

ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN—POLONIA

VOL. XXXV, 12

SECTIO D

1980

---

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

Irena RADOMIŃSKA, Romana MODRZEWSKA,  
Małgorzata POMORSKA, Maria FIJAŁKA-RYMAR

**Poziom immunoglobulin klas IgA, IgG, IgM u chorych  
w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby, a następnie w okresie obserwacji  
ambulatoryjnej**

Уровень иммуноглобулинов класса IgA, IgG, IgM у больных в период острого  
воспаления печени и в период амбулаторного наблюдения

IgA, IgG and IgM Serum Levels in Patients in the Course of Acute Viral Hepatitis  
and Six Months Following Onset of Clinical Symptoms

W przebiegu wirusowego zapalenia wątroby (wzw) dochodzi do zmian czynnościowych i strukturalnych w wątrobie. Uszkodzenie wątroby jako ważnego narządu, biorącego udział w syntezie białek osocza, prowadzi do ilościowych lub jakościowych zmian w ich składzie. Ilościowe oznaczanie immunoglobulin stanowi dodatkowe kryterium diagnostyczne i prognostyczne w chorobach wątroby, a także znalazło zastosowanie jako próba określenia rozległości i charakteru uszkodzenia narządu oraz może dostarczać pewnych danych co do prognozy po przebytych wzw (7).

Przebieg ostrego wzw jak również jego następstwa są trudne do przewidzenia (6). Częstość niepomyślnych następstw, jak: przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby i inne oceniano na ok. 6—10% przypadków po przebytych wzw. Szczegółowe badania biochemiczne i histopatologiczne biopunktatu wątroby stwarzają możliwości dokładnej diagnostyki chorób wątroby i dlatego obserwuje się wzrost odsetkowy niepomyślnych zejść po wzw. Zdrowienie w przebiegu ostrego wzw jest wynikiem eliminacji zakażonych hepatocytów, a proces ten, jak się obecnie przyjmuje, jest uzależniony od pełnosprawnego systemu mechanizmów odpornościowych. W przypadku upośledzonej reakcji immunologicznej może dojść do powstawania typowej choroby autoimmunizacyjnej (12, 14). Niepomyślne przejście ostrego wzw w przewlekły proces zapalny jest uzależnione również od wielu czynników współistniejących, jak niedożywienie, zakażenia pasożytami, przewlekły alkoholizm, cukrzyca, choroby dróg żółciowych, układu krążenia i inne (1, 15).

Celem naszej pracy była analiza wartości immunoglobulin klas IgA, IgG, IgM w ostrej fazie choroby, a następnie podczas obserwacji ambulatoryjnej przez 6 mies.

### MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono u 59 chorych leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych AM w Lublinie z powodu wirusowego zapalenia wątroby, a następnie pozostających pod opieką ambulatoryjną Poradni Rehabilitacyjnej po wzw Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Lublinie. Obserwacjom poddano 22 mężczyzn i 37 kobiet w wieku 16—70 lat.

W okresie ostrym wzw u 37 osób stwierdzono antygen HBs (+), który wyeliminował się u 36 pacjentów pod koniec okresu hospitalizacji. U jednego chorego antygen HBs (+) utrzymywał się w okresie sześciomiesięcznego leczenia ambulatoryjnego. U 22 osób antygen HBs w okresie hospitalizacji nie stwierdzono.

