

ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СУПРУН Олена Валеріївна

УДК: 616.34 – 002 – 036.12:612.017.01]-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ НА ТЛІ ВТОРИННИХ
ІМУНОДЕФЦИТНИХ СТАНІВ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Луганськ – 2002

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Харківському державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

ПАСІЄШВІЛІ Людмила Михайлівна,

Харківський державний медичний університет,

завідуюча кафедри загальної практики – сімейної медицини

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **ГУБЕРГРІЦ Наталя**

Борисівна, Донецький державний медичний університет,

професор кафедри внутрішніх хвороб №1

доктор медичних наук, професор **ХРИСТИЧ Тамара**

Миколаївна, Буковинська державна медична академія,
професор кафедри сімейної медицини

Провідна установа: Інститут терапії АМН України, відділ гастроентерології, м. Харків

Захист відбудеться 26.06.2002 року
о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 29.600.01 при Луганському
державному медичному університеті
(91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя оборони Луганська,1)

З дисертацією можна познайомитись у бібліотеці Луганського державного медичного
університету (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя оборони Луганська,1).

Автореферат розісланий 12.05.2002 року

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Коломієць В.І.

1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За останні роки в світі неухильно зростає кількість хворих з патологією кишечника. На сучасному етапі хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) й, зокрема, хронічний ентерит (ХЕ) і хронічний коліт (ХК) є важливою медичною та соціальною проблемою завдяки дуже високій розповсюженості, розвитку тимчасової або стійкої втрати працездатності, а у окремих хворих – тяжкого перебігу з формуванням ускладнень. ХК і ХЕ можуть бути віднесені до хвороб цивілізації (Бабак О.Я., 2000, Голубчиков М.В., 2000).

В Україні за останні 10 років показник поширеності хвороб органів травлення (весь клас) зріс на 53%, а рівень захворюваності - на 21,8% на 100 тис. населення; при цьому рівень поширеності ХЕ та ХК становив в Україні в 2000 р. 12,7 на 100 тис. (зростання на 2,4% за рік) (Ю.О.Філіппов, З.М.Шмігель, 2000) Серед етіологічних чинників та патогенетичних механізмів розвитку захворювання розглядають вживання неякісних або забруднених продуктів та води, хімізацію всіх галузей життєдіяльності людини, тяжкі екологічні обставини в цілому, зловживання алкоголю, безконтрольне споживання лікарських засобів, стрес, генетичну схильність, імунні, метаболічні та мікроциркуляторні порушення, зниження загальної резистентності організму та травного тракту зокрема та ін. (Логвинов А.С., 2001, Парфенов А.И., 2002, Решетілов Ю.І., 1999). Відомо, що система імунітету є однією з провідних ланок в формуванні патогенезу ХЗЗК (Bersani G., 1998). Зміни в її показниках обумовлюють формування хронічного перебігу захворювань, їх прогресування та появу різних ускладнень (Звягінцева Т.Д., 2001, Плутенко І.М., 2001). Виникнення імунодефіцитних станів у хворих на ХЕ і ХК обумовлено зменшенням пулу циркулюючих імунокомпетентних клітин внаслідок імунозапальної інфільтрації клітинними елементами слизової оболонки кишечника, накопиченням в крові ендотоксинів, які пригнічують функціональну здатність імунокомплексних клітин (Златкіна А.Р., 2001). Внаслідок цього відбуваються зміни імунної реактивності організму в напрямку пригнічення антибактеріального імунітету (Дегтярьова І.І., 2000, Sartor R.B., 1997). Це, в свою чергу, обумовлює формування ХЕ та ХК. У лікуванні хворих на ХЕ й ХК застосовують значний арсенал препаратів, котрі впливають на окремі ланки патогенезу (Губергріц Н.Б., 2001, Харченко Н.В.,

2

2002). Однак, ще є багато не вирішених проблем, що обумовлено як новими даними з патогенезу, так і розробкою сучасних лікарських засобів (Христич Т.М., 2001, Rutgeerts P., 1998). Так, на теперішній час практично немає робіт, де в достатній мірі розглядаються зміни прозапальної системи цитокінів, їх взаємозв'язок з імунними та морфологічними порушеннями. З огляду на складність цього питання витікає необхідність подальшої розробки патогенетичних механізмів формування означених захворювань, що дасть змогу висвітлити нові ланки перебігу ХЕ та ХК і, в свою чергу, буде сприяти розробці більш ефективних методів лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась у відповідності до Державної комплексної міжвідомчої програми “Профілактика захворювань і формування здорового способу життя населення України на період до 2000 року” та була фрагментом комплексної НДР Харківського державного медичного університету “Клініко-патогенетичний аналіз дії лікарських засобів на перебіг хронічних запальних захворювань кишок” (№ держреєстрації 0198U002628).

Мета роботи – визначити клініко-патогенетичні особливості перебігу ХЕ та ХК на підставі вивчення змін в системах специфічного та неспецифічного імунітету, процесів ПОЛ, системи АОЗ, медіаторів запалення, морфологічних та цитологічних порушень і з урахуванням отриманих результатів розробити оптимальні методи лікування.

Задачі дослідження:

1. Визначити вміст цитокінів прозапальної дії – ІЛ-1 β та ФНП- α у хворих на ХК і ХЕ середнього та тяжкого ступенів перебігу захворювання.

2. Оцінити особливості імунного гомеостазу організму за показниками клітинного та гуморального імунітету у хворих на ХЕ та ХК.

3. Виявити характер взаємозв'язку між рівнями основних показників імунного гомеостазу в сироватці крові та імунної системи в слизовій оболонці кишечника.

4. Визначити вміст показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в сироватці крові хворих на ХЕ та ХК та провести порівняльну оцінку діагностичного значення їх з рівнем прозапальних цитокінів та показників імунної системи.

3

5. Запропонувати можливі шляхи корекції виявлених порушень в системі імунітету, прозапальних цитокінів та ПОЛ у хворих на ХЕ і ХК з метою підвищення ефективності лікувальних засобів.

Об'єкт дослідження – хворі на ХК та ХЕ середньої тяжкості (ст) та тяжкого (т) перебігу захворювання.

Предмет дослідження – поширеність, умови виникнення, етіологічні чинники, клініка ХЕ та ХК, особливості перебігу запального процесу, стану ПОЛ, системи АОЗ, імунологічних зсувів, вмісту цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β), морфологічні та цитологічні зміни, критерії ефективності лікування запропонованим методом.

