

Н.М. Козлова

## СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

*Изучен уровень иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), в сыворотке крови, фагоцитарная активность нейтрофилов у больных с заболеваниями желчевыводящих путей (ЖВП). При всех заболеваниях ЖВП отмечается значительное повышение уровня ЦИК и IgA в сыворотке крови, фагоцитарной активности нейтрофилов. Возможно, наличие хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза у больных с заболеваниями ЖВП способствует увеличению уровня IgA и обуславливает повышение концентрации IgA-ЦИК в сыворотке крови.*

**Ключевые слова:** иммуноглобулины, заболевания желчевыводящих путей, хронический калькулезный холецистит, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), фагоцитарная активность нейтрофилов

## THE HUMORAL IMMUNE STATUS WITHIN BILIARY DISEASES

N.M. Kozlova

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

*The serum immunoglobulins and circulating immune complexes (CIC) concentrations and phagocyte activity of neutrophils were studied in patients with biliary diseases (BD). The strong increase of the IgA and CIC concentrations in serum and phagocyte activity of neutrophils of pts with BD was observed. The increase of the serum IgA and IgA-CIC concentrations is possibly due to the presence of chronic «bland» intrahepatic cholestasis in pts with the BD.*

**Key words:** antibodies, biliary diseases, chronic calculous cholecystitis, circulating immune complexes (CIC), phagocyte activity of neutrophils

В настоящее время не вызывает сомнения, что заболевания желчевыводящих путей, как и другие хронические заболевания органов пищеварения сопровождаются изменением показателей местного и общего иммунитета [1 – 3, 5, 6]. Эти изменения затрагивают как клеточные факторы иммунитета, так и его гуморальное звено. У больных холециститом и хроническим некалькулезным холециститом с билиарным «сладжем» в сыворотке возрастает концентрация иммуноглобулинов всех классов, но в большей степени секреторного IgA [2, 5].

Печень является основным органом, отвечающим за выведение сывороточного IgA из сосудистого русла. Сывороточный IgA захватывается гепатоцитами и после комплексования на каналькулярной поверхности гепатоцитов направляется в желчь [9, 12].

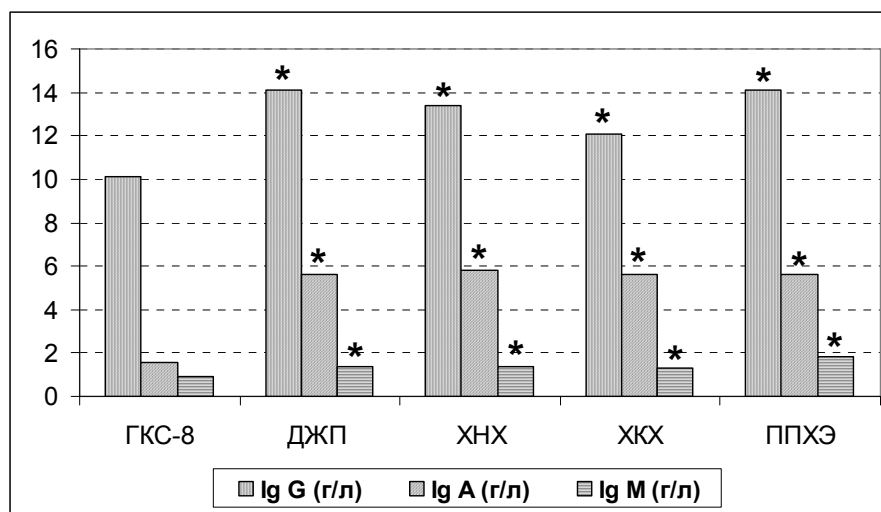
При нормально развивающемся иммунном ответе каждый раз образуются иммунные комплексы, когда антиген реагирует с продуцируемыми антителами. Работы по изучению уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) единичные. Так, Л.Г. Левкоевой, Г.А. Елисеевой при хроническом холецистите не было обнаружено изменения уровня ЦИК в сыворотке крови [6]. В то же время отсутствуют данные, касающиеся уровня иммуноглобулинов и ЦИК в сыворотке крови при дисфункции желчного пузыря, в отдаленные сроки после перенесенной холецистэктомии.

Данные литературы, касающиеся изменений фагоцитарной активности лейкоцитов при заболеваниях желчевыводящих путей, противоречивы. Так, некоторые исследователи указывают на повышение фагоцитарной активности при остром и хроническом холецистите [3], в то же время, по мнению ряда авторов, наблюдается снижение фагоцитарной активности лейкоцитов [1, 7].