W czasie pobytu chorych w Klinice krew do badań pobierano 3-krotnie w odstępach 10-dniowych, pierwszy raz w pierwszej lub drugiej dobie hospitalizacji, a w okresie rekonwalescencji jeden raz w miesiącu przez pół roku. Wykonywano następujące oznaczenia biochemiczne: poziom bilirubiny w mg%, próby tymolowej w j Mc Lag., białka całkowitego w g%, aktywność aminotransferaz: asparaginianowej i alaninowej w j R.F., aldolazy w j, fosfatazy zasadowej w j K.A. Poziom immunoglobulin klas IgG, IgA, IgM oznaczano metodą Manciniego i wsp. w modyfikacji Faheya i MacKelveya, opierającej się na teście dyfuzyjnym (8). Grupę kontrolną dla oznaczenia średnich prawidłowych wartości immunoglobulin stanowiło 20 krwiodawców. Stężenie immunoglobulin podano w mg/100 ml surowicy, które wynosiło dla IgG —  $1090 \pm 245$ , IgA —  $246 \pm 82$ , IgM —  $130 \pm 37$ . Antygen HBs w surowicy krwi określano metodą immunoelektroforezy (11). Surowice badane były również w kierunku obecności przeciwciał anti-HBs. Analizie statystycznej poddano jedynie wyniki określające poziom immunoglobulin klas IgA, IgG i IgM, uzyskane w pierwszym tygodniu hospitalizacji (grupa I) i w szóstym miesiącu rekonwalescencji (grupa II). Obliczenia wykonywano wykorzystując metodę testu  $t$  Studenta oraz testu istotności współczynników korelacji (10).

### WYNIKI BADAŃ

Wyniki analizy statystycznej zestawiono w tab. 1, podając podstawowe charakterystyki próby jednej zmiennej oraz dodatkowo współczynnik korelacji  $r_{xy}$  łącznie z badaniem ich istotności. Przedstawione charakterystyki dotyczą poziomu immunoglobulin klas IgA, IgG i IgM u chorych w ostrym okresie choroby i w okresie rekonwalescencji. Istotność współczynników korelacji podana została w postaci 0 i 1, gdzie 1 — oznacza istotny statystycznie współczynnik korelacji przy zadanym z góry poziomie istotności  $\alpha=0,05$ . Zestawione w tabeli wyniki charakteryzują się stosunkowo dużym rozrzutem badanych wartości immunoglobulin wokół średniej arytmetycznej. Najbardziej widoczne jest to w przypadku immunoglobulin IgA i IgM. Wartość  $\bar{x}=169,3$  dla IgM u chorych w grupie II

przy odchyleniu standardowym równym 130,8 pozwala na stwierdzenie, że przy założeniu normalności rozkładu obserwowanych wartości ok. 66% z nich zawiera się w przedziale  $38,5 < \bar{x} < 300,1$ .

Tab. 1. Obliczone podstawowe charakterystyki jednej zmiennej oraz współczynnik korelacji łącznie z badaniem istotności dla poszczególnych klas immunoglobulin IgA, IgG, IgM w grupach I i II  
Characteristics of one variable, correlation coefficients and their significance for IgA, IgG and IgM in groups I and II

Klasy immunoglobulin	Grupa I		Grupa II		$r_{xy}$	Istotność $T_{xy}$
	$\bar{x}$	$\delta$	$\bar{x}$	$\delta$		
IgA	417,5	263,8	288,0	218,4	0,464	1
IgG	1490,8	780,5	1353,7	574,4	-0,022	0
IgM	312,6	274,1	169,3	130,8	0,363	1

Zarówno w ostrym okresie choroby, jak i w okresie zdrowienia obserwowano dla immunoglobulin IgA duży rozrzut obserwacji wokół średniej arytmetycznej. Stwierdzono, że najmniejszy rozrzut danych wokół średniej arytmetycznej występuje dla IgG u chorych w okresie rekonwalescencji. Przy średniej arytmetycznej równej 1353,7 odchylenie standardowe wynosi tylko 574,4. Oprócz opisanych podstawowych charakterystyk, obliczony został współczynnik korelacji. Przeprowadzono również badanie, które miało na celu stwierdzenie istotności współczynnika korelacji.

