

ВПЛИВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА З РІЗНИМИ ПАТОГЕНЕТИЧНИМИ ВАРІАНТАМИ АНЕМІЇ НА ІМУННИЙ СТАТУС

Піоторак К.В., Яковлева О.О., Станіславчук М.А.

Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. Досліджено клітинну та гуморальну ланку імунітету у хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК) при використанні традиційної терапії та диференційованої терапії анемії. Виявлено, що включення в схему лікування фолієвої кислоти, еритропоєтину та збільшення дози препаратів заліза призвело до статистично достовірного поліпшення показників як гуморального, так і клітинного імунітету: збільшилась кількість циркулюючих Т-лімфоцитів, CD4+ клітин, нормалізувався імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ (1,42±0,12), збільшилась функціональна активність нейтрофілів і натуральних кілерів (CD16+), відмічалась підвищена відносна й абсолютна кількість CD22-лімфоцитів ($p < 0,05$), а також основних класів імуноглобулінів - IGG, IGA, IGM ($p < 0,05$). В межах норми залишалось співвідношення CD3+/CD22+ і рівень ЦІК в сироватці крові.

Ключові слова: лікування, запальні захворювання, кишечник, анемії, імунний статус.

ВСТУП

Останнім часом особливу увагу дослідників привертає концепція імунопатогенезу хронічних ЗЗК. Доведено, що при ЗЗК розвивається дисбаланс в системі імунокомпетентних клітин [5]. Можна визнати, що при хворобі Крона підвищується місцеве вироблення антитіл і виявляється порушення співвідношення секреції IgG і IgA у бік збільшення продукції IgG [7].

В останні роки дослідники [6] намагаються знайти лікарські засоби для корекції імунного дисбалансу, які були б одночасно патогенетичними засобами для лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК).

Мета дослідження: визначити вплив традиційного та патогенетично диференційованого лікування ЗЗК з анемічним синдромом на імунологічні показники пацієнтів з загостренням НВК та ХК.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 162 пацієнти, які підтверджений діагноз НВК, та 25 пацієнтів на хворобу Крона, які проходили лікування в Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. Пирогова та Вінницькому міському гастроцентрі на базі міської поліклініки №2. Стан імунної системи вивчали шляхом дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету [5]. Для оцінки фагоцитарної ланки

імунної системи використовувався фагоцитарний індекс (ФІ), Т-клітинна ланка оцінювалася за допомогою CD-маркерів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD4+/CD8+). Критерієм оцінки гуморальної ланки став рівень ЦІК (циркулюючих імунних комплексів) і сироваткових імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G, CD22+). Лейкоцитарну формулу оцінювали загальноприйнятими лабораторними методами. Для оцінки активності запального процесу в хворих на НВК та ХК в сироватці крові визначали кількісно вміст фактору некрозу пухлини-альфа (ФНП- α) імуноферментним методом з використанням набору "Human TNF- α ELISA" фірми DIACLONE, Франція у відповідності до інструкції фірми-виробника. Вміст гемоглобіну, еритроцитів, гематокрит визначались уніфікованими методами, MCV та MCH - після відповідних розрахунків.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лікування хворих на НВК та ХК проводилося диференційовано в залежності від виду анемічного синдрому, який ускладнює перебіг захворювання [2, 4]. Оцінку ефективності застосування у терапевтичному комплексі у хворих на НВК та ХК фолієвої кислоти, препаратів заліза та еритропоєтину проведено на тлі базисної терапії з урахуванням важкості захворювання, кишкових та позакишкових ускладнень [3], ступеню анемічного синдрому та патогенетичного варіанту анемії. Базисне лікування хворих на ЗЗК проводилось у відповідності зі стандартами [1]. До комплексу лікування включали застосування похідних 5-аміносаліцилової кислоти (салофальк) і у випадках важкого, поширеного ураження кишечника - глюкокортикостероїдів. Результати традиційного лікування хворих на ЗЗК показали покращення клінічних симптомів, ендоскопічної картини і результатів лабораторних досліджень у всіх групах хворих. Відзначено нормалізацію показників імунного статусу після традиційного лікування у 12 хворих на НВК без анемічного синдрому (25,5%) та 8 хворих з анемічним синдромом (10,7%).

