

С. П. Шкляр

УДОСКОНАЛЕННЯ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, ПОЄДНАНІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ

Харківський державний медичний університет

Імунні механізми у патогенезі поєднаних хронічних захворювань не можна вважати вичерпно вивченими, хоча з'ясовано, що стан клітинного та гуморального ланцюгів імунного захисту характеризується різноспрямованими порушеннями [1; 2]. Зважаючи на те, що загальний стан неспецифічного імунного захисту визначається багатофакторними внутрішньосистемними взаємозв'язками між окремими показниками та ланками імунної системи, досить актуальним є дослідження механізмів і гістерезису компенсаторних реакцій, їх спрямованості та виразності у хворих молодого віку з поєднаними хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ХЗ ШКТ) і хронічними обструктивними захворюваннями легенів (ХОЗЛ). Актуальним є визначення особливостей імунної системи у взаємозв'язку з тривалістю перебігу захворювання, оскільки навіть за умов відсутності загострень поєднані патології у хворих клінічно маніфестуються імунодефіцитними станами (ІДС), що, в свою чергу, призводить до погіршення перебігу поєднаних хронічних захворювань.

Метою роботи було удосконалення діагностики імунорегуляторних реакцій на основі обґрунтування клінічного алгоритму оцінки стану системи неспецифічного імунного захисту в осіб молодого віку з поєднаною патологією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано у межах комплексної міжкафедральної НДР Харківського державного медичного університету «Моніторинг здоров'я підлітків та осіб молодого віку: етіологічні моделі, обґрунтування та оцінка ефективності профілактики».

Програма дослідження включала вивчення стану Т-, В- і фагоцитарного ланцюга імунітету в групах хворих із поєднаними ХЗ ШКТ і ХОЗЛ, а також в осіб контрольної групи. Кров для імунологічних досліджень брали з кубітальної вени вранці натще. Кількісний вміст Т-лімфоцитів (CD3⁺), їх субпопуляцій (CD4⁺ і CD8⁺) та В-лімфоцитів (CD19⁺) визначали методом непрямой мембранної імунофлюоресценції. Чисельність Т-активної субпопуляції лімфоцитів визначали в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана (Е-РОК) [3]. Про порушення експресії рецепторів на імунокомпетентні клітини (ІКК) робили висновок на підставі наявності підвищення питомої ваги Е-РОК та CD3⁺ клітин [4].

Функціональну активність ІКК оцінювали за рівнем спонтанної проліферації лімфоцитів і показником інтенсивності проліферації під впливом ФГА [5]; блокуючу активність автосироватки вивчали за величиною пригнічення бласттрансформації лімфоцитів з ФГА (у присутності автосироватки та без неї)

[6]. Вміст сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) і секреторного імуноглобуліну (sIgA) у слині визначали спектрофотометричним методом з 7,0 % ПЕГ, для чого застосовували моноспецифічні сироватки проти імуноглобулінів людини [7]. Фагоцитарний ланцюг імунітету оцінювали за фагоцитарною та метаболічною активністю нейтрофілів крові. Як об'єкт фагоцитозу використовували інактивовану добову культуру стафілокока (штам 209); визначали фагоцитарне число (ФЧ — кількість клітин, які фагоцитували) та фагоцитарний індекс (ФІ) нейтрофілів (через середню кількість мікробних тіл) [8]. Метаболічну активність клітин, які фагоцитували, оцінювали за спонтанним й індукованим НСТ-тестами [9]; як стимулятор цих тестів використовували інактивовану добову культуру стафілокока (штам 209).

Для відображення закономірностей стану імунної системи розроблено методику побудови гістерезисограм (у вигляді стандартизованої формули) компенсаторних змін імунного статусу, яка відображає ступінь імуних розладів (D) за кожним з аналізованих показників імунограми, яку розраховували за формулою:

$$D = 100(d_n/d_0) - 100,$$

де d_n — аналізований показник імунограми конкретного хворого; d_0 — референтне значення відповідного показника.



Для побудови гістерезисограми імунної системи (ГІС) і формули імунних розладів (ФІР) застосовано коефіцієнт діагностичної цінності, який обчислювали за формулою:

$$G_j = 2(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)/(M_1 - M_2)^2,$$

де σ_1 і σ_2 — середні квадратичні відхилення; M_1 і M_2 — середні арифметичні показники.

При складанні ГІС показники імунного статусу розташовували у послідовності зменшуваної інформативності; для побудови ФІР застосовували значення G_j , відбирали найбільш інформативні показники, позначаючи верхнім індексом його збільшення або зменшення, а нижнім — ступінь виразності розладів.