Методи дослідження – клінічні, загальнолабораторні (аналізи крові, сечі, калу), біохімічні: вміст малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), активність супероксиддисмутази (СОД), сульфгідрильних (SH) груп, каталази (КТ), вміст середніх молекул (СМ), лужної фосфатази (ЛФ), ентерокинази (ЕК); імунологічні: визначення субпопуляцій лімфоцитів, рівня імуноглобулінів А, М, G й циркулюючих імунних комплексів (ЦК); медіаторів запалення: С-реактивного білка (С-РБ), фактора некроза пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіна-1 β (ІЛ-1 β); інструментальні: ФГДС, рентгенографія, колоноскопія, ректороманоскопія; іригоскопія, морфологічні та цитологічні (біоптат слизової оболонки кишечника); копрологічні (дослідження калу на дисбіоз, копрограма); статистичні (визначення середніх величин, їх помилок, коефіцієнтів багатofакторного кореляційного аналізу).

Наукова новизна одержаних результатів. Виявлено характерні ендоскопічні, морфологічні та гістологічні зміни тонкої та товстої кишки у хворих на ХЕ та ХК. Встановлено підвищення вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-1 β) у хворих на ХЕ й ХК, залежність їх рівня під перебігу та ступеня тяжкості захворювання, а також взаємозв'язок з клінічними проявами, змінами в імунологічних і морфологічних показниках.

Встановлено зростання продуктів ПОЛ та зниження загальної антиоксидантної активності крові при ХЕ та ХК. Доведено особливості характеру порушення специфічного та неспецифічного імунітету, їх кореляційний зв'язок з станом місцевого імунітету слизової оболонки кишечника. Вперше проведено порівняльну оцінку діагностичної значущості

вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів та показників гуморального і клітинного імунітету, змін в морфологічних показниках та системи АОЗ.

4

Показано, що процеси запалення в слизовій оболонці кишечника мають загальні закономірності і реалізуються через однакові механізми, зокрема, шляхом односпрямованих порушень у системі місцевого і загального імунітету (розвиток вторинного імунодефіциту), регуляторної ланки гомеостазу організму - системі АОЗ і рівнях продуктів ПОЛ та цитокінів.

Розроблено оптимальну схему лікування хворих на ХЕ та ХК в залежності від стану клітинного і гуморального імунітету, процесів ПОЛ, рівня прозапальних цитокінів і доведена її ефективність.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано, що імунологічні показники, вміст прозапальних цитокінів та рівень продуктів ПОЛ в сукупності можуть розглядатись як маркери запалення в слизовій оболонці кишечника. На підставі їх рівня можна визначати ступень активності запального процесу та переважання морфологічних змін в кишечнику – імунного запалення або атрофії. Доведена ефективність комплексної терапії із застосуванням вітчизняних імунокорегувальних засобів ербісолу та амізону у хворих на ХЕ і ХК.

Основні результати проведених обстежень впроваджено в практику гастроентерологічних та терапевтичних відділень лікувальних установ міст Харкова, Донецька, Чернівців, Луганська, а також використовуються в педагогічному процесі медичних вузів, що відображено у відповідних актах впровадження.

Особистий внесок здобувача. Внесок здобувача в отриманні результати наукових досліджень є основним і складається в проведенні підбору, обстеженні і лікуванні хворих. Авторка безпосередньо брала участь у клінічній і лабораторно-інструментальній діагностиці, підсумку результатів терапії й обґрунтуванні висновків. Здійснила статистичне опрацювання матеріалу, сформулювала усі положення і висновки роботи, провела впровадження рекомендацій в лікувальний і навчальний процеси.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на П'ятому міжнародному конгресі "Парентеральное и энтеральное питание" (Москва, 2001 г.), Третьюму науковому Російському форумі "Санкт-Петербург – Гастро-2001" (Санкт-Петербург, 2001), на науково-практичній конференції молодих вчених Харківського державного медичного університету (Харків, 2002 р.), Інституту терапії АМН України "Гастроентерологія ХХІ століття. Теперішнє і майбутнє" (Харків,

5

2002 р.), спільному засіданні кафедр загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб, лікувальної фізкультури та спортивної медицини Харківського державного медичного університету.

Публікації. За темою дисертації було опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 11- у фахових виданнях, затверджених ВАК України (6 - самостійних). Подано заявку на винахід "Спосіб лікування хронічного ентериту", отримана пріоритетна справка.

Структура і обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 164 сторінках тексту; вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 313 найменувань (211 - кирилицею і 102 - латиницею). Робота ілюстрована 26 таблицями та 29 рисунками, трьома клінічними спостереженнями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали й методи дослідження. Було обстежено 110 хворих на ХЕ та ХК віком від 17 до 56 років. Всі хворі були в стадії загострення захворювання. В усіх випадках ми обмежувались лише вірогідно встановленим діагнозом ХЕ та ХК на підставі узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень (скарги, анамнез, клінічні прояви, результати рентгенологічних, ендоскопічних методів дослідження, біопсії слизової оболонки дистального відділу дванадцятипалої та товстої кишок), що дозволило виділити варіанти перебігу ХЕ та ХК. В групу обстежених увійшло 47 пацієнтів з ХЕст, 22 – ХЕт та 41 хворий на ХК.

Стан системи медіаторів запалення оцінювали за рівнями ФНП- α , ІЛ-1 β та С-РБ у сироватці крові (імуноферментним методом з використанням стандартних систем "Протеиновый контур, Росія); продукти ПОЛ - за вмістом ДК і МДА у сироватці крові (А.Косухін, 1987); системи АОЗ - за активністю КТ, СОД, SH-груп (М.Королук, 1988; Н.Поберезкіна, 1989; В.Фоломєєв, 1981); СМ – за методом В.Ніколайчик (1991). Клітинні показники імунітету вивчали в цитотоксичному тесті з використанням моноклональних антитіл (В.Фролов, 1989), рівень ІgА, G, М визначали методом радіальної імунодифузії в агаровому гелі (за Манчіні); рівень та молекулярний склад ЦІК – за методом В.Фролова та співавт. (1990). Вміст

6

ферментів кишечника (ЕК і ЛФ) - методом Г.Шлигіна (1973) та Л.Фоміна (1979). З метою отримання нормативних показників було обстежено 20 практично здорових осіб у віці 35-55 років.

Хворим проводили ендоскопічне дослідження дванадцятипалої кишки фіброскопом ХР-20 фірми "Olympus" (Японія). З метою визначення морфологічних змін тонкої кишки виконували прицільну біопсію слизової оболонки дистального відділу дванадцятипалої кишки (А.Логінов і співавт., 1999) та при ураженні товстого кишечника – колоноскопію з біопсією слизової кишечника. Зрізи фарбували гематоксилин-еозин, пікофуксином за Ван-Гізеном.