Після лікування у хворих на НВК та ХК як без анемічного синдрому, так із анемією відзначається статистично значуще підвищення показників Т-клітинної ланки імунітету: CD3+ та CD4+, деяке підвищення ($p < 0,05$) натуральних кілерів CD16+ – до $19,52 \pm 0,67\%$ - $20,31 \pm 0,62\%$ при НВК та до $19,76 \pm 0,67\%$ - $21,13 \pm 0,62\%$ при ХК. Причому у хворих на ЗЗК незалежно від анемічного синдрому активність CD4+ збільшувалась в 1,2-1,4 рази.

Після лікування у хворих на ЗЗК в залежності від виду анемії імунний статус змінювався по різному. У більшості хворих на НВК та ХК із залізодефіцитною анемією (ЗДА) після лікування виявлено підвищення імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ до $1,12 \pm 0,06$ ($p < 0,05$), також підвищення ($p < 0,05$) процентної й абсолютної кількості натуральних кілерів (CD16+) і зменшення лейкоцитарно/Т-лимфоцитарного індексу. У хворих на ЗЗК із анемією хронічного захворювання (АХЗ) спостерігалось зниження кількості CD4+ та CD8+, а також зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ до $1,4 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Зменшилась кількість натуральних кілерів (CD16+) (табл. 1).

Таблиця 1

Стан клітинної ланки імунітету хворих на ЗЗК з анемічним синдромом та без нього після традиційного лікування (M±m)

Показник	Од. ви-мірю-вання	НВК				ХК			
		До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
		Без анемії (n=47)	З анемією (n=75)	Без анемії (n=47)	З анемією (n=75)	Без анемії (n=12)	З анемією (n=18)	Без анемії (n=12)	З анемією (n=18)
Лейкоцити	10 ⁹ /л	5,21 ±0,54	5,53 ±0,41	5,83 ±0,15	6,02 ±0,24	6,33 ±0,42	6,01 ±0,39	6,38 ±0,36	6,22 ±0,35
Лімфоцити	10 ⁹ /л	2,06 ±0,81	1,51 ±0,48	1,85 ±0,14	1,78 ±0,63	2,18 ±0,83	1,71 ±0,52	2,06 ±0,18	1,87 ±0,63
	%	28,12 ±1,11	24,67 ±1,21	30,24 ±1,22	26,81 ±1,12	29,3 ±1,3	25,93 ±1,23	30,54 ±1,21	27,73 ±1,21
CD3 ⁺	10 ⁹ /л	0,76 ±0,07	0,85 ±0,09	0,81 ±0,08	0,93 ±0,09	0,63 ±0,07	0,86 ±0,12	0,68 ±0,08	0,89 ±0,09
	%	30,51 ±1,31	42,23 ±1,70	44,72 ±1,52*	48,52 ±1,43*	32,52 ±1,31	39,11 ±1,41	39,42 ±1,53*	41,53 ±1,32
CD4 ⁺	10 ⁹ /л	0,52 ±0,05	0,46 ±0,04	0,72 ±0,06*	0,65 ±0,05*	0,55 ±0,05	0,48 ±0,04	0,64 ±0,02*	0,65 ±0,05*
	%	39,72 ±2,91	37,12 ±2,77	40,81 ±2,56	40,62 ±2,39	34,61 ±2,91	36,33 ±2,73	39,92 ±2,51*	41,21 ±2,92
CD8 ⁺	10 ⁹ /л	0,31 ±0,09	0,29 ±0,05	0,35 ±0,02*	0,34 ±0,09	0,32 ±0,09	0,31 ±0,08	0,35 ±0,03*	0,36 ±0,09
	%	24,80 ±2,51	24,23 ±2,21	25,02 ±1,62	27,65 ±2,52	25,51 ±2,51	25,61 ±2,22	28,22 ±1,62	27,82 ±2,51
CD16 ⁺	10 ⁹ /л	0,12 ±0,04	0,16 ±0,04	0,21 ±0,03*	0,19 ±0,04	0,12 ±0,04	0,18 ±0,04	0,21 ±0,02*	0,20 ±0,04
	%	17,32 ±0,71	17,07 ±0,67	20,31 ±0,62*	19,52 ±0,67*	18,41 ±0,67	18,47 ±0,67	21,13 ±0,62*	19,76 ±0,67
Лейкоцити/CD3 ⁺		6,85 ±0,68	8,01 ±0,80	7,15 ±1,21	7,76 ±0,76	9,93 ±0,86	10,05 ±1,12	8,21 ±0,94	8,33 ±0,93
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,59 ±0,10	1,30 ±0,11	1,41 ±0,09*	1,55 ±0,15	1,76 ±0,17	1,51 ±0,14	1,56 ±0,17	1,66 ±0,12

Примітка: * - статистично значуща ($p < 0,05$) різниця між показниками у хворих після лікування у порівнянні з показниками у хворих до лікування.