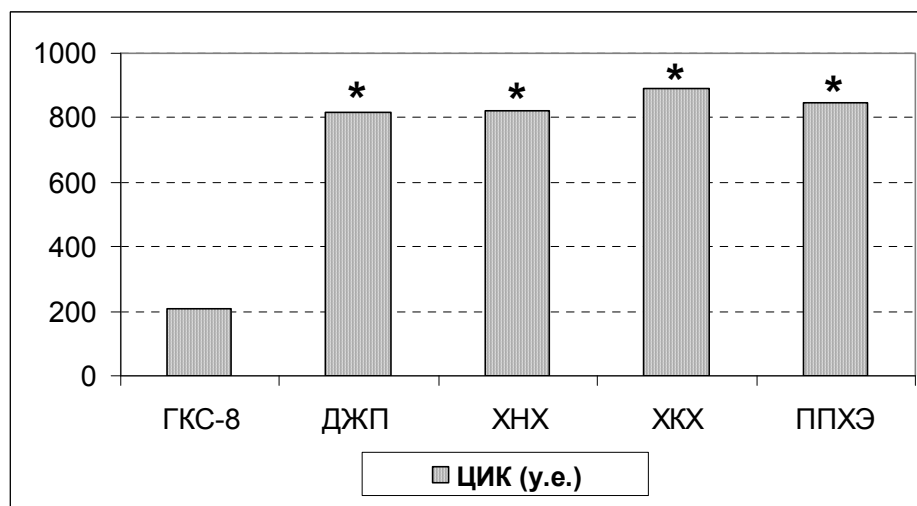
Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучить уровень иммуноглобулинов (Ig), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей (ЖВП).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 47 больных с заболеваниями ЖВП: 14 больных с дисфункцией желчного пузыря (ДЖП), 13 больных с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), 9 пациентов с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ), 11 пациентов после перенесенной холецистэктомии (ППХЭ, через  $7 \pm 2$  года после операции) и 40 практически здоровых людей — группа клинического сравнения (ГКС). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации 3,5 % раствором полиэтиленгликоля на боратном буфере (рН 8,4) [4]. Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G проводили методом иммунодиффузии по Mancini. Фагоцитар-



**Рис. 1.** Уровень иммуноглобулинов (Ig G, Ig A, Ig M) в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей (ГКС - группа клинического сравнения; ДЖП – группа больных дисфункцией желчного пузыря; ХНХ – группа больных хроническим некалькулезным холециститом; ХКХ – группа больных хроническим калькулезным холециститом; ППХЭ – группа больных после перенесенной холецистэктомии); \* – различия достоверны по сравнению с ГКС.



**Рис. 2.** Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей (ГКС – группа клинического сравнения; ДЖП – группа больных дисфункцией желчного пузыря; ХНХ – группа больных хроническим некалькулезным холециститом; ХКХ – группа больных хроническим калькулезным холециститом; ППХЭ – группа больных после перенесенной холецистэктомии); \* – различия достоверны по сравнению с ГКС.

ную активность нейтрофилов проводили по стандартной методике [4].

Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 5 for Windows. Достоверность различий определяли по критерию u-Манна-Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Показатели считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех обследуемых группах больных заболеваниями ЖВП были повышены уровни иммуногло-

булинов, так, уровень IgA был увеличен у больных заболеваниями ЖВП в 3,5–3,6 раза, уровень IgG – в 1,2–1,4 раза, уровень IgM – в 1,4–2 раза (рис. 1). Несмотря на повышенные концентрации IgG и IgM в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖВП по отношению к контролю, их уровни находились в пределах физиологической нормы.

Печень является основным органом, отвечающим за выведение сывороточного IgA из сосудистого русла. Сывороточный IgA захватывается гепатоцитами и после комплексования на каналькулярной поверхности гепатоцитов направляется в желчь [9, 11, 12].

У больных с заболеваниями ЖВП имеется хронический «мягкий» внутривнутрипеченочный холестаза