Оцінку результатів дослідження проводили за допомогою ПК Pentium-166 з використанням стандартних пакетів прикладних програм, а також програми "Statistika 5,0".

Результати роботи та їх обговорення. Результати проведених досліджень показали, що більшість пацієнтів з ХЕ були в віці від 20 до 45 років (49,3%), а з ХК – після 45 років (58,5%). Серед обстежених переважали жінки (55,1% - на ХЕ та 70,7% - на ХК). У клініці хворих на ХЕ домінували больовий, диспепсичний і астеновегетативний синдроми, вираженість проявів яких залежала від тяжкості захворювання. Так, больовий синдром був притаманен 82,9% хворих на ХЕст і спостерігався у 100% випадків при ХЕт. Диспепсичний синдром був виявлений у всіх хворих на ХЕ, астеновегетативний у 95,7% та 100% відповідно. Значні розбіжності були зареєстровані в клінічних проявах синдрому інтоксикації, який бів виявлен в 40,4% хворих на ХЕст та 90,9% - на ХЕт. У хворих на ХК больовий синдром різного ступеню виразності спостерігався у всіх хворих, диспепсичний – у 65,8%, інтоксикації – у 56,1% осіб. Доволі часто при ХЕт відзначали зниження ваги (65,8% хворих); при ХК - в 26,8% випадків. Проведене морфологічне дослідження біопсій слизової оболонки дистального відділу дванадцятипалої та товстої кишок дало змогу виділити три основні варіанти перебігу запального процесу: з переважанням імунного запалення, атрофії та поєднання імунного запалення та атрофії. За даним принципом хворі були розподілені таким чином: у 38 хворих на ХЕ і 14-ти на ХК переважали процеси імунного запалення; у 29 випадках (21-го на - ХЕ і 8-ми – на ХК) мало місце поєднання запального процесу й атрофії та у 26 осіб переважала атрофія (у 7 – на ХЕ та 19 - на ХК). Проведене

7

цитологічне дослідження біоптатів кишечника дозволило виявити, що патологічний процес супроводжувався запальними, дистрофічними, дисциркуляторними та дисрегуляторними явищами, підвищенням вмісту та функціональної активності апудоцитів та тучних клітин. Більш вірогідні зміни при цьому спостерігались у хворих з переважанням імунного запалення в слизовій оболонці. Виявлено дефіцит Т-клітин, що розцінювалось як недосконалість імунорегуляторного контролю у цих хворих. Встановлено чіткий зворотній зв'язок між вмістом загальних Т-лімфоцитів крові та інфільтрацією цими клітинами слизової оболонки ($r=-0,32$), а також Т-супресорами ($r=-0,34$). Отримані дані дали змогу вважати, що розвиток лімфопенії обумовлено перерозподілом Т-лімфоцитів: міграцією останніх з крові до слизової оболонки кишечника, яка є місцем розвитку імунного запалення.

Також встановлено, що у хворих на ХЕ і ХК має місце зниження вмісту ЕК і ЛФ в кишковому соку та у фекаліях. При цьому, кількісна їх величина залежала від нозологічної форми (в меншому ступеню) та тяжкості перебігу захворювання. Так, вміст ЕК в кишковому соку хворих на ХЕт склав $32,1 \pm 2,1$ Од/мл, при нормі $207,6 \pm 21,3$ Од/мл ($P < 0,001$) та ЛФ – $2,3 \pm 1,1$ Од/мл, при нормі – $19,1 \pm 2,4$ Од/мл ($P < 0,001$). При дослідженні даних показників у

фекаліях вони відповідно дорівнювали $51,6 \pm 7,2$ Од/г (норма – $21,7 \pm 2,4$ Од/г) і $45,7 \pm 5,8$ Од/г (норма – $211,7 \pm 21,7$ Од/г). Такі зміни в показниках ЕК і ЛФ, на нашу думку були обумовлені підвищеним злушчуванням ентероцитів, яке спостерігається при запаленні і зменшенням кількості клітин, які відповідають за утворення ферментів в кишечнику (тривале запалення слизової оболонки призводить до структурної перебудови, при якій переважають менш диференційовані клітини, які продукують слиз).

Наявність та виразність процесів запалення в слизовій оболонці кишечника відображались в змінах медіаторної системи запалення, що проявлялось гіперпродукцією С-РБ до $3,6 \pm 0,3$ мг/л при ХЕст, до $4,8$ мг/л – при ХЕт та до $4,1$ мг/л – при ХК, при нормі $1,42 \pm 0,04$ мг/л ($P < 0,001$); ФПН- α - до $54,4 \pm 3,6$ нг/л, $69,7 \pm 3,1$ нг/л і $57,3 \pm 2,8$ нг/л відповідно, при нормі – $38,7 \pm 2,4$ нг/л, ($P < 0,001$) та ІЛ-1 β до $48,2 \pm 2,7$ нг/л, $59,8 \pm 3,0$ нг/л та $49,8 \pm 3,1$ нг/л, при нормі – $23,2 \pm 1,14$ нг/л ($P < 0,001$). Найбільш суттєві зміни в показниках ФНП- α та ІЛ-1 β спостерігались при переважанні імунного запалення ($61,7 \pm 4,5$ нг/л та $66,4 \pm 4,3$ нг/л, $P < 0,001$ порівняно з нормою), що

8

підтверджувало взаємозв'язок цитокінів та імунної системи.

При аналізі показників ПОЛ у всіх хворих на ХЕ і ХК привертало увагу вірогідне підвищення вмісту ДК: в 2,3 рази при ХЕст, та в 2,1 - при ХК порівняно з нормою ($P < 0,01$) та в 3,2 рази - при ХЕт ($P < 0,001$). Концентрація кінцевого метаболіту ПОЛ - МДА також була підвищеною порівняно з контролем у осіб на ХЕ ($P < 0,001$) та ХК ($P < 0,01$). Таким чином, підвищення показників ПОЛ може свідчити про значні порушення процесів ліпопероксидації у хворих на ХЕ та ХК. Аналіз показників ферментної ланки системи АОЗ виявив, що кількість SH-груп була значно нижча як при ХК, так і ХЕ ($P < 0,05$), причому найбільші зсуви були притаманні хворим на ХЕт $-20,4 \pm 1,9$ мкмоль/л, при нормі $29,7 \pm 2,8$ мкмоль/л, ($P < 0,02$). Одночасно спостерігалось зниження активності КТ (до $276,5 \pm 21,4$ МО мг/Нв - при ХЕст ($P > 0,05$), до $234,4 \pm 19,8$ МО мг/Нв - при ХЕт ($P < 0,02$) та $274,5 \pm 22,6$ МО мг/Нв - при ХК ($P > 0,05$), при нормі $321,8 \pm 23,3$ МО мг/Нв) та СОД - при ХЕст ($P < 0,05$), ХЕт ($P < 0,001$) та ХК ($P > 0,05$) порівняно з нормою, що давало змогу говорити про оксидантний стрес зі змінами в метаболічному гомеостазі.

