

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XXXV, 11

SECTIO D

1980

Klinika Chorób Zakaźnych. Instytut Chorób Wewnętrznych. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr med. Grażyna Rzeszowska

Irena RADOMIŃSKA, Maria FIJAŁKA-RYMAR,
Małgorzata POMORSKA

**Immunoglobuliny klas IgG, IgA i IgM w surowicy krwi chorych
na wirusowe zapalenie wątroby typu A i B**

Иммуноглобулины класса IgG, IgA и IgM в сыворотке крови больных вирусным
воспалением печени типа А и В

**IgG, IgA and IgM Serum Levels in Patients with Acute Viral Hepatitis Including
Hepatitis A and B**

W ostatnich latach podjęto intensywne badania nad przebiegiem reakcji immunologicznych w wirusowym zapaleniu wątroby (wzw) (2, 9, 12, 14). Równolegle przeprowadzane są obserwacje związane z wykrywaniem i dynamiką antygenów HBs i HBc (1, 3, 4, 7). Przy sprawnym układzie immunologicznym, kiedy antygen szybko jest eliminowany z krwioobiegu, ostre wzw jest zakończone wyleczeniem klinicznym (15). Wykrywalność antygenów HBs w surowicy chorych na wzw zależy od okresu choroby, metody badania i wartości surowicy diagnostycznej. Szczególnie w pierwszych dniach choroby, używając stężeń surowicy, można otrzymać dodatnie wyniki w 90% przypadków wzw typu B (15).

Poza znanymi typami wzw A i B są prawdopodobnie jeszcze inne postacie ogólnie zwane „non A i non B” (9). W przebiegu wzw typu A i B dochodzi do uszkodzenia wątroby — ważnego narządu syntetyzującego białko. Badania nad zachowaniem się przeciwciał odpornościowych w surowicy krwi, którymi są immunoglobuliny, znalazły swoje uzasadnienie u chorych na wzw typu A i B, chociaż wyniki tych badań są kontrowersyjne (6, 8).

Celem naszej pracy było przeanalizowanie na własnym materiale klinicznym poziomu immunoglobulin klas IgG, IgA i IgM w surowicy krwi u chorych na wzw z obecnym antygenem HBs(+) w porównaniu z grupą chorych, u których antygen HBs był nieobecny (-), a wywiad epidemiologiczny wskazywał na wzw typu A. Jednocześnie chcielibyśmy chociaż w przybliżeniu ustalić, czy ilościowe oznaczenie immunoglobulin może stanowić dodatkowe kryterium różnicowania postaci A i B wzw.

MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono u 125 chorych leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych AM w Lublinie z powodu wzw. Chorych podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowiło 59 osób z nieobecnym antygenem HBs (—), w tym 29 mężczyzn — 45,8% w wieku 18—71 lat oraz 30 kobiet — 54,2% w wieku 17—70 lat. Grupę II stanowiło 66 osób z obecnym antygenem HBs (+), w tym 32 mężczyzn — 48,5% w wieku 21—73 lat oraz 34 kobiety — 51,5% w wieku 20—77 lat.

W obu grupach chorych krew do badania pobierano w odstępach 10-dniowych w 1—2 tyg. hospitalizacji (badanie 1), w 3—4 tyg. (badanie 2) oraz tuż przy wypisie, tj. w 5—7 tyg. hospitalizacji (badanie 3). Immunoglobuliny IgG, IgA, IgM określano wg metody Manciniego i wsp. w modyfikacji Faheya i McKelveya, opierającej się na teście dyfuzyjnym (7).

Grupę kontrolną dla oznaczenia średnich prawidłowych wartości immunoglobulin stanowiło 20 krwiodawców. Stężenie ich podano w mg/100 ml surowicy, które wynosiło dla: IgG 1090 ± 245 , IgA 246 ± 82 , IgM 130 ± 37 .

Antygen HBs w surowicy krwi określano metodą immunoelektroforezy (11). Surowice badane były również w kierunku obecności przeciwciał anti-HBs.