Аналіз результатів виконано із застосуванням методів варіаційної статистики та принципів

патоінформатики [10; 11]; використовували алгоритми статистичних методів зі стандартного набору статистичного інструментарію ліцензованого програмного середовища "Excel".

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення етапів формування компенсаторних реакцій у системі неспецифічного імунного захисту дало підстави визначити деякі кількісні закономірності. Патометричний аналіз цих кількісних закономірностей виконано у хворих із поєднаними ХЗ ШКТ і ХОЗЛ. Хворих поділили на дві групи: перша — 73 особи з давністю клінічної маніфестації до 5 років; друга — 37 хворих із давністю клінічної маніфестації понад 5 років. Під час патометричного аналізу змінених фізіологічних ре-

акцій хворих визначали інформативність, діагностичну цінність найбільш значущих показників стану системи неспецифічного імунного захисту.

Найбільш діагностично цінним (3,495 біт) показником, що підтверджував наявність імунорегуляторних реакцій компенсації (табл. 1), є відносне значення кількості $T_{акт}$ лімфоцитів; з'ясовано, що його зменшення до рівня $0,8T_{реф}$ практично в п'ять разів частіше реєструється у хворих другої групи: у $(14,0 \pm 5,3)$ і $(72,1 \pm 6,8)$ % осіб відповідно. Патометричні коефіцієнти індикатора такі: $ПК^- = -7,1$ і $ПК^+ = +4,1$. Цей патометричний індикатор посідає перше рангове місце в діагностичному алгоритмі; наявність пригнічення Т-ланцюга неспецифічного імунного захисту у хворих із давністю клінічної маніфестації понад

Таблиця 1

Патометричне значення індикаторів імунорегуляторних реакцій у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ і ХОЗЛ

| Індикатори імунорегуляторних реакцій | | Тривалість перебігу | | Діагностична цінність, пат | Інформативність критерію, біт | Ранг критерію |
|--|----------|----------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------|
| | | до 5 років, $n_1=73$ | понад 10 років, $n_2=37$ | | | |
| індикатори | градації | $P \pm m$ (%) | $P \pm m$ (%) | | | |
| 1. $T_{акт}(\%) < 0,8T_{реф}$ $\eta^2=34; P<0,001$ | так | 14,0±5,3 | 72,1±6,8 | -7,1 | 2,073 | 1 |
| | ні | 86,0±5,3 | 27,9±6,8 | +4,1 | 1,422 | |
| | усього | 100,0 | 100,0 | — | 3,495 | |
| 2. $IC_{РБТЛ_{СТ}} < 1,0$ $\eta^2=28; P<0,0001$ | так | 9,3±4,4 | 60,9±7,2 | -8,1 | 2,103 | 2 |
| | ні | 90,7±4,4 | 39,1±7,2 | +3,6 | 0,941 | |
| | усього | 100,0 | 100,0 | — | 3,045 | |
| 3. $IC_{НСТ_{СТ}} < 1,0$ $\eta^2=25; P<0,001$ | так | 30,2±7,0 | 80,4±5,8 | -4,2 | 1,067 | 3 |
| | ні | 69,8±7,0 | 19,6±5,8 | +5,5 | 1,386 | |
| | усього | 100,0 | 100,0 | — | 2,453 | |
| 4. Спонтанний $НСТ_{СТ} < 1,0$ $\eta^2=21; P<0,001$ | так | 14,0±5,3 | 58,7±7,3 | -6,2 | 1,396 | 4 |
| | ні | 86,0±5,3 | 41,3±7,3 | +3,1 | 0,713 | |
| | усього | 100,0 | 100,0 | — | 2,109 | |
| 5. $CD19^+/T_{акт} > 1,5$ $\eta^2=20; P<0,001$ | так | 40,5±7,5 | 84,8±5,3 | -3,2 | 0,711 | 5 |
| | ні | 59,5±7,6 | 15,2±5,3 | +5,9 | 1,312 | |
| | усього | 100,0 | 100,0 | — | 2,024 | |
| 6. $СПЛ_{СТ} > 1,0$ $\eta^2=19; P<0,001$ | так | 9,3±4,4 | 50,0±7,4 | -7,3 | 1,486 | 6 |
| | ні | 90,7±4,4 | 50,0±7,4 | +2,6 | 0,526 | |
| | усього | 100,0 | 100,0 | — | 2,012 | |
| 7. $slgA_{СТ}/lgA_{СТ} < 1,0$ $\eta^2=17; P<0,001$ | так | 37,2±7,4 | 79,1±6,2 | -3,3 | 0,685 | 7 |
| | ні | 62,9±7,4 | 20,9±6,2 | +4,8 | 0,999 | |
| | усього | 100,0 | 100,0 | — | 1,684 | |



5 років вірогідно ($P < 0,0001$) вища і, на відміну від раннього періоду перебігу поєднаної патології, не компенсується збільшенням абсолютної кількості лімфоцитів.