Рівень СМ, що відбиває стан інтоксикаційного синдрому, був підвищений в усіх групах хворих і склав при ХЕст $1,65 \pm 0,06$, при ХЕт – $2,45 \pm 0,06$ та ХК – $2,25 \pm 0,07$ (норма – $0,57 \pm 0,3$ г/л), тобто кратність різниці з нормою склала відповідно 2,8, 4,3 та 3,85 рази.

Показники ПОЛ залежали не тільки від ступеню тяжкості патології, але й корелювали з вмістом прозапальних цитокінів. Так, кореляційний зв'язок між вмістом ДК та ФНП- α відповідно по групам хворих складав $r = +0,42$; $r = +0,54$ і $r = +0,46$, що підтверджувало патогенетичну роль прозапальних цитокінів та показників ПОЛ в формуванні патології. Отже, патологічний процес, який виникав у слизовій оболонці, призводив до активізації прозапальних цитокінів, які обумовлюють на ранніх етапах захисну реакцію організму, а в подальшому (поряд з активацією вільнорадикального окислення) формують хибне коло. Це погіршує перебіг захворювання та обумовлює його рецидиви.

Однією з суттєвих ланок патогенезу ХЕ та ХК є зсуви в імунній системі. Якщо клітинні показники неспецифічної імунної системи (макрофаги/моноцити) вже в перші часи загострення патологічного процесу виявляються в вогнищі запалення (підтверджується наявністю прозапальних цитокінів), то хронізація патології та її рецидиви супроводжуються змінами в показниках специфічного клітинного та гуморального імунітету.

9

В результаті дослідження встановлено, що у хворих на ХЕ і ХК мають місце виражені відхилення імунних показників, ступінь виразності і напрямок яких залежав від нозологічної форми, перебігу захворювання та морфологічних змін. Імунні порушення у обстежених пацієнтів проявлялись чітко вираженою Т-лімфопенією (знижувалась кількість клітин з фенотипом CD3+), яка при ХЕст складала $48,8 \pm 1,9\%$, при ХЕт – $44,7 \pm 2,3\%$ і у хворих на ХК - $49,0 \pm 2,1\%$, при нормі – $75,9 \pm 1,87\%$ ($P < 0,001$) та дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно був за рахунок CD4+-клітин, $P < 0,001$ (порівняно у хворих на ХЕст $-30,4 \pm 2,3\%$ та ХК - $30,6 \pm 2,1\%$ з нормою - $52,1 \pm 1,33\%$), та $P < 0,001$ - порівняно показника у хворих на ХЕт ($27,2 \pm 1,8\%$) і нормою. Щодо показника CD8+ - клітин, то він помірно знижався: при ХЕст і ХК ($0,35 \pm 0,04 \times 10^9$ /л та $0,39 \pm 0,03 \times 10^9$ /л відповідно при нормі - $0,46 \pm 0,02 \times 10^9$ /л; $P < 0,01$); в групі хворих на ХЕт також мало місце

зниження класу Т-супресорів ($0,28 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$; $P < 0,001$). Зсуви з боку основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів впливали на імунорегуляторний індекс (ІРІ) - CD4/CD8, який прогресивно знижувався при посиленні тяжкості ХЕ і складав $1,56 \pm 0,05$ при нормі $2,2 \pm 0,08$ ($P < 0,001$). Одночасно спостерігалися зміни в показнику клітин з фенотипом CD22+ (В-лімфоцити). І хоча в відсотковому рахунку вони істотно не відрізнялись від контролю ($P > 0,05$), однак їх абсолютне значення порівняно з нормою достовірно знижувалось (в 1,5; 1,7 та 1,4 рази відповідно). При вивченні показників гуморального імунітету було встановлено вірогідне підвищення загальних ЦІК в усіх групах обстежених хворих, а у осіб з ХЕт вони в 2,16 рази перевищували норму ($P < 0,001$). Зростання ЦІК відбувалось переважно за рахунок найбільш токсичних їх фракцій – середньо- та дрібномолекулярних. Так, у хворих на ХЕст загальні ЦІК склали $4,27 \pm 0,09$ г/л, при нормі $1,9 \pm 0,08$ г/л, а сума токсичних фракцій дорівнювала 72,4%, в контролі – 54,3%. Аналогічні показники в групі хворих на тяжкий перебіг ХЕ та ХК склали: $4,48 \pm 0,2$ г/л та 75,4% і $4,15$ г/л та 73,2% відповідно. Таким чином, підвищення рівня загальних ЦІК та їх найбільш токсичних фракцій свідчило про активний процес утворення антитіл, та наявність синдрому інтоксикації, який був більш виразним у хворих на ХЕт. Крім цього проведено дослідження показників неспецифічного клітинного імунітету. В усіх обстежених хворих основної групи спостерігалось зниження фагоцитарного індексу (ФІ) та фагоцитарного числа (ФЧ), що вказувало на

10

недостатню фагоцитарну активність нейтрофілів. При ХЕст рівень ФІ і ФЧ був в 2 та 2,4 рази відповідно нижче за норму. У хворих на ХЕт та ХК дані показники були нижче за норму відповідно в 2,8 та 3,1 рази й 1,7 та 1,85 рази. Цей факт розцінювався нами як можливий наслідок різних дефектів неспецифічного клітинного імунітету: зниження продукції або підвищення розпаду гранулоцитів.

При вивченні показників гуморального імунітету спостерігалось підвищення імуноглобулінів класів А, М та G. Так, вміст IgA у хворих на ХЕст перевищував аналогічний показник в групі контролю в 1,5 рази ($P < 0,001$), при тяжкому – в 1,9 рази ($P < 0,001$), та при ХК – в 1,4 рази ($P < 0,05$). При вивченні рівня показників IgM данні співвідношення склали по групах 1,2; 1,4 та 1,27 рази відповідно. Найбільш суттєві зсуви були зареєстровані в показниках IgG: його підвищення було в 1,5, 1,9 та 1,6 рази відповідно групи контролю. Якщо зміни IgG можна було пояснити напругою протиінфекційного імунітету та стимуляцією вторинної ланки захисту організму, то асоційоване підвищення всіх імуноглобулінів можливо пояснити наявністю Torch-інфекції.