У хворих на НВК та ХК зі змішаною формою анемії чіткої тенденції змін імунного статусу не відмічено. Разом з тим, проведене лікування сприяло збільшенню кількості пацієнтів з нормальним рівнем Т- і В-лімфоцитів. Кількість пацієнтів зі зниженим вмістом Т- і В-лімфоцитів зменшилася в 1,5 рази, а з підвищеним їх рівнем, навпроти, збільшилась в 1,6 рази. З процесом видужання, рівень Ig A у хворих на ЗЗК зростав. Вміст Ig M і Ig G мав тенденцію до нормалізації, однак перевищував показники в контрольній групі. Рівень ЦІК знижувався порівняно з гострим періодом захворювання, але перевищував норму (табл. 2).

Стан гуморальної ланки імунітету хворих на ЗЗК з анемічним синдромом та без нього після традиційного лікування (M±m)

Показник	Од. вимірювання	НВК				ХК			
		До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
		Без анемії (n=47)	З анемією (n=75)	Без анемії (n=47)	З анемією (n=75)	Без анемії (n=12)	З анемією (n=18)	Без анемії (n=12)	З анемією (n=18)
CD22 ⁺	10 ⁹ /л	0,47 ±0,02	0,49 ±0,03	0,50 ±0,02	0,59 ±0,03*	0,43 ±0,02	0,43 ±0,03	0,39 ±0,03	0,40 ±0,03
	%	27,42 ±0,32	30,86 ±0,31	29,3 ±0,7*	30,1 ±0,2	26,52 ±0,32	27,91 ±0,54	27,35 ±0,61	28,15 ±0,43
IgA	г/л	2,42 ±0,09	2,40 ±0,09	2,52 ±0,10	2,54 ±0,09	2,38 ±0,09	2,27 ±0,10	2,52 ±0,10	2,53 ±0,11*
IgM	г/л	1,25 ±0,09	1,26 ±0,09	1,03 ±0,10*	1,16 ±0,09	1,15 ±0,09	1,11 ±0,12	1,54 ±0,19*	1,59 ±0,11*
IgG	г/л	14,62 ±0,64	13,85 ±0,55	11,12 ±1,45*	13,17 ±0,47	13,42 ±0,74	12,37 ±0,80	17,16 ±1,47*	16,14 ±0,97*
ЦІК	ум. од.	116,3 ±0,4	129,3 ±3,5	103,5 ±6,1*	117,3 ±3,4*	106,4 ±0,4	118,7 ±5,6	108,5 ±8,2*	102,2 ±3,6*

Примітка: * - статистично значуща ($p < 0,05$) різниця між показниками у хворих після лікування та до лікування.

Після проведеного курсу лікування найбільш характерним був варіант співвідношень, який мав підвищену активність як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету, в той час як найбільш характерний до лікування варіант, який відображав депресію обох ланок, не спостерігався. Очевидно, що після традиційного лікування сумарні показники клітинного імунітету хоча і мали тенденцію до нормалізації, але, все ж таки, дисбаланс їх ще зберігався. Залишалось підвищеною відносна кількість CD3⁺. Після терапії хворих на ЗЗК кількість CD8⁺ залишалася зниженою.

