

© Сергєєва О. Ю.

УДК 616. 71+612. 75-053. 5/6:616. 2/6-036. 12 (477)

Сергєєва О. Ю.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА СТРАТИФІКАЦІЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАХВО- РЮВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, ПОЄДНАНИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

Дослідження виконано у межах НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України: кафедри сімейної медицини, народної та нетрадиційної медицини, санології (зав. – проф. Шкляр С. П.) «Розробка, апробація та впровадження доказових технологій оцінки ефективності комплексного лікування» (2009-2013 р.).

Вступ. 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 [9, 11]. 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 та гістерезису компенсаторних реакцій, їх спрямованості та виразності у хворих молодого віку з поєднаними хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ХЗ ШКТ) та хронічними обструктивними захворюваннями легенів (ХОЗЛ). Актуальним є визначення особливостей імунної системи у взаємозв'язку з тривалістю перебігу захворювання, оскільки навіть за умов відсутності загострень поєднаної патології, у хворих клінічно маніфестуються імунодефіцитними станами (ІДС), що в свою чергу призводить до погіршення перебігу поєднаних хронічних захворювань.

Метою роботи було удосконалити діагностику імунорегуляторних реакцій на основі обґрунтування клінічного алгоритму оцінки стану системи неспецифічного імунного захисту у осіб молодого віку з поєднаною патологією.

Об'єкт і методи дослідження. Програма дослідження включала вивчення стану Т-, В- та фагоцитарного ланцюга імунітету в групах хворих з поєднаними ХЗ ШКТ та ХОЗЛ та серед осіб контрольної групи. Кров для імунологічних досліджень забирали із кубітальної вени вранці натще. Кількісний вміст Т-лімфоцитів (CD3+), їх субпопуляцій (CD4+ и CD8+) та В-лімфоцитів (CD19+) визначали методом непрямой мембранної імуофлюоресценції [10]. Про порушення експресії рецепторів на імунокомпетентні клітини (ІКК) робили висновок на підставі наявності підвищення питомої ваги Е-РОК та CD3+ клітин [3].

Функціональну активність ІКК оцінювали за рівнем спонтанної проліферації лімфоцитів та за показником інтенсивності проліферації під впливом ФГА [4]; блокуючу активність аутосироватки оцінювали по величині пригнічення бласттрансформації лімфоцитів з ФГА (без та в присутності аутосироватки) [1]. Вміст сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) та секреторного (sIgA) у слині визначали спектрофотометричним методом з 7,0% ПЕГ застосовуючи моноспецифічні сироватки проти імуноглобулінів людини [2]. Фагоцитарний ланцюг імунітету оцінювали по фагоцитарній та метаболічній активності нейтрофілів крові. В якості об'єкта фагоцитозу використовували інактивовану добову культуру стафілококу (штам 209); визначали фагоцитарне число (ФЧ – кількість клітин, які фагоцитували) та фагоцитарний індекс (ФІ) нейтрофілів (через середню кількість мікробних тіл) [6]. Метаболічну активність, клітин які фагоцитували оцінювали по спонтанному та індукваному НСТ-тесту [8].

Для відображення закономірностей стану імунної системи опрацьовано методику побудови гістерезисограм компенсаторних змін імунного статусу, яка відображає ступінь імунних розладів (D) по кожному із аналізованих показників імунограми, яку розраховували із застосуванням формули: $D = 100(d_n/d_0) - 100$, де d_n – аналізований показник імунограми конкретного хворого, d_0 – референтне значення відповідного показника. Для побудови гістерезисограми імунної системи (ГІС) та формули імунних розладів (ФІР) застосовано коефіцієнт діагностичної цінності, який обчислювали по формулі $G_j = 2(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)/(M_1 - M_2)^2$, де σ_1 та σ_2 – середні квадратичні відхилення, а M_1 та M_2 – середні арифметичні показники. При складанні ГІС показники імунного статусу розташовували в послідовності зменшуваної інформативності; для побудови ФІР, застосовуючи значення G_j відбирали найбільш інформативні із показників, позначаючи верхнім індексом його збільшення або зменшення, а нижнім – ступінь виразності розладів.

Аналіз результатів виконано із застосуванням методів варіаційної статистики та принципів патоінформатики [5,7]; застосовували алгоритми статистичних методів із стандартного набору статистичного інструментарію ліцензованого програмного середовища "EXEL".

Результати досліджень та їх обговорення. Формування компенсаторних реакцій у системі неспецифічного імунного захисту, які виявлені дозволили визначити окремі кількісні закономірності. Патометричний аналіз цих кількісних закономірностей, виконано серед хворих з поєднаними ХЗ ШКТ та ХОЗЛ з попереднім їх розподілом на дві групи: перша – 73 хворих з давністю клінічної маніфестації до 5 років; друга – 37 хворих з давністю клінічної маніфестації понад 5 років. Відмінністю патометричного аналізу змінених фізіологічних реакцій хворих було визначення показників інформативності, діагностичної цінності найбільш значимих показників стану системи неспецифічного імунного захисту.