Отже, у хворих на ХЕ і ХК в стадії загострення має місце дисфункція імунної системи, що проявляється Т-лімфопенією та дисбалансом Т-клітинної ланки імунітету, перерозподілом її показників з переважанням останніх в слизовій оболонці кишечника, що відображує формування вторинного імунодефіциту. Відзначається порушення факторів неспецифічного захисту (зниження ФІ і ФЧ), підвищення рівня прозапальних цитокінів (С-РБ, ФНП- α і ІЛ-1 β) та оксидантний стрес на тлі пригнічення ферментної ланки АОЗ.

На підставі аналізу одержаних результатів хворим на ХЕ та ХК були розроблені схеми диференційованої терапії з урахуванням стану системи ПОЛ та медіаторів запалення, імунологічних змін, порушення функціонального стану кишечника. Однією з ланок запропонованих схем терапії було використання вітчизняних імуномодулюючих засобів, а саме амізону або ербісолу.

Основну групу хворих склали 40 осіб на ХЕ, що одержували комплексне лікування, до складу якого були включені імуномодулюючі препарати амізон (19 на ХЕст та 4 на ХЕт - по 0,5 г 3 рази на добу, 7 днів поспіль) або ербісол (9 осіб на ХЕст й 8 - ХЕт - по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, курс – 20 ін'єкцій) і "базисна" терапія, яка складалась із: спазмомену по 80 мг 2 рази на добу, ампіциліну (0,5 г 4 рази на добу – 7 діб) або доксіцикліну (по

11

100 мг 2 рази на тиждень), замісної терапії – бактисубтіл по 1 капсулі 3 рази на добу – 2-3 неділі, або біфікол; за потребою призначали – креон. При тяжкому перебігу захворювання також використовували білкові препарати, вітаміни.

Розподіл хворих, які отримували ербісол був таким: 9 осіб на ХЕст, 8 - ХЕт та 14 пацієнтів - на ХК. Відповідно 19, 4 та 13 пацієнтів основної групи одержували амізон. В

групу порівняння увійшло 29 пацієнтів на ХЕ (з них 10 – на ХЕт), які отримували тільки “базисну” терапію

У 13 хворих основної групи на ХК використовували амізон, в 14 випадках – ербісол на тлі “базисної” терапії, яка включала: фуразолідон по 0,1 г 4 рази на день – 7 тижнів, замісну терапію - бактисубтіл або біфікол; при спастичних дискінезіях призначали спазмомен або но-шпу; при гіпомоторних – мотіліум по 0,01 г 3 рази на день – 10 днів. Група порівняння (14 осіб) одержувала тільки “базисну” терапію.

Під впливом лікування у хворих основної групи було відзначено значне поліпшення клінічної картини: зменшення, а в подальшому зникнення (92,8% при ХЕст та 83,4% при ХЕт; 96,3% - при ХК) больового синдрому, диспепсичних явищ, клінічних ознак гіповітамінозу, прояв астеновегетативного синдрому.

В процесі лікування в основній групі хворих відзначено позитивні зсуви в даних біохімічних досліджень. Так, вірогідно зменшувався вміст медіаторів запалення, а саме - С-РБ (більш ніж в 2,1 рази), ФНП- α (від 1,4 – при ХЕст до 2 раз – при ХЕт) та ІЛ-1 β (від 1,9 до 2,3 раз відповідно), $P < 0,001$. В групі порівняння з урахуванням нозологічної форми дані показники не мали вірогідних відзнак ($P > 0,05$). Під впливом лікування у хворих основної групи відзначено зниження показників ПОЛ у сироватці крові: вірогідно зменшувалися ДК ($P < 0,001$), рівні МДА ($P < 0,01$). В групі порівняння МДА та ДК також вірогідно ($P < 0,05$) зменшувались, однак, поряд з цим, не було виявлено позитивного впливу традиційної терапії на стан АОС ($P > 0,05$). Активність СОД, КТ та SH-груп у пацієнтів основної групи достовірно збільшувалась (табл.1). У хворих на ХЕст активність SH-груп вірогідних змін не зазнала, що можна пояснити незначними вихідними зсувами даного показника порівняно із здоровими.

Таблиця 1
Зміни в показниках АОС у хворих основної групи в динаміці лікування (“базисна” терапія + амізон)

Показник		Хест	ХЕт	ХК
СОД, МОмг/Н b	до лікування	21,9±1,7	16,9±2,0	23,9±2,1
	після лікування	28,6±1,9*	26,9±2,2*	28,5±1,9*
КТ, МОмг/Н b	до лікування	269,6±24, 3	238,9±21, 9	269,8±21, 8
	після лікування	327,0±21,0* *	307,5±19,9* *	317,5±19,3* *
SH, мкмоль/л	до лікування	25,1±1,8	20,9±2,1	22,0±1,7
	після лікування	28,8±2,1#	27,5±1,9**	29,1±1,6**

Примітка * - $P < 0,01$ – порівняно ідентичних показників до та після лікування; ** - $P < 0,05$ – порівняно ідентичних показників до та після лікування; # - $P > 0,05$ – порівняно ідентичних показників до та після лікування

Під впливом запропонованої терапії істотно покращувалися показники клітинного імунітету і фактори неспецифічного захисту (табл.2): вірогідно підвищувався рівень клітин з фенотипом CD3+, відновлювався вміст CD4+-клітин та CD8+, що сприяло збільшенню ІРІ. В групі порівняння, яка отримувала тільки “базисну” терапію, вірогідних змін в показниках клітинного імунітету не було відзначено. Виявлено чітку зворотню кореляційну залежність між показниками загальних лімфоцитів крові та прозапальними цитокінами, а саме, ФНП- α корелював з показником CD3+: $r = - 0,41$ при ХЕст; $r = - 0,67$ – при ХЕт та $r = - 0,54$ – при ХК. Відзначались достовірні зміни в рівнях загальних ЦІК крові ($P < 0,001$) у всіх хворих основної групи, які були обумовлені зменшенням найбільш токсичних їх фракцій, а саме, середньо- та дрібномолекулярних. Таким чином, спостерігалась тенденція до нормалізації їх молекулярного складу, що призводило до зменшення антитілоутворення та проявів імунотоксикозу.