Рівень ФНП-α після традиційного лікування в порівнянні з хворими на ЗЗК до лікування достовірно зменшувався у хворих на ЗЗК без анемії та складав $43,9 \pm 1,1$ пг/мл, відображаючи зменшення інтенсивності імунізаційних реакцій в організмі хворих. У хворих на ЗЗК з анемією після традиційного лікування він зменшувався у 1,25 рази та становив $92,45 \pm 1,32$ пг/мл. Додаткове призначення фолієвої кислоти та збільшення дози препаратів заліза хворим на ЗЗК з ЗДА мало позитивний результат. Так, поліпшилися показники гемопоєзу. Аналізуючи імунний статус хворих на НВК та ХК із ЗДА після диференційованого лікування, слід відмітити зростання рівня лейкоцитів. Включення в схему лікування фолієвої кислоти та збільшення дози препаратів заліза призвело до статистично достовірного поліпшення показників як гуморального, так і клітинного імунітету: збільшилась кількість циркулюючих Т-лімфоцитів, CD4⁺ клітин, нормалізувався імунорегуляторний

індекс $CD4^+/CD8^+$ ($1,42 \pm 0,12$), збільшилася функціональна активність нейтрофілів і натуральних кілерів ($CD16^+$).

Необхідно відмітити наступні достовірні зрушення параметрів гуморального імунітету: фіксувалася підвищена відносна й абсолютна кількість $CD22$ -лімфоцитів ($p < 0,05$), а також основних класів імуноглобулінів - IGG , IGA , IGM ($p < 0,05$). В межах норми залишалася співвідношення $CD3^+/CD22^+$ і рівень ЦІК в сироватці крові. Рівень ФНП- α при диференційованому лікуванні ЗДА в порівнянні з традиційним достовірно не змінювався та складав $75,69 \pm 2,34$ пг/мл та $74,22 \pm 1,99$ пг/мл відповідно. Отже, своєчасна диференціальна діагностика та диференційоване лікування хворих на ЗЗК із ЗДА знизили клінічну та ендоскопічну активність хворих, дозволили нормалізувати показники гемопоезу, імунного статусу, позитивно позначилися на якості життя пацієнтів.

Імунний статус хворих на ЗЗК із АХЗ після диференційованого лікування нормалізувався в значній кількості пацієнтів. Загальна кількість Т-лімфоцитів ($CD 3^+$) змінюється в бік збільшення в порівнянні з показниками хворих до лікування. Основні субпопуляції $CD4^+$ та $CD8^+$ лімфоцитів підвищились, нормалізувався імунорегуляторний індекс $CD4^+/CD8^+$ ($1,54 \pm 0,11$), збільшилася функціональна активність нейтрофілів і натуральних кілерів ($CD16^+$).

Середні значення вмісту сироваткових імуноглобулінів не відрізнялися від вікової норми. Необхідно відмітити наступні достовірні зрушення параметрів гуморального імунітету: фіксувалося зниження відносної та абсолютної кількості $CD22$ -лімфоцитів ($p < 0,05$), а також основних класів імуноглобулінів - IGG , IGA , IGM ($p < 0,05$), які були підвищені у хворих на АХЗ до лікування. В межах норми залишалася співвідношення $CD3^+/CD22^+$, рівень ЦІК в сироватці крові знижувався та наближався до нормальних показників. Рівень ФНП- α при диференційованому лікуванні АХЗ в порівнянні з традиційним достовірно знижувався в 1,56 рази та складав $91,28 \pm 4,34$ пг/мл та $121,55 \pm 4,42$ пг/мл відповідно через один місяць від початку лікування.

ВИСНОВОК

Своєчасна диференціальна діагностика анемії у хворих на ЗЗК, включення в схему лікування АХЗ еритропоєтину-альфа, фолієвої кислоти та збільшення дози препаратів заліза знизили клінічну та ендоскопічну активність хворих, дозволили нормалізувати показники гемопоезу та імунного статусу. В подальших дослідженнях доцільно порівняти виявлені зміни показників імунологічного стану з показниками гемопоезу хворих при лікуванні НВК.

Література

1. Белоусова Е.А. Европейский консенсус по лечению болезни Крона / Е.А. Белоусова // Фарматека. - 2008. - № 2 (156). - С. 52-57.
2. Вокалюк Р.М. Стратегия и тактика ведения больных железодефицитной анемией / Р.М.Вокалюк, Л.И.Дворецкий, Е.А.Заспа //

РМЖ. - 2008. - Т. 16, № 7. - С. 445-452.

3. Імунопатологічні аспекти остеопорозу при хронічних неспецифічних хапальних хворобах кишечника / Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, О.О.Крилова, В.Є.Кудрявцева // Сучасна гастроентерологія - 2007. - № 2 (34). - С. 39-43.

