.

Для достижения цели работы предполагалось решить следующие задачи:

1. Определить частоту и удельный вес поражения печени при муковисцидозе.
2. Дать клиническую, лабораторную и инструментальную характеристику состоянию гепатобилиарной системы у больных с различными формами муковисцидоза.
3. Выявить роль иммунологических реакций при возникновении поражения печени.

4. Отработать комплекс терапевтических средств лечения муковисцидоза с включением гепатотропных и иммунокорректирующих препаратов.

Научная новизна. В отличие от выполненных ранее работ проведено комплексное исследование по расшифровке роли интимных иммунопатологических механизмов в формировании поражения печени при муковисцидозе. На основе современных методических подходов (клинического обследования, функциональной характеристики печени, а также проведения иммунологических тестов: определение абсолютного количества Т-, ТНР-Т, ТФЧ-Т- и В-лимфоцитов, уровня сывороточных иммуноглобулинов θ , М, А, циркулирующих иммунных комплексов, комплемента и НСТ-теста) - впервые показана значимость иммунокомплексного механизма при формировании фиброза печени.

Проведенное исследование позволило дать клинико-лабораторную и иммунологическую характеристику поражения печени при муковисцидозе у детей.

Выявлена и впервые практически реализована возможность достаточно эффективной терапии поражения печени иммуномодулирующими препаратами.

Практическая значимость. Результаты работы позволяют рекомендовать комплекс клинико-лабораторных показателей для оценки состояния печени. Определен ряд симптомов (пальмарная эритема, плотная консистенция края печени), позволяющих расценивать их как тест-систему для диагностики поражения печени у больных муковисцидозом на догоспитальном этапе.

Использование ультразвукового метода исследования подтвердило информативность эхографии для выявления поражения печени при муковисцидозе. Сопоставление лабораторных и инструменталь-

ных методов показало, что основным типом поражения печени является фиброз.

Использование иммунологических показателей (ТФЧ - Т - лимфоциты, ЦИК, иммуноглобулины θ и M) дает возможность диагностировать наличие иммунокомплексного механизма поражения печени при муковисцидозе и обосновать объем и характер патогенетической терапии.

Внедрение результатов работы. Метод комплексной клинико-лабораторной диагностики поражений печени при муковисцидозе, также рекомендации по лечению этих больных внедрены в работу городского пульмонологического центра г. Свердловска.

Апробация работы. Основные положения работы доложены на IX межинститутской научной конференции (Челябинск, 1988), годичной научной сессии мединститута (Свердловск, 1986, 1987), на I областной медицинской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Свердловск, 1987) и пульмонологической секции детских врачей (Свердловск, 1988).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Обоснованность выделения клинического варианта муковисцидоза, сочетающегося с поражением печени.

2. Необходимость внедрения в практику педиатров, пульмологов комплекса диагностики, включающего ультразвуковое исследование печени и иммунологическое обследование больных муковисцидозом.

3. Целесообразность введения в терапию муковисцидоза гепатотропных и иммунокорректирующих средств.

П у б л и к а ц и и . По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, указатели литературы, включающего 114 отечественных и 136 иностранных источников. Работа изложена на 189 страницах машинописи, текст изложен на 118 страницах, иллюстративный материал представлен 19 таблицами и 14 рисунками.

Характеристика наблюдаемых больных и методы исследования

Под наблюдением находилось 43 больных муковисцидозом в возрасте от 1 до 15 лет, при этом в возрасте от 1 до 3-х лет - II детей, от 4-х до 7 лет - 16 детей и от 8 до 15 лет - 16 больных. Большинство больных страдало смешанной формой муковисцидоза ($48,8 \pm 7,6\%$), легочная форма диагностирована у 16 больных ($37,2 \pm 7,4\%$) и кишечная - у 6 пациентов ($14,0 \pm 5,3\%$). Тяжесть течения заболевания оценивалась согласно шкале Швахмана. В отличие от ранее опубликованных работ, посвященных изучению тяжелых форм муковисцидоза, в группе наблюдаемых больных с данным заболеванием преобладало относительно легкое течение муковисцидоза ($88,4 \pm 4,9\%$).

Больные обследовались как в период ремиссии, так и в фазу обострения основного патологического процесса.