Na podstawie obliczeń można stwierdzić istnienie zależności pomiędzy poziomem IgA w ostrym okresie choroby (grupa I) i w okresie rekonwalescencji (grupa II). Współczynnik korelacji wynosi w tym przypadku 0,464, jest statystycznie istotny i oznacza, że wraz ze wzrostem poziomu IgA w ostrym okresie choroby można przewidywać, że będzie on wprost proporcjonalnie wzrastał w okresie rekonwalescencji. Analogicznie przedstawia się współzależność między wartościami immunoglobulin klasy IgM w dwóch badanych grupach. Współczynnik korelacji wyniósł tu 0,363 i był również statystycznie istotny. Interpretacja jest podobna w przypadku IgA. Odmienne natomiast kształtuje się poziom IgG w grupach I i II. Współczynnik korelacji wynosi -0,022 i nie jest statystycznie istotny. Z powodu bardzo niskiego współczynnika korelacji dla IgG trudno mówić o jego interpretacji, niemniej jednak może to oznaczać, że wraz ze wzrostem IgG w ostrym okresie choroby maleje ich poziom w okresie rekonwalescencji.

Stężenia immunoglobulin klas IgA i IgM porównywane w dwóch badanych grupach różnią się między sobą statystycznie istotnie. I tak po-

ziom IgA w ostrym okresie choroby różni się od poziomu IgA w okresie rekonwalescencji co najmniej o 39,43, a co najwyżej o 219,48. Natomiast IgM różni się w grupie I w porównaniu z II co najmniej o 63,45, a co najwyżej o 223,12 przy założonym z góry poziomie istotności  $=0,05$ , czyli powyższe wnioski przyjmuje się z 5% ryzykiem błędu.

Statystycznie istotnych różnic nie stwierdzono przy porównywaniu stężenia IgG w grupie I i II. Wniosek ten potwierdzają obliczenia wartości średnich arytmetycznych wynoszące odpowiednio 1490,8 w pierwszym i 1353,7 w drugim. Ich bezwzględna różnica jest o wiele mniejsza niż w przypadku IgA czy też w przypadku IgM.

### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przy ocenie klinicznej badań nad poziomem immunoglobulin IgA, IgG, IgM należy pamiętać, że odpowiedź immunologiczna ustroju na występujące w nim zmiany patologiczne jest indywidualna. W tym też stwierdzeniu leży główna przyczyna występowania niejednakowych zmian stężenia immunoglobulin w surowicy krwi chorych na ten sam typ schorzenia wątroby (4, 5, 7, 13). Nawet u osób zdrowych immunoglobuliny poszczególnych klas wykazują dużą rozpiętość w ramach przyjętych norm.

W wzw występuje znaczna dysproteinemia, która charakteryzuje się zmniejszonym poziomem większości białek wytwarzanych przez wątrobę, z wyjątkiem frakcji  $\alpha_1$  antytypsyny (9).

Wzrost poziomu  $\gamma$ -globulin jest prawdopodobnie wywołany stymulującym działaniem czynnika chorobotwórczego, jakim mogą być wirusy i bakterie, co jest wyrazem odczynu ze strony układu siateczkowo-śródbłonkowego (5).

W piśmiennictwie istnieją kontrowersyjne dane odnoszące się do stężenia immunoglobulin w okresie ostrym wzw. Jedni autorzy sugerują podwyższony poziom IgG, IgA, IgM na przestrzeni całej ostrej fazy choroby, a szczególnie w jej pierwszych tygodniach (7, 12). Inni stwierdzają, że wartości immunoglobulin w wzw pozostają w normie, a kinetyka ich poziomu nie jest charakterystyczna, natomiast zgadzają się z tym, że w przewlekłym wzw następuje wyraźny wzrost immunoglobulin klasy IgG, a także IgA (3). Opisywano również wzrost poziomu IgM do szóstego tygodnia choroby, następnie obniżanie się poziomu tego białka, któremu towarzyszy wzrost IgG, przy jednoczesnej normalizacji IgA, jako wykładnik przewlekania się procesu chorobowego (4, 7, 13). Inny pogląd reprezentują autorzy, według których czterokrotny wzrost poziomu IgA, dwukrotny IgG i tylko niewielki wzrost IgM sugeruje, że schorzenie może mieć tendencje do przewlekania się (2).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleźliśmy danych dotyczących ob-