4. Пат. на корисну модель № 37551 Україна, МПК А61К31/606, А61Р1/00. Спосіб диференційованого лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона з анемічним синдромом / Півторак К.В., Станіславчук М.А.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u200810112, Заявл. 05.08.2008. Опубл. 25.11.2008. Бюл. № 22. 2 с.

5. **Півторак К.В.** Імунний статус при загостренні неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, залежність від наявності анемічного синдрому / К.В.Півторак // Biomed. and Biosoc. Anthropol. - 2008. - № 11 – С. 156-160.

6. **Kristensen N.N.** Future targets for immune therapy in colitis? / N.N.Kristensen, M.N.Claesson // Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets. - 2008. Vol. 8, № 4. - P. 295-300.

7. **Kulnigg S., Gasche C.** Systematic Review: Managing Anaemia in Crohn's Disease // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2006. - Vol. 24, № 11. - P. 1507-1523.

Влияние дифференцированного лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника с разными патогенетическими вариантами анемии на иммунный статус

Пивторак К.В., Яковлева О.А., Станиславчук Н.А.

***Резюме.** Исследованы клеточное и гуморальное звено иммунитета у больных неспецифический язвенный колит и болезнь Крона при использовании традиционной терапии и дифференцированной терапии. Выявлено, что включение в схему лечения фолиевой кислоты, эритропоэтина и увеличения дозы препаратов железа привело к статистически достоверному улучшению показателей как гуморального, так и клеточного иммунитета: увеличилось количество циркулирующих Т-лимфоцитов, CD4 + клеток, нормализовалось иммунорегуляторный индекс CD4 + / CD8 +, увеличилась функциональная активность нейтрофилов и натуральных киллеров (CD16 +), отмечалась повышенная относительная и абсолютная количество CD22-лимфоцитов, а также основных классов иммуноглобулинов - IGG, IGA, IGM. В пределах нормы оставалось соотношение CD3 + / CD22 + и уровень ЦИК в сыворотке крови.*

***Ключевые слова:** лечение, зажигательные заболевания, кишечник, анемии, иммунный статус.*

The effect of differential treatment of patients with inflammatory bowel disease with different pathogenic variants of anemia on immune status

K.V. Pivtorak, O.O. Yakovleva, M.A. Stanislavchuk

Summary. The cellular and humoral link of immunity in patients with non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease depending on the use of traditional therapy and differential treatment of anemia was investigated. It was found out that the inclusion of folic acid, erythropoietin and iron supplements doze increasing to the scheme of treatment led to a statistically significant improvement of humoral and cellular immunity indices: the number of circulating T lymphocytes increased, CD4 + cells, immunoregulatory index $CD4 + / SD8 + (1.42 \pm 0,12)$ normalised, functional activity of neutrophils and natural killers (SD16+) increased, increased relative and absolute number of CD22-lymphocyte ($p < 0.05$) and the major classes of immunoglobulins IGG, IGA, IGM ($p < 0,05$) were observed. The ratio of CD3 + / CD22 + and the level of CIC in the serum remained within the normal.

Key words: Treatment, inflammatory diseases, bowel, anemia, immune status.

ВПЛИВ СИСТЕМНОЇ ТА ІНГАЛЯЦІЙНОЇ КОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ НА РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Попенко Н.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме. Досліджували вплив системних та інгаляційних глюкокортикоїдів на стан мінеральної щільності кісткової тканини та кальцій-фосфорного обміну у хворих на бронхіальну астму. Використовували метод рентгеностеоденситометрії, ультразвукової денситометрії, біохімічний аналіз вмісту загального кальцію, неорганічного фосфору, лужної фосфатази в сироватці крові, екскреції кальцію, оксипроліну із сечею за добу. Частота розвитку остеопенії у хворих, які вживали системні глюкокортикоїди, склала 83,3%, у пацієнтів, які отримували інгаляційні глюкокортикоїди - 60,0%, а у хворих, яким не призначали глюкокортикоїдну терапію, - 50,0%. Порушення мінерального обміну, що проявлялися зниженням рівнів загального кальцію і фосфору в сироватці крові, а також збільшенням екскреції кальцію із сечею, виявлені в групі хворих, які одержували пероральні глюкокортикоїди.

Ключові слова: остеопенічний синдром, ультразвукова денситометрія, бронхіальна астма, глюкокортикоїди.