Группу сравнения составили дети, страдающие хроническим персистирующим гепатитом (31 больной) и хронической пневмонией (12 детей). Все больные в данной группе находились в компенсированном состоянии. Большинство детей (24 пациента) с хроническим гепатитом обследовано в стадию клинико-лабораторной ремиссии, при отсутствии признаков острой респираторной вирусной инфекции. Обострение хронического бронхолегочного процесса на

момент исследования диагностировано у 2-х детей, страдавших хронической пневмонией.

Контрольную группу составили 40 здоровых детей в возрасте от 1 до 13 лет.

Клинический метод включал в себя сбор анамнестических данных, проведение общего осмотра. Размеры печени определялись методами пальпации и перкуссии по М.Г. Курлову. Пальпация органа проводилась по 3-м линиям: правой передней аксиллярной, правой срединно-ключичной и срединной.

Биохимические методы исследования функции печени проводились в следующем объеме: определение содержания общего билирубина и его фракций, активности аминотрансфераз, фруктозомонофосфатальдолазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы, содержания общего холестерина и β - липопротеидов, общего белка и белковых фракций, уровня тимоловой пробы. Для оценки состояния структуры печени применялся ультразвуковой метод исследования: А - сканирование печени проводилось во всех группах больных с помощью отечественного аппарата "Эхо - II"; для выявления более тонких различий в структуре органа, использовалось двумерное ультразвуковое исследование с "серой шкалой". (аппарат фирмы " Toshiba "). Данный метод применялся у 16 больных муковисцидозом и 5 детей, страдающих хроническим персистирующим гепатитом.

Для исключения влияния на формирование патологических процессов в печени вируса гепатита В у больных муковисцидозом и хронической пневмонией определялся австралийский антиген методом ВИЭФ. При этом только у одного больного муковисцидозом был выявлен HBe Ag, что заставило исключить данного ребенка из основной группы.

Иммунологическое исследование крови включало в себя определение уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G / Mancini e.a., 1965 /, содержанию комплемента по 50,0% гемолизу / Л.С.Резникова, 1967 /, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) / Digeon e.a., 1977 /, а также определение абсолютного количества Т- и В- лимфоцитов, числа теофиллинрезистентных (ТФР-Т-) лимфоцитов. Подсчет теофиллинчувствительных (ТФЧ-Т-) лимфоцитов осуществлялся путем вычитания ТФР-Т- клеток из числа Т- лимфоцитов / И.Д.Полякина с соавт., 1988; Shoge e.a., 1978 /. Известно, что ТФР-Т- клетки обладают функциональными свойствами Т- хелперов, а ТФЧ-Т- лимфоциты - Т- супрессоров / Limatibal e.a., 1978 /. Фагоцитарная активность нейтрофилов оценивалась по уровню спонтанного НСТ- теста / Park e.a., 1968 /.

Дополнительно, с целью определения частоты поражения печени при тяжелых формах муковисцидоза, закончившихся летально, проводилось морфологическое изучение структуры этой железы (объединенная городская детская прозектура г. Свердловска). Обработка результатов исследования проведена методом вариационной статистики / Л.С.Каминский, 1964 / с вычислением средних величин (\bar{m}), ошибки средней (m), квадратичного отклонения (σ). Также определялся коэффициент корреляции (r) и χ^2 - критерий. Учитывая небольшой объем основной группы, что свойственно для генетически детерминированных заболеваний, мы оперировали относительными процентами, используя метод альтернативного варирования / И.А.Ойвин, 1960 /.

• Результаты работы и их обсуждение

Поражение печени, наблюдаемое у больных муковисцидозом, расценивается как жировой гепатоз, реактивный гепатит или цирроз.

Анализ полученных нами клинических данных показал, что поражение печени было зарегистрировано у большинства больных.

Увеличение печени, выявленное методом пальпации, зарегистрировано у $79,1 \pm 6,2\%$ больных муковисцидозом. Плотный край железы определялся у $32,4 \pm 7,1\%$ больных с гепатомегалией. Из внепеченочных проявлений существенное значение имели геморрагический синдром ($14,7 \pm 6,1\%$, $P < 0,05$) и симптом пальмарной эритемы ($55,9 \pm 8,5\%$, $P < 0,001$).