Найбільш діагностично цінним (3,495 біт) показником стосовно наявності імунорегуляторних реакцій компенсації (**табл.**) є відносний показник кількості $T_{\text{акт}}$ лімфоцитів; з'ясовано, що його зменшення до рівня $0,8T_{\text{реф}}$ практично в п'ять разів частіше реєструється серед хворих другої групи ($y(14,0 \pm 5,3)\%$ та $(72,1 \pm 6,8)\%$ хворих відповідно). Патометричні коефіцієнти індикатора: $PK^- = -7,1$ та $PK^+ = +4,1$. Цей патометричний індикатор займає перше рангове місце в діагностичному алгоритмі; наявність пригнічення Т-ланцюга неспецифічного імунного захисту у хворих з давністю клінічної маніфестації понад 5 р. достовірно ($p < 0,0001$) вища і, на відміну від раннього періоду перебігу поєднаної патології, не компенсується збільшенням абсолютної кількості лімфоцитів.

На другому ранговому місці по показнику діагностичної цінності ($I=3,045$ біт) – співвідношення між значенням ІС РБТЛ конкретного хворого та референтним значенням ІС РБТЛ; нами виявлено, що зменшення цього індекса більш характерне для тривалого перебігу поєднаних ХЗ ШКТ та ХОЗЛ (виявлено серед $(60,9 \pm 7,2)\%$ хворих другої та серед $(9,3 \pm 4,4)\%$ хворих – першої групи; $p < 0,0001$). Патометричні коефіцієнти індикатора: $PK^- = -8,1$ та $PK^+ = +3,6$; патофізіологічне значення індикатора зводиться до того, що пригнічення РБТЛ свідчить на користь регуляторного дисбалансу та наявності імунорегуляторної декомпенсації ($p < 0,001$).

На третьому ранговому місці по показнику діагностичної цінності ($I=2,453$ біт) – співвідношення між вимірним та референтним значенням ІС НСТ-тесту, що характеризує стан фагоцитарного ланцюга і, як з'ясовано нами, достовірно ($p < 0,001$) частіше реєструється серед хворих з давністю клінічної маніфестації понад 5 р. – у $(80,4 \pm 5,8)\%$, тоді як в першій групі – у $(30,2 \pm 7,0)\%$ хворих. Власне, оскільки НСТ-тест відображає компенсаторні резерви фагоцитарного ланцюга, то і його відносне зменшення і віддаленому періоді свідчить про дисрегуляторні зміни та виснаження адаптаційних резервів системи неспецифічного імунного захисту ($PK^- = -4,2$ та $PK^+ = +5,5$).

В 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- та Т-ланцюгів ($I=2,024$ біт), стандартизований показник спонтанної проліферації лімфоцитів ($I=2,012$ біт), а також співвідношення між стандартизованими показниками секреторного та сироваткового імунoglobуліну А ($I=1,684$ біт) та деякі інші.

Для кожного із перелічених індикаторів визначено патометричні коефіцієнти, сила впливу та діагностична цінність, що і дозволило застосовуючи принципи патоінформатики використати ті із них, яким властива найвища інформативність. Індикатори діагностики імунорегуляторної компенсації функціонального стану неспецифічного імунного захисту в залежності від давності клінічної маніфестації поєднаних ХЗ ШКТ та ХОЗЛ характеризуються різною діагностичною цінністю та різними патометричними коефіцієнтами (ПК).

Водночас, для спрощення діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації, опрацьовано табличний алгоритм, який відносно більш простий та не менш інформативний. Перевагами вказаного алгоритму (**табл.**) є те, що після безпосереднього виконання лабораторних досліджень, їх результати аналізуються у визначеній алгоритмом послідовності та оцінюються у відповідності до патометричного значення відповідних індикаторів.