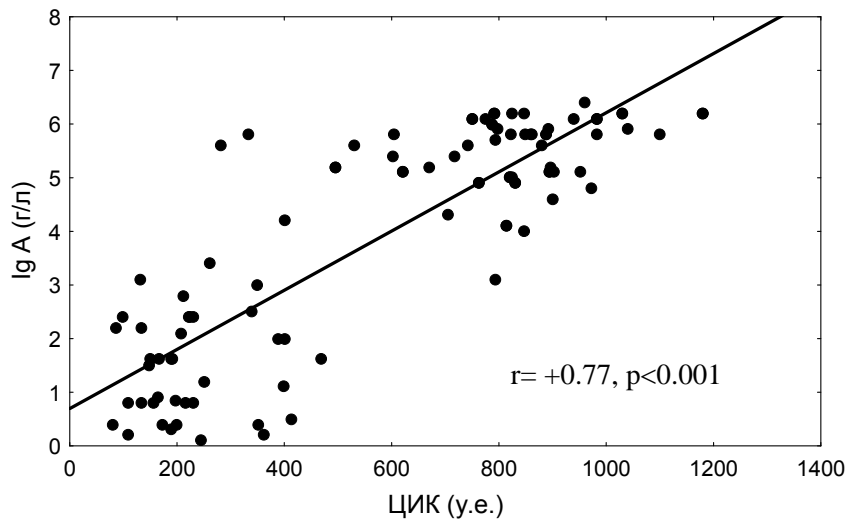


Рис. 3. Положительная взаимосвязь между концентрацией IgA и уровнем ЦИК у больных с заболеваниями ЖВП.

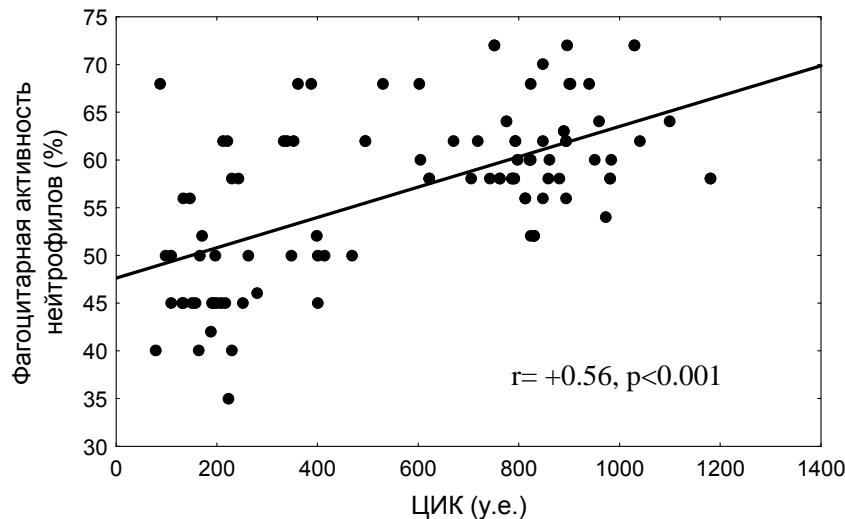


Рис. 4. Положительная взаимосвязь между фагоцитарной активностью нейтрофилов и уровнем ЦИК у больных с заболеваниями ЖВП.

[8] и повышение активности гаммаглутамилтрансферазы [10] (ГГТ) в сыворотке крови. Известно, что часть ГГТ локализована на каналикулярной мембране и при повышении давления в каналикулярном пространстве ее концентрация может повышаться в сыворотке крови. Следовательно, одной из основных причин повышения концентрации IgA в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖВП может являться хронический «мягкий» внутрипеченочный холестаз.

При всех заболеваниях ЖВП отмечается значительное повышение уровня ЦИК (рис. 2). Крупные ЦИК образуются при избытке антител. Это косвенно подтверждается наличием положительных корреляций между IgA и ЦИК ( $r_s = +0,77, p < 0,001$ ) (рис. 3), между IgM и ЦИК ( $r_s = +0,43, p < 0,001$ ), между IgG и ЦИК ( $r_s = +0,41, p < 0,001$ ). Большая часть ЦИК (особенно крупных), выводится из сосудистого русла, прежде всего клетками Купфера). Возможно, наличие хронического «мяг-

кого» внутрипеченочного холестаза у больных с заболеваниями ЖВП, способствующего увеличению уровня IgA, одна из важных причин повышения концентрации ЦИК в сыворотке крови.

Крупные ЦИК образуются при избытке антител. Это косвенно подтверждается наличием положительных корреляций между концентрацией IgA и уровнем ЦИК в сыворотке крови ( $r = +0,77, p < 0,001$ ), между IgM и ЦИК ( $r = +0,43, p < 0,001$ ), между IgG и ЦИК ( $r = +0,41, p < 0,001$ ). Учитывая высокую положительную корреляцию между концентрацией IgA и ЦИК ( $r = +0,77, p < 0,001$ ), можно предположить, что большая часть ЦИК содержит полимеры IgA (4 или 8 молекул) и их обычно называют IgA-ЦИК. Только IgA-ЦИК утилизируются печенью, IgM-ЦИК и IgG-ЦИК — нет, т.е. печень является основным органом, отвечающим за выведение IgA и IgA-ЦИК из крови. Большая часть IgA-ЦИК захватываются клетками Купфера и элиминируются из сосудистого русла. Часть IgA-ЦИК

могут захватываться гепатоцитами аналогичным механизмом, как сывороточный IgA.

Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови возрастала при всех рассматриваемых нозологических формах в 1,2–1,5 раза ( $p < 0,005$ ). Стимуляция фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови является, очевидно, неспецифической реакцией на развитие воспаления.

Были обнаружены положительные корреляции между фагоцитарной активностью нейтрофилов и концентрацией IgA ( $r_s = +0,53, p < 0,001$ ), между фагоцитарной активностью нейтрофилов и уровнем ЦИК ( $r_s = +0,56, p < 0,001$ ) (рис. 4).

Известно, что сывороточный IgA и IgA-ЦИК могут активировать Fc $\alpha$ R и стимулировать фагоцитарную активность фагоцитов (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов). Соответственно, повышение концентрации IgA и IgA-ЦИК в сыворотке крови больных с заболеваниями ЖВП может быть причиной увеличения фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таким образом, при всех рассматриваемых заболеваниях отмечен комплекс иммунологических изменений: увеличение иммуноглобулинов классов IgA, G, M, уровней циркулирующих иммунных комплексов, фагоцитарной активности нейтрофилов.

#### ВЫВОДЫ

1. При всех заболеваниях ЖВП отмечается значительное повышение уровня ЦИК и IgA в сыворотке крови, фагоцитарной активности нейтрофилов.

2. Возможно, наличие хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза у больных с заболеваниями ЖВП способствует увеличению уровня IgA и обуславливает повышение концентрации IgA-ЦИК в сыворотке крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Енцова Л.Л. Значение показателей неспецифической иммунологической реактивности организма в оценке состояния больных холециститом до и после операции: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1973. — 123 с.

2. Ильченко А.А. Состояние местного и общего гуморального иммунитета при холецистолитиазе и билиарном «сладже» / А.А. Ильченко, Т.В. Вихрова, М.М. Зотова // Росс. гастроэнтерол. журн. — 2001. — № 1. — С. 10–14.

3. Калыгина Т.А. Фагоцитарная активность лейкоцитов и тест восстановления нитросинего тетразолия у больных хроническим колитом и холециститом / Т.А. Калыгина, Н.Д. Болотова // Иммунологические нарушения при заболеваниях органов пищеварения: сб. научн. тр.; Под ред. А.М. Ногаллера. — Рязань, 1981. — Т. 74. — С. 59–62.

4. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. — М.: Медицинское информационное агентство, 1999. — 604 с.

5. Котельникова Л.П. Диагностическая значимость иммуноглобулинов сыворотки крови и печеночной желчи / Л.П. Котельникова, Л.К. Буренкова // Первый Московский междунар. конгресс хирургов: Материалы конф. — М., 1995. — С. 325–326.

6. Левкоева Л.Г. Изучение циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях пищеварительного тракта / Л.Г. Левкоева, Г.А. Елисеева // Иммунологические нарушения при заболеваниях органов пищеварения: Сб. научн. тр.; Под ред. А.М. Ногаллера. — Рязань, 1981. — Т. 74. — С. 22–24.

7. Лупальцев В.И. Состояние иммунитета у лиц пожилого и старческого возраста до и после операции по поводу острого холецистита / В.И. Лупальцев, В.Г. Почепцов, А.Г. Бобылев // Клин. хирургия. — 1986. — № 3. — С. 18–20.

8. Особенности функциональных изменений гепатобилиарной системы у больных с заболеваниями желчевыводящих путей / Н.М. Козлова, Ю.М. Галеев, М.В. Попов и др. // Сибирский медицинский журнал. — 2005. — № 3. — С. 53–56.

9. Пальцев М.А. Патологическая анатомия / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. — М.: Медицина, 2000. — 528 с.

10. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при хронических заболеваниях желчевыводящих путей / В.И. Кулинский, З.А. Леонова, Н.М. Козлова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — № 3. — С. 40–44.

11. Hoppe C.A. Transcellular transport of polymeric IgA in the rat hepatocyte: biochemical and morphological characterization of the transport pathway / C.A. Hoppe, T.P. Connolly, A.L. Hubbard // The Journal of Cell Biology. — 1985. — Vol. 101. — P. 2113–2123.

12. Kerr M.A. Function of immunoglobulin A in immunity / M.A. Kerr // Gut. — 2000. — Vol. 47. — P. 751–752.