Істотно покращилися показники вмісту імуноглобулінів всіх класів порівняно з групою порівняння ($P < 0,05$); спостерігалось підвищення рівня ФІ та ФЧ, що вказувало на збільшення кількості фагоцитів, які можуть поглинути бактерії, а таким чином, на активізацію неспецифічної ланки захисту організму.

Показники клітинного і гуморального імунітету у хворих основної групи до та після лікування

Показник	ХЕ ст		ХЕт		ХК	
	до	після	до	після	до	після
CD3+ %	48,8±1,9	66,9±2,1*	44,7±2,3	62,9±2,4*	49,0±2,1	67,2±2,1*
CD4+ %	30,1±2,1	45,2±1,9*	27,3±1,9	42,3±1,6*	30,1±2,2	45,4±2,1*
CD8+ %	18,7±1,6	21,7±1,5	17,4±1,6	20,6±1,9	18,9±1,6	21,8±1,7*
CD22 +%	22,7±1,5	20,1±1,2	25,1±1,4	22,4±1,3	23,6±2,3	20,3±2,1
PI	1,6±0,05	2,05±0,06*	1,56±0,02	2,05±0,04*	1,6±0,03	2,13±0,04*
ΦI	14,0±1,3	25,6±1,5*	10,1±1,5	19,8±1,4*	16,2±1,3	25,6±1,9*
ΦЧ	1,37±0,05	3,1±0,03*	1,15±0,05	2,9±0,06*	1,81±0,07	3,1±0,06*
IgA, г/л	2,1±0,07	1,6±0,04*	2,54±0,08	1,6±0,05*	1,96±0,05	1,57±0,07**
IgM, г/л	1,24±0,04	0,92±0,03**	1,42±0,08	1,16±0,03*	1,28±0,05	1,04±0,06*
IgG, г/л	15,9±1,2	11,7±1,3 [#]	18,7±1,2	13,1±1,1* [*]	16,1±1,1	12,1±1,4 ^{##}

Примітка: * - P<0,001 - вірогідність різниці показників до і після лікування; ** - P<0,01 - вірогідність різниці показників до і після лікування; # - P<0,02 - вірогідність різниці показників до і після лікування; ## - P<0,05 - вірогідність різниці показників до і після лікування

Рівень СМ також достовірно зменшувався (в 2,3 рази при ХЕст, в 2,8 – при ХЕт та 2,9 – при ХК, P<0,001), що було розцінено нами як регресія інтоксикаційного синдрому. При проведенні контрольного морфологічного дослідження у 43 осіб основної групи було показано, що в 81,3% випадків мало місце покращення візуальних та морфологічних змін, а також значне зниження (в 1,3-1,5 рази порівняно з вихідними даними) вмісту плазмоцитів, Т-лімфоцитів, ентерохромафінних клітин.

Таким чином, перебіг ХЕ і ХК супроводжується формуванням вторинного імунodefіциту за відносно супресивним варіантом з перерозподілом Т-клітин та переважанням останніх в слизовій оболонці кишечника. Одночасно спостерігається напруженість гуморальної ланки імунної системи на тлі зниження функціональної активності показників неспецифічного клітинного імунітету. Запальний процес в кишечнику супроводжується підвищенням прозапальних цитокінів; збільшенням кількості інтермедіантів ПОЛ, що свідчить про виникнення оксидантного стресу. Такі зміни в показниках вільнорадикального окислення сприяють порушенням проникності клітинних мембран (у тому числі і в Т-лімфоцитах) з прогресуючим падінням трансмембранного потенціалу, що поглиблює імунні порушення. Це, в свою чергу, призводить до електролітного дисбалансу, посиленню моторики кишечника і больових відчуттів й порушенню процесів травлення. Отже, виникає хибне коло в патогенетичних взаємовідносинах між показниками імунного та оксидантного гомеостазу й прозапальними цитокінами при ХЕ і ХК. Призначення амізону або ербісолу, яким притаманні протизапальна, антиоксидантна, імуномодулююча дії, сприяє покращенню клінічних, біохімічних та імунологічних показників. Таким чином, застосування ербісолу або амізону в комплексній терапії хворих на ХЕ та ХК є патогенетично обґрунтованим, оскільки

призводить до відновлення порушених процесів ПОЛ, медіаторної та імунної систем організму.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг ХЕ та ХК супроводжується розвитком вторинного імунодефіциту за відносно супресивним варіантом, підвищенням показників ПОЛ, медіаторів запалення та специфічними морфологічними й цитологічними змінами, які зумовлюють хронічний рецидивуючий характер захворювань.

2. Загострення патологічного процесу у хворих на ХК і ХЕ супроводжується вірогідним підвищенням вмісту прозапальних цитокінів, а саме ФНП- α (до $54,4 \pm 3,6$ нг/л – при ХЕст; до $69,7 \pm 3,1$ нг/л – при ХЕт та до $57,3 \pm 2,8$ нг/л при ХК), ІЛ-1 β (до $48,2 \pm 27$ нг/л, $59,8 \pm 3,0$ нг/л та $49,8 \pm 3,1$ нг/л відповідно) та С-РБ (в 2,5; 3,4 та 2,9 рази відповідно), зсуви в яких дозволяють встановити ступінь важкості перебігу запалення та характер морфологічних змін.

3. У хворих на ХЕ та ХК спостерігаються достовірні зміни в системі гуморального і клітинного імунітету за типом вторинного

15

імунодефіциту з глибокою депресією клітинної ланки імунітету по супресорному варіанту; дисімуноглобулінемія за рахунок підвищення ІgА ($P < 0,001$) і ІgG ($P < 0,001$) та зростання загальної кількості ЦІК ($P < 0,001$) в сироватці крові переважно за рахунок підвищення концентрації найбільш патогенних їх фракцій.

3. Т-лімфопенія, що має місце у хворих на ХЕ та ХК, супроводжується інтенсивною інфільтрацією даними клітинами слизової оболонки кишечника, що можна пояснити перерозподілом Т-лімфоцитів, їх міграцією з крові до слизової оболонки. Одночасно при цитологічному дослідженні біоптату спостерігається зменшення Т-хелперів, що можна розцінити як неспроможність імунорегуляторного контролю у цих хворих.

4. Формування вторинної імунної недостатності у хворих на ХЕ та ХК, що проявляється зниженням активності загальних Т-лімфоцитів та Т-супресорів, протікає на тлі тривалого підвищення в крові рівня продуктів ПОЛ (МДА та ДК, $P < 0,001$), зниження окислювання та виснаження АОЗ (КТ, СОД, $P < 0,001$), що вказує на декомпенсацію ліпідного метаболізму. Зміни в показниках ПОЛ мали зворотню кореляційну залежність від показників загальної кількості Т-лімфоцитів та прозапальних цитокінів.