Таблиця

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

Логічне значення діагностичних критеріїв імунорегуляторних реакцій у хворих	Патометричні коефіцієнти при різних варіантах функціональних тестів	
	критерій	ПК
Питомий вміст $T_{\text{активних лімфоцитів}} (T_{\text{акт}}(\%)/T_{\text{реф}})$	$< 0,8$	-7,1
	$\geq 0,8$	+4,1
Значення індекса стимуляції РБТЛ: $IC_{\text{РБТЛ}} / IC_{\text{РБТЛ}_{\text{реф}}}$	$< 1,0$	-8,1
	$\geq 1,0$	+3,6
Значення індекса стимуляції ІС НСТ / ІС НСТ _{реф}	$< 1,0$	-4,2
	$\geq 1,0$	+5,5
Результати спонтанного НСТ ($NCT_{\text{тесту}} / NCT_{\text{реф}}$)	$< 1,0$	-6,2
	$\geq 1,0$	+3,1
Значення імунорегуляторного індекса ($CD_{19}^+_{\text{СТ}} / T_{\text{акт лімф}}$)	$> 1,5$	-3,2
	$\leq 1,5$	+5,9
Показник спонтанної проліферації лімфоцитів ($СПЛ / СПЛ_{\text{реф}}$)	$> 1,0$	-7,3
	$\leq 1,0$	+2,6
Значення імунoglobулярного індекса ($slgA_{\text{СТ}} / IgA_{\text{СТ}}$)	$< 1,0$	-3,8
	$\geq 1,0$	+5,1

Примітка: *по кожному індикатору зазначають значення діагностичного критерію, а відповідні патометричні коефіцієнти додають; по досягненню діагностичного порогу (-19 або $+19$), з використанням шкали результату визначають тип реакції.

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 і визначає рівень максимальної ($ДС_{MAX} = +19$) та мінімальної ($ДС_{MIN} = -19,0$) діагностичної суми (ДС) патометричних коефіцієнтів (ПК).

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

- на першому (лабораторному) етапі – у конкретного хворого виконують імунологічне дослідження;
- на другому (кількісно-аналітичному) етапі – визначають стандартизовані співвідношення та одержують значення діагностичних критеріїв;
- на третьому (функціонально-діагностичному) етапі застосовують опрацьований алгоритм шляхом послідовного додавання коефіцієнтів до досягнення одного із діагностичних порогів ($ПС_{MIN} = -19$;

Шкала оцінки імунорегуляторних реакцій компенсації				
(Н ¹)	$ПС_{min} \leq -19,0$	(Н ¹)	$ПС_{max} \geq +19,0$	(Н ¹)
	імунозалежна регуляторна декомпенсація	імунозалежний регуляторний дисбаланс		імунозалежна регуляторна компенсація

Рис. Шкала оцінки імунорегуляторних реакцій компенсації.

$ПС_{MAX} = +19$), а для спрощення діагностики застосовують патометричну шкалу (рис.).

Висновки. Обґрунтований за результатами клініко-імунологічного дослідження алгоритм діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ та ХОЗЛ враховує діагностичну цінність виявлених функціональних змін, клітинно-морфологічних та гуморальних механізмів впродовж виникнення та розвитку поєднаної патології. Функціональні тести, які містяться у алгоритмі дозволяють зменшити об'єм діагностичних обстежень при збереженні точності діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з застосуванням алгоритму діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації у системі диспансеризації осіб молодого віку та підготовкою методичних рекомендацій.

Література

1. Белозоров А. П. Сравнительная характеристика некоторых методов иммуноферментного определения суммарных иммуноглобулинов / А. П. Белозоров, С. О. Навольнев, Г. И. Мавров // ЖМЭИ. – 1985. – № 1. – С. 78-81.
2. Гомоляко І. В. Нові аспекти вивчення морфофункціональної недостатності епітелію бронхів / І. В. Гомоляко // Тер. арх. – 1989. – № 2. – С. 82-84.
3. Кэтти Д. Иммуноферментный анализ. В кн.: Антитела. Методы / Д. Кэтти, Ч. Райкундалиа. – М.: Мир, 1991. – Кн. 2. – С. 152–238.
4. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление / Д. Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 271 с.
5. Петрович М. Л. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ : математическое обеспечение прикладной статистики / М. Л. Петрович, М. И. Данилович. – М.: Наука, 1988. – 410 с.
6. Райт А. Основы иммунологии / А. Райт. – М., 1991. – 606 с.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA) / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
8. Ткач В. Є. Комплексне визначення приліпаючих клітин, поглинальної здатності полінуклеарів та проведення НСТ тесту в мікродозах периферійної крові / В. Є. Ткач, О. Д. Александрук // Реєстр нововведень у практику охорони здоров'я. – Івано-Франківськ, 1998. – С. 64.
9. Федосеев Г. В. Механизмы обструкции бронхов / Г. В. Федосеев. – СПб.: МИА, 1995. – 333 с.
10. Череев А. Н. Количественная и функциональная оценка Т- и В- систем иммунитета. Общие вопросы / А. Н. Череев. – М.: Медицина, 1976. – № 74. – С. 26–28.
11. Santag S. J. Gastroesophageal reflux and asthma / S. J. Santag // Clin. Gastroenterology. – 2000. – № 5. – P. 9-30.