Сопоставление результатов перкуторного исследования органа выявило увеличение размеров печени у всех больных муковисцидозом независимо от данных пальпаторного исследования. Это позволило рекомендовать перкуторный метод исследования как ведущий для оценки размеров печени у больных муковисцидозом.

На основании перкуссии и пальпации печени можно судить лишь о размерах органа, но нельзя оценить характер его поражения.

Использование одномерного ультразвукового метода позволило выявить поражение печени у 22-х больных муковисцидозом, что составило $52,4 \pm 7,7\%$. Изменения структуры органа при муковисцидозе по данным эхогепатограммы соответствовали у 21 больного картине хронического гепатита, у 1 ребенка был диагностирован цирроз печени. Среди всех обследованных больных хронической пневмонией был зарегистрирован нормальный тип эхограмм.

Патологический тип эхогепатограммы чаще наблюдался у больных со смешанной и легочной, чем с кишечной формой муковисцидоза ($P < 0,001$), что может указывать на наличие механизмов формирования гепатопатий, не связанных с синдромом нарушенного всасывания.

Сопоставление результатов ультразвукового исследования с

данными анамнеза показало существенное значение фактора длительности заболевания для развития патологических изменений в печени; у $75,0 \pm 10,8\%$ больных с продолжительностью болезни более 6 лет регистрировалась нарушенная эхогепатограмма ($P < 0,01$).

Для развития поражения печени также представляет опасность тяжелое течение муковисцидоза ($P < 0,001$). Так, все больные с оценкой по шкале Швахмана ниже 56 баллов имели измененную эхогепатограмму. Однако, нарушение ультразвуковой структуры печени при относительно легком течении муковисцидоза не представляется казуистическим случаем. Изменение эхогепатограммы по типу хронического гепатита отмечено у половины больных с оценкой по шкале Швахмана более 56 баллов. Проведение В-сканирования позволило выявить у 2-х детей с патологическим типом одномерной эхограммы цирроз печени. Двумерное ультразвуковое исследование не зарегистрировало нарушений в структуре печени у больных муковисцидозом с нормальным типом одномерных эхограмм.

Таким образом, А-сканирование является информативным методом диагностики поражения печени при муковисцидозе, хотя и уступает по значимости В-сканированию.

Ультразвуковое исследование частично отражает структуру печени, но не дает функциональной оценки гепатоцитов. Активность ферментов - маркеров цитолиза, характеризующих структурную целостность гепатоцита, не превышала у больных муковисцидозом нормальных величин.

Анализ протеинограммы не обнаружил глубоких нарушений белковосинтетической функции печени. Умеренные явления диспротеинемии у больных с измененной эхогепатограммой могут быть связаны не только с поражением печени, а быть следствием хроничес-

кого воспалительного процесса в бронхолегочной системе и органах желудочно-кишечного тракта.

В отличие от данных литературных источников / Feigelson, Resau, 1972; Domenik et al., 1975 /, мы не нашли повышения активности маркеров холестаза (щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы). Возможно, повышение активности этих ферментов происходит в стадии сформированного цирроза печени.

Помимо увеличения активности этих ферментов биохимическим признаком холестаза является гипербилирубинемия. Анализ собственного материала показал, что у больных муковисцидозом, независимо от результатов ультразвукового исследования, пигментный обмен не нарушен. Средний уровень билирубина не превышал нормальных показателей, хотя у 4-х больных с измененной эхогепатограммой имелись эпизоды повышения содержания общего билирубина в сыворотке крови в основном за счет неконъюгированной фракции. При сопоставлении с результатами клинического обследования ни у одного из данных больных не обнаружено желтухи. Во всех случаях уровень билирубина не превышал 43 мкмоль/л. В динамике произошло снижение концентрации билирубина до нормальных значений. Однако, учитывая литературные данные, свидетельствующие о развитии стойкой гипербилирубинемии при сформированном циррозе печени, можно предположить, что у этих больных наблюдалась начальная стадия цирроза или же фиброз печени.

Также не наблюдалось характерных для синдрома холестаза повышения уровня холестерина и β - липопротеидов в сыворотке крови / А.Ф.Блггер с соавт., 1984; Ю.П.Никитин с соавт., 1985 /.