5. Використання в комплексному лікуванні хворих на ХК і ХЕ амізону або ербісолу позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, показники імунологічних та біохімічних досліджень. Призначення амізону та ербісолу можна вважати патогенетично обґрунтованим, адже вони справляють виразний протизапальний ефект, призводять до відновлення клітинної та гуморальної ланок імунітету, сприяють нормалізації показників ПОЛ та системи АОЗ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Перебіг ХЕ та ХК супроводжується вірогідними змінами в системі клітинного та гуморального імунітету, що призводить до розвитку вторинного імунодефіциту, як загального так і місцевого в слизовій оболонці, що проявляється розвитком імунного запалення. Діагностичними рівнями в сироватці крові можна вважати: для загальних Т-лімфоцитів – менш 48%, Т-хелперів – менш 30%.

2. В комплексній терапії ХЕ та ХК доцільно використовувати амізон в дозі 0,5 г 3 рази на день, 7 днів поспіль або ербісол по 2 мл розчину внутрішньом'язово один раз на день курсами по 20 ін'єкцій, які сприяють покращенню клінічних проявів захворювань,

16

позитивним змінам в показниках гуморального та клітинного імунітету, прозапальних цитокінів та системи АОЗ.

3. Позитивними для прогнозу критеріями ефективності лікування хворих на ХЕ та ХК є: зниження рівня ФНП- α менш 40 нг/л, ІЛ-1 β менш 25 нг/л, С-РБ менш 1,8 г/л; ДК менш 10,4 мкмоль/л, МДА нижче 3,7 мкмоль/л, підвищення рівня загальних Т-лімфоцитів вище 66% та вмісту CD4+–лімфоцитів більше 45% з формуванням тенденції до нормалізації ІРІ (більш 2,0), зниження ІgG менш 13,5 г/л та ЦІК – менш 2,3 г/л.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пасиешвили Л.М., Супрун Е.В. Роль иммунных нарушений в формировании хронических воспалительных заболеваний кишечника // *Врачебная практика.*- 2001.- №3.- С.37-39. (особисто пошукувач здійснив підбір та обстеження хворих, провів аналіз отриманих результатів).
2. Пасиешвили Л.М., Супрун Е.В. Патогенетическое обоснование применение амизона в комплексной терапии хронического энтерита и колита // *Медицина сегодня и завтра.*- 2001.- №4.- С.77-79. (особисто пошукувач здійснив підбір та обстеження хворих, провів аналіз отриманих результатів).
3. Пасиешвили Л.М., Супрун Е.В. Модуляция цитокинового каскада как один из патогенетических механизмов формирования хронического энтерита и колита // *Врачебная практика.*- 2002.- №1.- С.89-91. (особисто пошукувач здійснив підбір та обстеження хворих, провів аналіз та математичну обробку отриманих результатів).
4. Пасиешвили Л.М., Супрун О.В. Стан мікроекології товстої кишки у хворих на хронічний ентероколіт // *Вісник фармації.*- 2002.- №3.- С.114-117. (особисто пошукувач здійснив підбір та обстеження хворих, провів аналіз отриманих результатів).
5. Пасиешвили Л.М., Супрун Е.В., Бобро Л.Н. Обоснование применения амизона и эрбисола в комплексной терапии больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника // *Экспериментальная та клінічна медицина.*- 2002.- №1.- С.91-95. (особисто пошукувач здійснив підбір та обстеження хворих розробив схеми лікування, провів аналіз та математичну обробку, отриманих результатів).
6. Супрун Е.В. Некоторые биохимические показатели у больных с хроническим энтероколитом // *Проблеми екологічної та*

17

мед. генетики і клін. імунології.- Зб. наук. праць.- Київ- Луганськ- Харків.- 2001.- Вип.3.- №35.- С.161-166.

7. Супрун Е.В. Роль иммунного воспаления в структурно-функциональных изменениях слизистой оболочки кишечника при хроническом энтероколите // *Проблеми екологічної та мед. генетики і клін. імунології.*- Зб. наук. праць.- Київ- Луганськ- Харків.- 2001.- Вип.5.- №37.- С.230-234.

8. Супрун Е.В. Синдром перексидации и его коррекция при рецидиве хронического энтерита // *Проблеми екологічної та мед. генетики і клін. імунології.*- Зб. наук. праць.- Київ- Луганськ- Харків.- 2001.- Вип.6.- №38.- С.222-227.

9. Супрун Е.В. Клинико-лабораторная характеристика состояния кишечника у больных хроническим энтеритом // *Проблеми екологічної та мед. генетики і клін. імунології.*- Зб. наук. праць.- Київ- Луганськ- Харків.- 2001.- Вип.7.- №39.- С.327-331.

10. Супрун Е.В. Развитие синдрома избыточного роста бактерий и его связь с состоянием иммунной системы при хроническом колите // *Проблеми екологічної та мед. генетики і клін. імунології.*- Зб. наук. праць.- Київ- Луганськ- Харків.- 2002.- Вип.1.- №40.- С.172-175.

11. Супрун О.В. Стан окислювально-антиоксидантного гомеостаза у хворих на хронічний коліт // *Проблеми екологічної та мед. генетики і клін. імунології.*- Зб.наук.праць.-Київ-Луганськ- Харків.- 2002.- Вип.3(42).- С.96-100.

12. Супрун Е.В. Развитие вторичного иммунодефицита и воспаления у больных хроническим энтероколитом // *Материалы 3 Росс. научного форума “Санкт-Петербург – Гастро 2001”, СПб., с.65.*

13. Супрун Е.В. Роль эндокринных изменений в слизистой кишечника при хроническом энтерите // *Зб. тез. конф. молодых ученых ХДМУ.- Харків, 2002.- С.68.*

АНОТАЦІЯ

Супрун О.В. Клініко-патогенетична характеристика та комплексне лікування хронічних запальних захворювань кишечника на тлі вторинних імунодефіцитних станів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Луганський державний медичний університет МОЗ України, Луганськ, 2002.

Дисертація присвячена удосконаленню якості діагностики та лікування хворих на хронічний ентерит(ХЕ) та коліт(ХК), перебіг яких супроводжується різними варіантами імунодефіцитних станів.