serwacji nad dynamiką stężenia immunoglobulin w okresie rekonwalescencji po wzw. Na podstawie badań własnych stwierdziliśmy istnienie korelacji pomiędzy dwoma analizowanymi grupami w zakresie IgG i IgM. Okazało się, że zwiększanie się wartości IgA i IgM w ostrym wzw (grupa I) powoduje proporcjonalny wzrost tych klas immunoglobulin w okresie rekonwalescencji (grupa II). Współczynnik korelacji 0,363 jest statystycznie istotny. Natomiast wzrost poziomu IgG w grupie I może świadczyć że będzie on malał w okresie rekonwalescencji (grupa II), jednak obliczenia nie są statystycznie istotne.

### Wnio ski

1. Stwierdzono statystycznie istotną zależność między wartościami immunoglobulin klas IgA i IgM w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby w porównaniu z okresem rekonwalescencji.

2. Nie obserwowano statystycznie istotnych współzależności w poziomie IgG w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby w porównaniu z okresem rekonwalescencji.

### PIŚMIENNICTWO

1. Boroń P. i wsp.: *Przegl. Epid.* **30**, 169—173, 1976.
2. Chandra R. K.: *Lancet* **1**, 537—542, 1970.
3. Fateh-Maghadam A. i wsp.: *Klin. Wschr.* **47**, 129, 1969.
4. Hankiewicz J., Bujniewicz E.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* **56**, 543—549, 1976.
5. Kantoch M., Fałęcka W.: *Post. Hig. Med. Dośw.* **30**, 159, 1976.
6. Knydowicz J., Hank-Szklarek E.: Przebieg okresu rekonwalescencji po wirusowym zapaleniu wątroby. *Mat. Naukowe VIII Zjazdu PTE i LChZ, Poznań 1978*, 508—512.
7. Matuszak J.: *Lek. Wojskowy* **49**, 957—961, 1973.
8. Mancini G. i wsp.: *Immunochemistry* **2**, 235, 1965.
9. Niedworek J. i wsp.: Profil białek osocza chorych na wirusowe zapalenie wątroby w okresie rozwiniętej choroby. *Mat. Naukowe VIII Zjazdu PTE i LChZ, Poznań 1978*, 397—399.
10. Okta ba W.: *Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa*. PWN, Warszawa 1966.
11. Pasendorff W. 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 antygen (HBs) 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. Wright R.: *Lancet* **1**, 521, 1970.

Otrzymano 11 XII 1979.

## РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты наблюдений над концентрацией иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM в период вирусного воспаления печени (группа I) и в период реконвалесценции (группа II). Результаты исследований обработано статистически. Исчисления показали, что выступает статистически существенная зависимость между уровнем иммуноглобулинов класса IgA и IgM в период острого вирусного воспаления печени, а уровнем иммуноглобулинов в период реконвалесценции. Эта зависимость не выступает в случае иммуноглобулинов класса IgG. По-другому определялся уровень иммуноглобулинов класса IgG, а коэффициент корреляции равнялся 0,022. Можно утверждать, что в период острого вирусного воспаления печени повышается уровень IgG, а в период реконвалесценции уровень IgG понижается.

## SUMMARY

The subject of the work were the observations of IgA, IgG and IgM serum levels in the course of acute viral hepatitis (group I) and during recovery period, i.e., six months following the onset of clinical symptoms (group II). Statistically significant dependence was found between the serum levels of IgA and IgM in the course of acute viral hepatitis and during recovery period. No dependence was observed in IgG serum level. IgG serum level was found to be different and the correlation coefficient was — 0.022. The observations showed that IgG serum level increased in acute viral hepatitis and decreased during recovery period.