На другому ранговому місці за показником діагностичної цінності ($I = 3,045$ біт) — співвідношення між значенням індексу стимуляції (ІС) РБТЛ конкретного хворого та референтним значенням цього показника. Нами виявлено, що зменшення індексу більш характерне для тривалого перебігу поєднаних ХЗ ШКТ і ХОЗЛ (відзначалося у $(60,9 \pm 7,2)$ % хворих другої та $(9,3 \pm 4,4)$ % — першої групи; $P < 0,0001$). Патометричні коефіцієнти індикатора такі: $ПК^- = -8,1$ і $ПК^+ = +3,6$. Патологічне значення індикатора полягає в тому, що пригнічення РБТЛ свідчить на користь регуляторного дисбалансу та наявності імунорегуляторної декомпенсації ($P < 0,001$).

На третьому ранговому місці за показником діагностичної цінності ($I = 2,453$ біт) — співвідношення між вимірним і референтним значеннями ІС НСТ-тесту, що характеризує стан фагоцитарного ланцюга і, як з'ясовано нами, вірогідно ($P < 0,001$) частіше реєструється у хворих із давністю клінічної маніфестації понад 5 років — $(80,4 \pm 5,8)$ % випадків, тимчасом як у першій групі — $(30,2 \pm 7,0)$. Власне, оскільки НСТ-тест відображає компенсаторні резерви фагоцитарного ланцюга, то і його відносне зменшення у віддаленому періоді свідчить про дисрегуляторні зміни та виснаження адаптаційних резервів системи неспецифічного імунного захисту ($ПК^- = -4,2$ та $ПК^+ = +5,5$).

У процесі дослідження нами також з'ясовано, що за показниками інформативності та діагностичної цінності існує ще низка критеріїв, які можна використовувати в алгоритмі діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації.

Зокрема, це стандартизований показник спонтанного НСТ-тесту ($I = 2,109$ біт), співвідношення між базовими показниками В-Т-ланцюгів ($I = 2,024$ біт), стан-

дартизований показник спонтанної проліферації лімфоцитів ($I = 2,012$ біт), а також співвідношення між стандартизованими показниками секреторного та сироваткового імуноглобуліну А ($I = 1,684$ біт) і деякі інші.

Для кожного із перелічених індикаторів визначено патометричні коефіцієнти (ПК), силу впливу та діагностичну цінність, що дозволило, застосовуючи принципи патоінформатики, використати ті з них, яким властива найвища інформативність. Як показано у табл. 1, індикатори діагностики імунорегуляторного стану неспецифічного імунного захисту залежно від давності клінічної маніфестації поєднаних ХЗ ШКТ і ХОЗЛ характеризуються різними діагностичною цінністю та ПК.

Водночас, для спрощення діагностики імунорегуляторних

реакцій компенсації розроблено табличний алгоритм — відносно простий та не менш інформативний. Перевагами вказаного алгоритму (табл. 2) є те, що після безпосереднього виконання лабораторних досліджень їх результати аналізуються у визначеній алгоритмом послідовності й оцінюються відповідно до патометричного значення відповідних індикаторів.

Окремо слід зазначити, що застосована для розробки діагностичного алгоритму процедура послідовного патометричного аналізу індикаторів — діагностичних ознак — базується на тому, що попередньо (експертним методом) нами були встановлені максимально допустимі помилки першого ($\alpha = 1,5$ % — помилка гіпердіагностики) та другого (помилка гіподіагностики $\beta = 1,5$ %) роду, які не перевищують 1,0–3,0 %, що ви-

Таблиця 2

Алгоритм діагностики імунорегуляторних реакцій у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ і ХОЗЛ

| Логічне значення діагностичних критеріїв імунорегуляторних реакцій у хворих | Патометричні коефіцієнти при різних варіантах функціональних тестів | |
|---|---|--------|
| | Критерій | ПК |
| Питомий вміст Т-активних лімфоцитів | $< 0,8$ | $-7,1$ |
| $T_{\text{акт}}(\%) / T_{\text{реф}}$ | $\geq 0,8$ | $+4,1$ |
| Значення індексу стимуляції РБТЛ | $< 1,0$ | $-8,1$ |
| $IC_{\text{РБТЛ}} / IC_{\text{РБТЛ}_{\text{реф}}}$ | $\geq 1,0$ | $+3,6$ |
| Значення індексу стимуляції | $< 1,0$ | $-4,2$ |
| $IC_{\text{НСТ}} / IC_{\text{НСТ}_{\text{реф}}}$ | $\geq 1,0$ | $+5,5$ |
| Результати спонтанного НСТ-тесту | $< 1,0$ | $-6,2$ |
| $НСТ / НСТ_{\text{реф}}$ | $\geq 1,0$ | $+3,1$ |
| Значення імунорегуляторного індексу | $> 1,5$ | $-3,2$ |
| $CD19^+_{\text{СТ}} / T_{\text{акт. лімф}}$ | $\leq 1,5$ | $+5,9$ |
| Показник спонтанної проліферації лімфоцитів | $> 1,0$ | $-7,3$ |
| $СПЛ / СПЛ_{\text{реф}}$ | $\leq 1,0$ | $+2,6$ |
| Значення імуноглобулярного індексу | $< 1,0$ | $-3,8$ |
| $slgA_{\text{СТ}} / IgA_{\text{СТ}}$ | $\geq 1,0$ | $+5,1$ |