Встановлено, що перебіг хронічних запальних захворювань кишечника супроводжується зниженням кількості Т-лімфоцитів у крові та підвищеною інфільтрацією даними клітинами слизової оболонки кишечника. Виявлено, що ураження слизової оболонки кишечника відбувається за трьома типами: переважання імунного запалення, поєднання імунного запалення з атрофією та переважання атрофії. Визначено залежність стану медіаторів системи запалення, змін показників перекисного окислення ліпідів та активності системи антиоксидантного захисту, порушень клітинної та гуморальної ланок імунітету від морфологічних типів ураження кишечника у хворих на ХК та ХЕ. Доведено клініко-лабораторну ефективність запропонованих методів лікування: амізон або ербісол – додатково до базисної терапії. Основні результати роботи можуть бути використані в лікувальних та навчальних закладах.

Ключові слова: хронічний ентерит, хронічний коліт, імунодефіцитні стани, діагностика, лікування.

АННОТАЦИЯ

Супрун О.В. Клинико-патогенетическая характеристика и комплексное лечение хронических воспалительных заболеваний кишечника на фоне вторичных иммунодефицитных состояний. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Луганский государственный медицинский университет МЗ Украины, Луганск, 2002.

В диссертацию включены результаты комплексного клинического, биохимического, иммунологического и инструментального обследований 110 больных хроническим энтеритом (ХЭ - 69) и хроническим колитом (ХК - 41) и 20 практически здоровых лиц. Диагноз ХЭ и ХК устанавливали на основании жалоб больных, данных анамнеза, клинических проявлений заболевания, результатов рентгенологических, эндоскопических с биопсией слизистой оболочки дистального отдела двенадцатиперстной и толстой кишки, с последующим морфологическим и цитологическим исследованием.

Диссертация посвящена усовершенствованию методов диагностики и лечения больных с ХЭ и ХК. В ней проведено изучение состояния специфического и неспецифического звеньев

иммунитета, процессов ПОЛ, системы АОЗ, медиаторной системы воспаления и лечения больных предложенными методами. В процессе обследования было установлено, что патологический процесс в кишечнике проявляется тремя морфологическими формами: с преобладанием иммунного воспаления, атрофического процесса и сочетанием воспаления и атрофии. Течение ХЭ и ХК сопровождается снижением ФИ и ФЧ, что свидетельствовало о несостоятельности системы неспецифической клеточной защиты за счет уменьшения продукции или ускоренного распада гранулоцитов с нарушением хемотаксиса. Также отмечены достоверные изменения в показателях клеточного иммунитета, что проявлялось Т-лимфопенией с развитием иммунного воспаления по супрессивному варианту. ХЭ и ХК сопровождаются повышением содержания В-лимфоцитов и Ig A, M, G и ЦИК, особенно их наиболее патогенных фракций. Проведенное цитологическое исследование биоптатов показало, что наблюдалось усиление инфильтрации Т-клетками слизистой на фоне дефицита Т-хелперов, что расценивалось как несостоятельность иммунорегуляторного контроля с перераспределением клеточных элементов иммунной системы между сывороткой и слизистой кишечника. Кроме того, у больных ХЭ и ХК установлена гиперпродукция первичных и вторичных продуктов ПОЛ (ДК и МДА) и снижение содержания общей антиоксидантной активности крови (по уровням КТ, СОД и SH-групп). Стадия активного воспалительного процесса при ХЭ и ХК идет с повышением провоспалительных цитокинов (ФНО- α ИЛ-1 β) и С-РБ, что позволяет судить о тяжести патологии и выраженности воспалительных изменений в слизистой. Учитывая нарушение процессов ПОЛ, системы

АОЗ, иммунологического гомеостаза организма и медиаторной системы воспаления при ХЭ и ХК были разработаны схемы лечения данных патологий с использованием комбинации лекарственных средств, которая действует одновременно на все патогенетические звенья заболеваний. Приведенные данные лабораторных исследований позволили обосновать назначение в комплексной терапии ХЭ и ХК амизона или эрбисола, которые обладают противовоспалительным, антиоксидантным, гепатопротекторным и иммуномодулирующим действием. После проведенной терапии отмечена положительная

20

динамика основных клинических синдромов, которая на 3-4 дня опережала таковую в группе контроля (с традиционной терапией).

Клиническое улучшение подтверждалось положительными результатами биохимических и иммунологических показателей. Снижались уровни провоспалительных цитокинов, уменьшалась интенсивность ПОЛ на фоне активации АОС, улучшались показатели неспецифического и специфического иммунитета. Итогом проведенного исследования явились разработка и внедрение в практику новых методов диагностики и лечения ХЭ и ХК.

Ключевые слова: хронический энтерит, хронический колит, иммунодефицитные состояния, диагностика, лечение.

SUMMARY

Suprun O.V. – Clinical and pathogenetic description and complex treatment of chronic inflammatory intestine diseases against the background of secondary immunodeficiency states. A Manuscript.

The dissertation submitted for the Candidate of Sciences (Medicine) Degree in speciality 14.01.02 – internal diseases. – Lugansk State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lugansk, 2002.

The dissertation is dedicated to improvement of diagnostics and treatment of chronic enteritis (CE) and colitis (CC) patients the course of which diseases entails various types of immunodeficiency states.

It has been established that the course of chronic inflammatory intestine diseases is accompanied by a decrease in T-lymphocytes in blood and increased infiltration of the aforementioned cells of mucous membrane of the intestine. It has been revealed that there are three types of affection of the intestine mucous membrane: immune inflammation domination, parity of immune inflammation and atrophy, and atrophy domination. There has been shown the dependence of the state of inflammation system's mediators, change in indexes of lipids peroxide oxidation and antioxidant system's activity, impairments of the cellular immunity and antibody-mediated protection on morphologic types of intestine affection of the CE and CC patients. Clinical and laboratory efficiency of the suggested treatment methods has been demonstrated: amisonum or erbisolum in addition to basic therapy. Basic findings of the thesis can be employed at medical-prophylactic and teaching and educational institutions.

Key words: chronic enteritis, chronic colitis, immunodeficiency states, diagnostics, treatment.

АОС	– антиоксидантна система
АОЗ	– антиоксидантний захист
ВР	– вільні радикали
ВРО	– вільнорадикальне окислення
ІРІ	– імунорегуляторний індекс
Лф	– лімфоцити
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
ХЕ св	– хронічний ентерит середньої важкості
ХЕ в	– хронічний ентерит важкого перебігу
ХК	– хронічний коліт

Підписано до друку 16.05.2002. Формат 60x84 ¹/₁₆. Папір друкарський.
Друк офсетний. Гарнітура Times New. Умов. друк. арк. 1.0.
Наклад 100 прим. Замовлення 8-221

Видавництво “Медицина і ...”
Харків - 183, а/я 11173
E-mail6 medicine@online.kharkov.ua