Obliczeniom statystycznym poddano wartości immunoglobulin IgG, IgA, IgM uzyskane w badaniach 1, 2 i 3 oraz średnią z sumy wartości badania 1, 2 i 3 w grupie I i II. Obliczono średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, a także istotność współczynników korelacji r_{xz} , która została podana w postaci 0 i 1, gdzie 1 oznacza istotny statystycznie współczynnik korelacji przy zachowanym z góry poziomie istotności $\alpha=0,05$ (10).

WYNIKI

Podstawowe charakterystyki próby jednej zmiennej, takie jak: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe i współczynnik korelacji dla poszczególnych klas immunoglobulin IgA, IgG, IgM kolejno w badaniach: 1, 2, 3 oraz sumarycznie w 1, 2 i 3 badaniu grup I i II zestawiono w tab. 1. Obserwowane wartości badanych cech charakteryzują się dużym rozrzutem wokół średnich arytmetycznych, co możemy tłumaczyć indywidualną odpowiedzią immunologiczną ustroju na bodziec stymulujący. Największy rozrzut można zaobserwować dla immunoglobulin IgM u chorych z obecnym antygenem HBs. Średnia arytmetyczna dla IgM w tej grupie wynosiła 250,5; natomiast odchylenie standardowe 162,0. Teoretycznie oznaczałoby to, że obserwowane wartości są w przedziale — $11,5 < \bar{x} < 512,5$. Współczynnik zmienności obliczony dla tej grupy wyniósł 104,9%. Oznacza to, że poszczególne wartości w tym zbiorze różniły się od średniej arytmetycznej o więcej niż wynosiła jej wartość. Stosunkowo najmniejsze różnice występowały przy badaniu poziomu immunoglobulin klasy IgG, zarówno u chorych z nieobecnym antygenem HBs, jak i u chorych z antygenem obecnym. Współczynniki zmienności wynosiły dla tych cech odpowiednio 50 i 55%. Wartości IgA kształtowały się podobnie jak IgG.

Tab. 1. Charakterystyki próby jednej zmiennej (średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe, współczynniki korelacji) u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu A i B
 Characteristics of one variable (arithmetical mean, standard deviations, correlation coefficients) in patients with hepatitis A and B

Kolejne oznaczenia immunoglobulin	klasy	Grupa I Antygen HBs(-)		Grupa II Antygen HBs(+)		r_{xy}	Istotność r_{xy}	Istotność różnic pomiędzy \bar{x}_1 i \bar{x}_2
		\bar{x}	δ	\bar{x}	δ			
1	IgA	392,3	258,9	428,0	279,8	0,123	0	—
2	IgA	396,8	277,0	402,6	281,7	0,16	0	—
3	IgA	366,0	226,0	390,8	260,3	0,04	0	—
1, 2, 3	IgA	387,8	256,7	414,5	277,4	0,12	1	—
1	IgG	1372,8	684,8	1370,9	755,3	-0,052	0	—
2	IgG	1342,7	725,2	1325,4	615,9	-0,05	0	—
3	IgG	1340,8	699,4	1280,0	736,8	-0,06	0	—
1, 2, 3	IgG	1344,2	683,4	1359,0	738,2	-0,07	0	—
1	IgM	331,9	296,0	250,5	262,0	0,040	0	+
2	IgM	354,3	319,7	249,7	228,3	-0,02	0	+
3	IgM	229,1	213,5	209,7	199,5	0,17	0	—
1, 2, 3	IgM	315,5	289,8	242,0	244,3	0,05	0	+

Następnie poddano obserwacji istnienie zależności pomiędzy poziomem IgA, IgG i IgM w grupie z nieobecnyim antygenem HBs(-) z grupą z antygenem HBs(+). Współczynniki korelacji dla poszczególnych immunoglobulin wynosiły odpowiednio 0,123 dla IgA, 0,040 dla IgM i 0,052 dla IgG. Żaden z tych współczynników nie był istotny statystycznie, a więc praktycznie można stwierdzić, że w omawianych grupach nie występowały zależności związane z obecnością lub brakiem antygeny HBs. Statystycznie istotne różnice w poziomie poszczególnych immunoglobulin w grupie chorych z antygenem HBs(+) występowały tylko w odniesieniu do klasy IgM. Porównując stężenie immunoglobulin klasy IgA i IgG, nie stwierdzono występowania istotnych różnic pomiędzy nimi.