Следует подчеркнуть, что увеличение содержания билирубина не сопровождалось нарастанием активности аминотрансфераз, что может свидетельствовать о сохранной структуре гепатоцита.

Подводя итог вышеизложенным данным, хотелось бы отметить, что, хотя изменения ультразвуковой картины печени при муковисцидозе были характерны для хронического гепатита, результаты биохимического исследования не были типичными для развития патологического процесса в паренхиме органа. Вероятно, структура и функция гепатоцита при муковисцидозе долгое время может сохраняться и страдать лишь при сформированном циррозе печени, так как патологические изменения локализуются в основном в строме органа и заключаются в развитии фиброза.

На наш взгляд, холестатический механизм не является единственным в развитии патологического процесса в печени, так как он не всегда в состоянии объяснить возникновение тех или иных морфо-функциональных изменений в органе.

Биохимические методы исследования функции печени позволяли исключить поражения гепатоцита, но не раскрыли интимные механизмы генеза вовлечения печени в патологический процесс. Проведенное нами иммунологическое исследование дало возможность не только охарактеризовать иммунный статус наблюдаемых больных, но и ответить на данный вопрос.

Анализ результатов иммунологического исследования крови показал, что в фазу ремиссии у больных муковисцидозом раннего возраста по сравнению со здоровыми детьми наблюдалась тенденция к снижению Т- и В- лимфоцитов, обусловленная, возможно, низким уровнем ТФР-Т- лимфоцитов ($P < 0,001$). Содержание З-х классов иммуноглобулинов, комплемента, ЦИК и функциональная активность нейтрофилов были в пределах нормы.

В фазу обострения отмечалось существенное снижение показателей клеточного иммунитета, В- лимфоцитов. Однако содержание иммуноглобулинов А, М, G не отличалось от уровня здоровых, отмечалась тенденция к нарастанию концентрации ЦИК.

Сопоставление результатов иммунологического исследования в различные фазы воспалительного процесса не выявило существенного различия между показателями иммунитета у больных раннего возраста.

В период клинико-лабораторной ремиссии у больных муковисцидозом старше 3-х лет намечалась тенденция к увеличению общего количества лимфоцитов и Т- клеток в периферической крови. На фоне умеренно выраженных изменений клеточного звена иммунитета наблюдалось количественное перераспределение иммунорегулирующих клеток, которое выражалось в увеличении абсолютного числа ТФР-Т- клеток в 2 раза, сопровождаемое снижением содержания ТФЧ-Т- лимфоцитов ($P < 0,05$).

Изменение в системе иммунорегулирующих клеток привело, вероятно, к повышению функциональной активности В- лимфоцитов и соответственно обуславливало увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов G и M (соответственно $P < 0,01$ и $P < 0,05$).

Фагоцитарная активность полиморфноядерных гранулоцитов даже в фазе ремиссии была повышенной ($P < 0,05$), что, возможно, является проявлением защитного механизма в ответ на высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов.

Фаза обострения у больных муковисцидозом старшей возрастной группы также как и больных моложе 3-х лет характеризовалась тенденцией к снижению Т- и В- лимфоцитов. Содержание иммуноглобулинов G и M, ЦИК, также фагоцитарная активность нейтрофилов были повышены; количество ТФР-Т- лимфоцитов и уровень комплемента оставались в пределах возрастной нормы.

По полученным данным фаза обострения отличалась от ремиссии лишь нарастанием активности фагоцитоза ($P < 0,05$).

Иммунологическое исследование при различных формах заболевания выявило некоторые особенности. Легочная и кишечная формы заболевания характеризовались снижением или нормальным содержанием показателей клеточного и гуморального иммунитета. Напротив, при смешанной форме, протекающей с вовлечением в патологический процесс органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, отмечалась тенденция к повышению уровня Т- лимфоцитов, сопровождающаяся перераспределением содержания иммунорегулирующих клеток. В свою очередь это приводило к усилению функциональной активности В-лимфоцитов, обуславливая высокое содержание сывороточных иммуноглобулинов ϵ ($P < 0,05$) и ЦИК ($P < 0,05$). Развитие иммунокомплексного механизма, вероятно, может оказывать патогенное действие на печень, так как элиминация ЦИК осуществляется в основном ретикулоэндотелиальной системой данного органа.