Примітка. Для кожного індикатора розраховують значення діагностичного критерію, а відповідні патометричні коефіцієнти складають; після досягнення діагностичного порога (-19 або $+19$) за допомогою шкали результату визначають тип реакції.



значає рівень діагностичної суми (ДС) ПК — максимальної (ДС_{max} = +19) та мінімальної (ДС_{min} = -19,0).

Застосування алгоритму діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації передбачає високу чутливість і специфічність, рівень яких становить не менше 98,5 %. Діагностика імунорегуляторних реакцій компенсації у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ і ХОЗЛ передбачає кількості етапну технологію:

— на першому (лабораторному) етапі виконують імунологічне дослідження;

— на другому (кількісно-аналітичному) етапі визначають стандартизовані співвідношення та дістають значення діагностичних критеріїв;

— на третьому (функціонально-діагностичному) етапі застосовують розроблений алгоритм методом послідовного додавання коефіцієнтів до досягнення одного із діагностичних порогів (ПС_{min} = -19; ПС_{max} = +19), а для спрощення діагностики застосовують патометричну шкалу (табл. 3).

Висновки

Обґрунтований за результатами клініко-імунологічного дослідження алгоритм діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації в осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ і ХОЗЛ

Таблиця 3

Шкала оцінки імунорегуляторних реакцій

| ПС | Тип реакції |
|---------------------------|--------------------------------------|
| ПС _{min} ≤ -19,0 | Імунозалежна регуляторна компенсація |
| -19 < ПС < 19 | Імунозалежний регуляторний дисбаланс |
| ПС _{max} ≥ +19,0 | Імунозалежна регуляторна компенсація |

враховує діагностичну цінність виявлених функціональних змін, клітинно-морфологічних та гуморальних механізмів під час виникнення та розвитку поєднаної патології. Функціональні тести, які містяться в алгоритмі, дозволяють зменшити об'єм діагностичних обстежень при збереженні точності діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації.

Для практичного застосування алгоритму діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації у системі диспансеризації осіб молодого віку та підлітків підготовлені та впроваджені методичні рекомендації галузевого рівня.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федосеев Г. В. Механизмы обструкции бронхов. — СПб.: МИА, 1995. — 333 с.

2. Santag S. J. Gastroesophageal reflux and asthma // Clin. Gastroenterology. — 2000. — N 5. — P. 9-30.

3. Череев А. Н. Количественная и функциональная оценка Т- и В-систем иммунитета. Общие вопросы. — М.: Медицина, 1976. — С. 26-28.

4. Кэтти Д., Райкундалиа Ч. Иммуноферментный анализ // Антитела. Методы. — М.: Мир, 1991. — Кн. 2. — С. 152-238.

5. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление. — М.: Медицина, 1991. — 271 с.

6. Белозоров А. П., Навольнев С. О., Мавров Г. И. Сравнительная характеристика некоторых методов иммуноферментного определения суммарных иммуноглобулинов // ЖМЭИ. — 1985. — № 1. — С. 78-81.

7. Гомоляко І. В. Нові аспекти вивчення морфофункціональної недостатності епітелію бронхів // Тер. арх. — 1989. — № 2. — С. 82-84.

8. Райт А. Основы иммунологии. — М., 1991. — 606 с.

9. Ткач В. Є., Александрук О. Д. Комплексне визначення прилипаючих клітин, поглинальної здатності полінуклеарів та проведення НСТ-тесту в мікродозах периферичної крові // Реєстр нововведень у практику охорони здоров'я. — Івано-Франківськ, 1998. — С. 64.

10. Петрович М. Л., Данилович М. И. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: математическое обеспечение прикладной статистики. — М.: Наука, 1988. — 410 с.

11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA). — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.

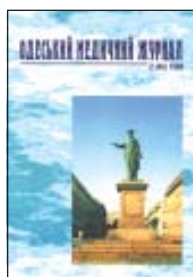
Передплачуйте і читайте

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