Podczas analizy prezentowanych wyników można zaobserwować pewną prawidłowość. Wartości średnich arytmetycznych immunoglobulin IgA były wyższe u chorych z obecnym antygenem w porównaniu z grupą chorych z antygenem HBs(-), natomiast w przypadku immunoglobulin IgM obserwowano sytuację odwrotną. IgG w badaniu 1, 2 i 3 zachowywały się tak samo jak IgM, natomiast w badaniu 1, 2 i 3, ujętym sumarycznie, kształtowały się jak klasa IgA.

Omawiając wartości średnich arytmetycznych należy również zaznaczyć, że wszystkie analizowane parametry charakteryzowały się stosunkowo dużym rozproszeniem obserwacji wokół średnich arytmetycznych. Najmniejsze rozproszenie można stwierdzić wśród immunoglobulin klasy IgG w badaniu 2: przy średniej arytmetycznej u chorych z nieobecnyim antygenem HBs równej 1342,7 odchylenie standardowe wynosiło 725,2, a wartość współczynnika zmienności stanowiłaby ok. 50%. Największe zaś rozproszenie obserwowano w klasie immunoglobulin IgM w badaniach 1, 2 i 3 ujętych sumarycznie. Średnia arytmetyczna u chorych z antygenem HBs(+) była niższa od odchylenia standardowego: $\bar{x}=242,0$; $\delta=244,3$. Oznacza to, że współczynnik zmienności przekroczył wartość 100%.

Oprócz średnich arytmetycznych i odchylenia standardowego w tab. 1 zamieszczono również obliczone wartości współczynników korelacji. Korelacja była badana w obrębie poszczególnych immunoglobulin pomiędzy grupami chorych z antygenem HBs(-) i antygenem HBs(+). Generalnie można powiedzieć, że nie stwierdzono występowania statystycznie istotnych zależności korelacyjnych, z wyjątkiem poziomu immunoglobulin klasy IgA w sumie z badania 1, 2 i 3. Współczynnik korelacji dla tego parametru wynosił 0,12 i fakt, że tak niski co do bezwzględnej wartości współczynnik korelacji był istotny statystycznie, można tłumaczyć dużą liczebnością badanych szeregów statystycznych, pomiędzy którymi szukano zależności korelacyjnej (289 obserwacji).

Pozostałe współczynniki korelacji r_{xy} zawierały się w przedziale 0,07—0,17 i nie były statystycznie istotne. Przy takich niskich wartościach

współczynniki korelacji nie ma praktycznie większego znaczenia, czy miały one wartości dodatnie czy też ujemne. Zarówno jedno, jak i drugie były tak bliskie zera, że trudno mówić o istnieniu jakiegokolwiek zależności dodatniej lub ujemnej.

Ostatnia kolumna tab. 1 informuje o istnieniu (znak +) bądź też o braku (znak -) istotnych różnic pomiędzy grupą chorych z nieobecny antygenem HBs i grupą z antygenem HBs obecnym w obrębie poszczególnych immunoglobulin w odpowiednich badanych okresach. Na dziewięć możliwych statystycznie istotne różnice występowały tylko dwa razy dla klasy IgM. I tak poziom immunoglobulin klasy IgM w drugim okresie badanym różnił się w grupie chorych z antygenem nieobecnym w porównaniu z grupą z antygenem HBs(+) co najmniej o 1,35, a co najwyżej o 207,86 oraz w badaniu 1, 2 i 3 ujętym sumarycznie grupa I (HBs-) różniła się od grupy II (HBs+) co najmniej o 29,22, a co najwyżej o 117,67.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Większość autorów donosi, że w ostrym okresie wzv obserwuje się w surowicy krwi znamienne podwyższenie poziomu immunoglobulin IgG, IgA i IgM, a nie stwierdza się istotnej korelacji pomiędzy nimi a parametrami biochemicznymi. Podwyższony poziom immunoglobulin klas IgG, IgA i IgM utrzymuje się dłużej niż wskaźniki biochemiczne (5, 8, 13). Obserwacje podobne poczyniliśmy na własnym materiale. W przypadkach wzv typu B o przebiegu pomyślnym antygen HBs w surowicy krwi zniknął szybko, jeszcze przed normalizacją biochemicznych wskaźników czynności hepatocytów.