Анализ результатов иммунологического исследования у больных муковисцидозом с измененной эхогепатограммой показал, что у данного контингента отмечается снижение ТФЧ-Т- лимфоцитов, обладающих супрессорной функцией ($P < 0,001$) (таблица). Обнаружена обратная взаимосвязь между уровнем иммунных комплексов и ТФЧ-Т- лимфоцитов ($r = -0,537$, $P < 0,01$) у больных муковисцидозом с вероятно развившимся фиброзом печени. Увеличение концентрации ЦИК в сыворотке крови у больных муковисцидозом с поражением печени сочеталось с повышенным содержанием иммуноглобулинов классов М и ϵ (соответственно $r = 0,648$, $P < 0,001$ и $r = 0,523$, $P < 0,02$).

Таким образом, обнаружена связь между поражением печени и иммунопатофизиологическими реакциями, свидетельствующими о развитии иммунокомплексного механизма повреждения данного органа.

Еще одним исследованием, подтверждающим иммунокомплексный

Таблица

Иммунологические показатели крови у больных муковисцидозом и хроническим персистирующим гепатитом (ХП) (М + m)

Группы детей	Иммунологические показатели										
	10 ⁹ /л		:		г/л		:		ед.		:
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Больные муковисцидозом с патологическим типом эхогепатограмм I группа	2,526± 0,368	1,120± 0,137	0,200± 0,055	0,701± 0,095	0,229± 0,032	15,121± 1,646	1,536± 0,166	1,179± 0,119	42,959± 2,459	113,813± 23,942	11,375± 0,726
n _I	16	16	16	14	14	16	16	16	8	16	8

Больные муковисцидозом с нормальным типом эхо-

Продолжение таблицы

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II	12
гепатограмм II группа	2,032±	1,081±	0,328±	0,561±	0,584±	9,964±	1,287±	0,754±	39,990± ^{XX}	55,333±	11,200±
	0,287	0,114	0,075	0,066	0,147	0,809	0,135	0,185	1,086	4,679	1,475
n ₂	7	7	7	7	7	7	7	7	4	6	5
Больные хро- ническим персистирую- щим гепати- том (XIII) III группа	2,278±	1,360±	0,321±	0,844± ^{XX}	0,607±	15,002± ^{XX}	1,178±	1,368±	34,942± ^{XXX}	82,091± ^X	5,000±
	0,213	0,116	0,039	0,117	0,074	1,610	0,088	0,148	1,769	17,010	2,452
n ₃	24	24	24	24	20	24	24	24	5	22	4
Здоровые дети старше 3-х лет	2,644±	1,175±	0,380±	0,516±	0,718±	10,354±	1,037±	1,025±	43,985±	36,875±	10,167±
	0,142	0,119	0,041	0,046	0,124	0,586	0,089	0,118	0,525	8,437	0,771
n ₄	26	26	26	15	11	14	14	14	22	8	24
P _{I-II}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P _{I-III}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Продолжение таблицы

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II	12
P_{II-III}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание:

P_{I-II} - достоверность различий показателей между I и II группами больных ;

P_{I-III} - достоверность различий показателей между I - III группами больных ;

P_{II-III} - достоверность различий показателей между II - III группами больных ;

x - $P < 0,05$ со здоровыми детьми ;

xx - $P < 0,01$ со здоровыми детьми ;

xxx - $P < 0,001$ со здоровыми детьми.

механизм является определение уровня комплемента. Анализ наших данных показал, что у больных муковисцидозом с патологическим типом эхогепатограмм имелась тенденция к снижению уровня комплемента ($P > 0,05$). В литературе имеются данные, указывающие на осаждение иммунных комплексов в тканях без участия комплемента при заболеваниях с ранее доказанным иммунокомплексным механизмом / Albin et al., 1982 /. При этом повраждающее действие ЦИК связано с состоянием макрофагальной системы и активностью нейтрофилов.

Известно, что фагоцитирующие мононуклеары активируют фибробласты, выделяя факторы, усиливающие *in vitro* пролиферацию фибробластов, секрецию ими коллагена, коллагеназы, простогландинов, лизосомальных гидролаз / Hamilton et al., 1981 ; Dehman et al., 1984 /. Фибробласты секретируют, в свою очередь, ряд факторов, оказывающих влияние на функциональное состояние макрофагов / Reporter, 1979 /. При нарушении динамического равновесия между этими клетками может наблюдаться как недостаточность синтеза коллагена, так и его гиперпродукция, ведущая к развитию фиброза.