УДК 616. 71+612. 75-053. 5/6:616. 2/6-036. 12 (477)

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА СТРАТИФІКАЦІЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, ПОЄДНАНИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ **Сергеєва О. Ю.**

Резюме. Базуючись на дослідженні системи неспецифічного імунного захисту осіб молодого віку з поєднаними хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та хронічним обструктивним захворюванням легенів обґрунтовано алгоритм діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації. Алгоритм містить діагностично цінні тести, застосування яких дозволяє визначити наявність імунозалежних (компенсація, дисбаланс, регуляторна декомпенсація) реакцій.

Ключові слова: поєднані захворювання, компенсаторні реакції, удосконалення діагностики, функціональні тести, диспансеризація.

УДК 616.71+612.75-053.5/6:616.2/6-036.12 (477)

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, СОЧЕТАННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Сергеева О. Ю.

Резюме. На основе исследования системы неспецифической иммунной защиты лиц молодого возраста, больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сочетанными с хроническим обструктивным заболеванием лёгких, обоснован алгоритм диагностики иммунорегуляторных реакций компенсации. Алгоритм состоит из диагностически ценных тестов, применение которых позволяет определять наличие иммунозависимых (компенсация, дисбаланс, регуляторная декомпенсация) реакций.

Ключевые слова: сочетанные заболевания, компенсаторные реакции, совершенствование диагностики, функциональные тесты, диспансеризация.

UDC 616.71+612.75-053.5/6:616.2/6-036.12 (477)

Clinical and Immunological Stratification of Patients with Chronic Gastro-Intestinal Diseases, Combined with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Serheieva O. Yu.

Abstract. *The aim of the work* was to improve the diagnostics of immunoregulatory reactions on basis of the rationale of the clinical algorithm of the non-specific immune defense system condition evaluating in young people with comorbidity.

The material and methods of investigation. The program included a study examining the state of T-, B- and phagocytic chain immunity in patients with GI Tract Diseases and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and among the control group. Blood for immunological studies was taken from the cubital vein on an empty stomach in the morning. Quantitative content of T-lymphocytes (CD3 +), their subpopulations (CD4+ and CD8+) and B-lymphocytes (CD19+) was determined by indirect membrane immunofluorescence. Abnormal receptor expression on immunocompetent cells (ICC) was defined on basis of the presence of increasing proportion of E-rosetting cells and CD3+. Analysis of the results was conducted using the methods of variation statistics and principles of pathoinformatics; algorithms of statistical methods from the standard set of statistical tools of the licensed software environment "EXEL" were used as well.

Discussion of results. Formation of compensatory reactions in the non-specific immune defense system made it possible to determine some quantitative regularities. Pathometric quantitative analysis of these patterns was carried out among the patients with GI Tract Diseases and COPD divided into two groups: the first one included 73 patients with clinical manifestations less than 5 years; the second one 37 patients with clinical manifestations over 5 years. The distinctive feature of pathometric analysis of altered physiological responses of patients was defining the indicators of informativeness, the diagnostic value of the most significant indicators of non-specific immune defense system.

For each of informative indicators pathometric factors, efficacy and diagnostic value were defined that allowed by applying the principles of the pathoinformatics to use those with the highest information content. Diagnostic indicators of immunoregulatory compensation of functional condition of nonspecific immune defense are characterized by different diagnostic values and different pathometric coefficients (PC) according to the prescription of clinical manifestation of GI Tract Diseases and COPD.

However, to simplify the diagnosis of immunoregulatory responses of compensation the tabular algorithm which is relatively simpler and equally informative has been processed. The advantage of the specified algorithm is that after the direct conducting laboratory studies the results are analyzed in the succession algorithm and evaluated in accordance with pathometric values of the corresponding indicators.

Applying the diagnostic algorithm of immunoregulatory responses of compensation provides high sensitivity and specificity, the level of which is not less than 98.5%. The diagnostics of immunoregulatory responses of compensation in young adults with combined GI Tract Diseases and COPD involves series technology.

Conclusions. Justified by the results of clinical and immunological studies algorithm of the diagnostics of immunoregulatory responses of compensation in young adults with combined GI Tract Diseases and COPD takes into account the diagnostic value of identified functional changes, cellular and morphologic and humoral mechanisms during the arising and development of comorbidity. Functional tests comprised in the algorithm allow the volume of diagnostic tests to be reduced while maintaining diagnostic accuracy of immunoregulatory responses of compensation.

Prospects for further research are related to the use of diagnostic algorithm of immunoregulatory responses of compensation in the system of prophylactic medical examination of young persons and preparation of guidelines.

Keywords: comorbidities, compensatory reactions, improved diagnosis, functional tests, clinical examination.

Рецензент – проф. Дудченко М. А.

Статья надійшла 22. 09. 2014 р.