Według danych z piśmiennictwa, u osób bez potwierdzonej obecności antygeny HBs w surowicy krwi — wzv typu A, także stwierdzono podwyższone wartości immunoglobulin w okresie ostrej fazy choroby (8, 9, 13).

Podejmowano próby powiązania dynamiki poziomu antygeny HBs w surowicy krwi z przebiegiem choroby. Zdaniem niektórych autorów, ciężki przebieg choroby uzależniony jest bardziej od odpowiedzi immunologicznej organizmu aniżeli od ilości antygeny HBs (8). Poza antygenem HBs na zachowanie się poszczególnych klas immunoglobulin może wpływać wiele innych czynników, jak np. niedożywienie, obecność pasożytów, choroby współistniejące; stąd też istnieje tyle rozbieżności w ocenie stężenia immunoglobulin w schorzeniach wątroby (2, 5, 8). Spotyka się doniesienia, że średnie wartości IgG i IgA są wyższe u chorych na zapalenie wątroby typu B niż w zapaleniu wątroby typu A, natomiast poziom IgM kształtuje się odwrotnie, co może mieć znaczenie w różnicowaniu dwóch typów wzv (8, 9). W ciężkim przebiegu klinicznym wzv wykaza-

no wyraźnie podwyższone stężenie IgM w surowicy krwi. Uważa się, że poziom IgM w ostrym wzw typu A może być uważany za kryterium rozległości zmian zapalnych, a nawet świadczyć w pewnym stopniu o agresywności wirusa (9, 13). Inni autorzy podają znamienne wzrost poziomu IgM jedynie w pierwszych tygodniach choroby, podczas gdy w późniejszym okresie, tzn. od 4—6 tyg., normalizował się (5, 9). Jeszcze inne wyniki w wartościach immunoglobulin uzyskano w wzw w korelacji z antygenem HBs, zaobserwowano bowiem obniżanie się poziomu IgG i IgM u pacjentów, u których w przebiegu choroby następowało eliminowanie się antygeny HBs(+) z surowicy krwi (13).

Porównując własne obserwacje z cytowanymi wyżej danymi z piśmiennictwa możemy stwierdzić, że istnieją różnice statystycznie istotne u chorych z obecnym i nieobecnym antygenem HBs, jedynie w odniesieniu do wartości immunoglobulin IgM.

W grupie chorych z nieobecnym antygenem HBs różnica średnich arytmetycznych sumy badań 1, 2 i 3 wynosiła 73,5 mg/100 ml, a badania w poszczególnych okresach kształtowały się następująco: badanie 1: — 82,4 mg/100 ml, badanie 2: — 104,6 mg/100 ml, badanie 3: — 10,4 mg/100 ml, czyli największy wzrost poziomu immunoglobulin IgM obserwowano między 3 a 4 tyg. hospitalizacji. Tych różnic nie stwierdzono w klasie immunoglobulin IgA i IgG. W pierwszym tygodniu hospitalizacji poziom IgG i IgM był niższy u chorych z obecnym antygenem HBs(+), a wyższy u chorych z nieobecnym antygenem HBs(-), jedynie wartości IgA były wyższe w grupie II — HBs(+), a niższe w grupie I — HBs(-).