Вероятно, избыточное образование ЦИК, приводит к нарушению взаимодействия между купферовскими клетками печени и клетками соединительной ткани, что способствует развитию фиброза.

Сопоставление клинико-лабораторных и инструментальных данных позволило высказать предположение о стадийности вовлечения печени в патологический процесс при муковисцидозе. При этом стадия префиброза характеризовалась наличием гепатомегалии, неизменной ультразвуковой картины печени и нормальных иммунологических показателей. В стадию фиброза также отмечались гепатомегалия, плотный край печени ($P < 0,05$), пальмарная эритема ($P < 0,01$),

патологический тип эхогепатограммы и иммунологические сдвиги (ТФЧ-Т- лимфопения, высокая концентрация иммуноглобулинов G и ЦИК). Присоединение к данным признакам стойких изменений со стороны биохимических показателей свидетельствует о наличии сформированного цирроза печени.

Терапевтические мероприятия мы строили, основываясь на патогенетических принципах. Так как нельзя полностью исключить влияние холестаза на формирование патологических изменений в печени, мы применяли желчегонную терапию, жирорастворимые витамины А и Е. В качестве основного препарата использовался зиксорин, являющийся индуктором микросомальных оксидаз, с успехом применяющийся при заболеваниях печени. В последнее время появились сообщения об иммунокорректирующем действии зиксорина .

/ С.А.Макарова, 1985 /.

Препарат получали 8 больных муковисцидозом в возрасте от 3-х до 12 лет, имевших признаки поражения печени: гепатомегалия, изменения на эхогепатограмме типа хронического гепатита. Зиксорин назначался в дозе 10 мг/кг в течении 10 дней в фазу ремиссии воспалительного бронхолегочного и кишечного процесса.

Иммунный статус этих больных характеризовался наличием ТФР-Т- лимфоцитоза и ТФЧ-Т- лимфопении, высоким уровнем 3-х классов иммуноглобулинов и ЦИК ($P < 0,05$).

Терапевтический эффект проявлялся уменьшением синдрома интоксикации, положительной динамикой со стороны локальных изменений: исчезновению болевого синдрома у всех больных, сокращение размеров печени у половины детей.

У 8 детей, получавших зиксорин, проведено иммунологическое исследование крови через 1 месяц, по окончании курса. Наблюдалась тенденция к увеличению общего числа лимфоцитов. Уровень

T- лимфоцитов не менялся. Произошло перераспределение иммунорегулирующих клеток: возрастание содержания ТФЧ-Т- клеток (соответственно 0,265 и 0,931; $P < 0,05$), сопровождаемое тенденцией к уменьшению ТФР-Т- лимфоцитов. Концентрация иммуноглобулинов G и A снизилась в 2 раза ($P < 0,05$), наблюдалась тенденция к уменьшению иммуноглобулинов M и ЦИК. Контрольную группу составили 6 больных муковисцидозом старшего возраста с диагностированным поражением печени, которые получали ферментативную и желчегонную терапию, жирорастворимые витамины A и E. Динамическое наблюдение за группой этих больных не выявило существенных изменений в состоянии иммунной системы.

Поэтому, учитывая положительную динамику со стороны клинических симптомов, а также иммунорегулирующее действие зиксорина, можно рекомендовать его для включения в комплекс медикаментозной терапии при муковисцидозе. Хотелось бы отметить, что иммуномодулирующий эффект препарата направлен на развитие изменения соотношения ТФР- и ТФЧ-Т- лимфоцитов без существенного влияния на уровень T- лимфоцитов, который был исходно повышен.

Таким образом, под действием зиксорина изменялось соотношение иммунорегулирующих клеток, происходило снижение содержания иммуноглобулинов и уровня ЦИК, что, вероятно, ингибировало развитие иммунокомплексного механизма поражения печени. Однако, на фоне клинического улучшения и позитивных сдвигов в иммунологических реакциях под воздействием зиксорина, мы не наблюдали положительной динамики по данным повторного ультразвукового исследования, что указывает на стабильность возникших морфологических изменений фиброзного характера. Поэтому, со всей остротой встает вопрос о ранней диагностике поражения печени и своевременном подключении гепатотропной и, по нашим данным, иммунорегулирующей терапии.

ВЫВОДЫ

1. Частота поражения печени при муковисцидозе по данным клинико-инструментального и морфологического наблюдений варьирует от 52,4% до 70,3%. При этом ультразвуковой метод исследования является эффективным для прижизненной диагностики патологических изменений в органе.

2. Результаты клинического обследования свидетельствуют о значительных трудностях для выявления поражения печени при данном заболевании. Для муковисцидоза наиболее существенное значение имеют плотная консистенция края органа ($P < 0,05$) и пальмарная эритема ($P < 0,01$), позволяющие их расценивать как тест-систему для диагностики поражения печени на догоспитальном этапе.

3. Частота клинико-морфологических изменений в печени зависит от длительности ($P < 0,01$) и тяжести ($P < 0,001$) заболевания. Однако, нельзя забывать, что поражение печени встречается в высоком проценте случаев среди легких форм муковисцидоза (45,9%).

4. Отличительной чертой состояния иммунной системы у больных муковисцидозом с поражением печени является ТФЧ-Т-лимфопения ($P < 0,05$), которая сопровождается гипериммуноглобулинемией ϵ и высоким уровнем ЦИК ($P < 0,05$), что позволяет предположить развитие иммунокомплексного механизма поражения печени.

5. При построении терапии и диспансерного наблюдения следует учитывать иммунокомплексный механизм формирования патологических изменений в данной железе. Назначение больным элксорина обуславливает выраженный терапевтический эффект.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные позволяют рекомендовать для оценки

состоянии печени комплексное исследование, включающее в себя клинические, иммунологические и ультразвуковой методы.

2. Необходимо рассматривать симптомы пальмарной эритемы и уплотнения края печени как скрининг - тест при развившемся фиброзе данного органа у больных муковисцидозом. Оценка по шкале Швахмана ниже 56 баллов указывает на формирование поражения печени.

3. Сочетание увеличения размеров печени с высоким уровнем АЛК может быть использовано для ранней диагностики поражения печени при муковисцидозе.

4. Рекомендуется педиатрам и пульмонологам включать в базисную терапию гепатотропные и иммунорегулирующие препараты у больных муковисцидозом в сочетании с поражением печени.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Богданова Л.В., Бейкина Я.В. Клинико-иммунологические параллели у больных с поражением печени при муковисцидозе и хроническом персистирующем гепатите // Фундаментальные и прикладные научные исследования практическому здравоохранению: Тезисы докладов годичной научной сессии Медицинского института. - Свердловск, 1987. - С. 96-97.

2. Богданова Л.В. Использование зиксорина в комплексном восстановительном лечении муковисцидоза у детей // Разработка и внедрение методов восстановления и реабилитации нарушенных функций и структур организма: Тез. докл. - Свердловск, 1987. - С. 6-7.

3. Павлов Г.В., Богданова Л.В., Вибе А.Б. Клинико-морфологические варианты поражения гепатобилиарной системы у детей с муковисцидозом // Вопр. охраны материнства и детства. - 1988. - № 3. - С. 76.

4. Шитко В.И., Богданова Л.В., Бейкин Л.Б., Павлов Г.В.
Иммунитет к бактериальным и вирусным инфекциям при муковисци-
дозе // Клиническая иммунология детских инфекций / Под ред.
В.В. Фомина, Н.Е. Санниковой. - Свердловск: Изд-во Урал. ун-та,
1988. - С. 210-221.

5. Богданова Л.В. Показатели клеточного и гуморального
иммунитета у больных муковисцидозом с поражением печени //
Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных
физиологических и патологических состояниях: Тез. докл. -
Челябинск, 1988. - С. 13.

Подписано к печати 05.09.1988. НС 30356

Формат 60 x 84/16. Бумага для множительных аппаратов.

Печать плоская. Объем 1,0 уч. изд. л. Тираж 100 экз. Заказ 651
Бесплатно.

Типолаборатория университета, 620083 г. Свердловск, К-83
пр. Ленина 51.