Analogiczne obserwacje w odniesieniu do immunoglobulin IgA, IgG, IgM poczyniliśmy między 3 a 7 tyg. hospitalizacji. W badaniu 1, 2 i 3 ujętym sumarycznie poziom IgG i IgA był wyższy u chorych z antygenem HBs(+) — grupa II, a tylko stężenie IgM było niższe u chorych z nieobecnym antygenem HBs — grupa I. W grupie II — antygen HBs(+) i w grupie I — antygen HBs(-) stwierdzono najmniejsze różnice przy badaniu wartości immunoglobulin klasy IgG. Współczynnik zmienności tych cech wynosił 50 i 55%.

Wnioski

1. Wykazano statystycznie istotne różnice dla wartości immunoglobulin klasy IgM między badaniami: 1, 2, 3 w grupie I — HBs(-).

2. W wartościach immunoglobulin klasy IgA, IgG w badaniu 1, 2, 3 nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w grupie I — HBs(-) i grupie II — HBs(+).

3. Przeprowadzona analiza statystyczna sugeruje, że ilościowe oznaczanie immunoglobulin jedynie klasy IgM może w przybliżeniu wskazywać na postać A wirusowego zapalenia wątroby.

PISMIENICTWO

1. Brzosko W. J. i wsp.: *J. Infect. Dis.* **127**, 424—428, 1973.
2. Chandra R. K.: *Lancet* **1**, 537—542, 1970.
3. Gudat F. i wsp.: *Schweiz. Med. Wschr.* **106**, 812—824, 1976.
4. Hadziyannis S., Gerber H.: *Gastroenterology* **67**, 795—797, 1974.
5. Hankiewicz J., Bujniewicz E.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* **56**, 543—549, 1976.
6. Jasiel M. i wsp.: *Pol. Tyg. Lek.* **33**, 10, 385—388, 1978.
7. Mancini G. i wsp.: *Immunochemistry* **2**, 235, 1965.
8. Matuszak J.: *Lek. Wojskowy* **49**, 957—961, 1973.
9. Müller R. i wsp.: *Infection* **6**, 65—70, 1978.
10. Oktaba W.: *Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa*. PWN, Warszawa 1966.
11. Pasendorff F. i wsp.: *Klin. Wschr.* **48**, 58—59, 1970.
12. Pastore G. i wsp.: *Infection* **1**, 17—19, 1979.
13. Rzewnicki J. i wsp.: *Badania nad zachowaniem się immunoglobulin IgG, IgA, IgM w surowicy w korelacji z hepatitis B, antygamią (HBs Ag) u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby*. *Mat. Naukowe VIII Zjazdu PTE i LChZ*, Poznań 1978, 247—250.
14. Singeisen M. i wsp.: *Schweiz. Med. Wschr.* **48**, 1762—1764, 1977.
15. Węgiel A.: *Pol. Tyg. Lek.* **32**, 1943—1945, 1977.

Otrzymano 11 XII 1979.

РЕЗЮМЕ

Исследования проведено на 125 больных вирусным воспалением печени типа А и В. Во время госпитализации обозначено в количественном отношении уровень иммуноглобулинов. Статистические исчисления показали существенные разницы выступающие в величинах иммуноглобулинов класса IgM между 1—2, 3—4 и 5—7 неделями госпитализирования группы больных с отсутствующим антигеном HB_s (—).

В величинах иммуноглобулинов класса IgA и IgG существенных разниц не обнаружено. Не обнаружено также статистической существенности в величинах иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM у группы больных с присущим антигеном HB_s (+). Определено, что количественное обозначение иммуноглобулинов класса IgM может свидетельствовать о вирусном воспалении печени типа А.

SUMMARY

The examinations were made in 125 patients treated for acute viral hepatitis with hepatitis A and B. In the blood serum of 125 patients with hepatitis A and B, the IgG, IgA and IgM serum levels were measured three times during hospitalization period. Statistical analysis showed significant differences in the IgM serum levels between 1 and 2, 3 and 4, and 5 and 7 weeks of the hospitalization period in the group of the patients in whom HBs (-) was found to be absent.

No statistically significant differences were found in the serum levels of IgA and IgG. No statistically significant differences were also found in the serum levels of IgG, IgA and IgM in the group of the patients with HBs (+). It has been found out that quantitative determination of the IgM serum level may suggest acute viral hepatitis with hepatitis A.