

**ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ
ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ,
ПОЄДНАНИМ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ
ХОЛЕЦИСТИТОМ, ПРИ ЛІКУВАННІ
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНИХ УМОВАХ**

В.І. Бикадоров

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

В теперешній час синдром подразненого кишечника (СПК) вважається однією з найбільш широко розповсюджених хвороб органів травлення, що характеризує значущість даного синдрому для лікаря як загальної практики, так і сімейного лікаря [10, 11, 21, 29]. СПК є вельми важливою медичною та соціальною проблемою завдяки дуже високій розповсюдженості, що призводить до розвитку тимчасової або стійкої втрати працездатності, а у окремих випадках – формуванням різноманітних ускладнень [1, 11, 27, 28]. Обтяжує перебіг цього захворювання така не менш розповсюджена патологія гепатобіліарної системи, як хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [23, 24, 30], котрий вражає молодий та найбільш працездатний, тобто соціально активний прошарок суспільства [6, 13, 17, 19, 31].

В сучасних умовах в загальній структурі внутрішніх хвороб все більше зростає кількість пацієнтів з наявністю коморбідної патології, а саме зі сполученням двох та більш нозологічних форм у одного хворого, що негативно впливає на перебіг такої поєднаної патології внаслідок формування так званого «синдрому взаємного обтяження» [12]. При цьому кількість проведених клінічних досліджень стосовно коморбідної патології у вигляді СПК, поєднаного з ХНХ є невеликою [12].

Одною з основних ланок патогенезу СПК поєднаного з ХНХ, як і багатьох інших захворювань, є порушення з боку імунної системи організму [2, 26]. Тому було б доцільним та перспективним вивчити можливу роль імуннологічних порушень у хворих з такою поєднаною (коморбідною) патологією, зокрема стан клітинної ланки імунітету [2].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-до-

слідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з синдромом екологічного обумовленого імунodefіциту; лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0111U009616).

Метою роботи було вивчення показників клітинної ланки імунітету у хворих з СПК, поєднаного з ХНХ.

Матеріали та методи обстеження

Під наглядом знаходилося 38 хворих із встановленим діагнозом СПК, поєднаного з ХНХ віком від 23 до 58 років, в тому числі 18 чоловіків та 20 жінок. Діагноз СПК, поєднаного з ХНХ, був виставлений за даними анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (в тому числі оцінки стану мікробіоценозу кишечника за результатами бактеріологічного дослідження калу, а також досліджень вмісту жовчі після проведення багатофракційного дуоденального зондування) і результатів ультразвукового дослідження (УЗД) стану органів черевної порожнини [4, 18, 22, 25]. Усім хворим проводилося загальноприйняте лікування у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення», затвердженим наказом МОЗ України від 13.06.2005 № 271 [4, 7]. Усі хворі отримували пробіотики, спазмолітики, холекінетики, антигістамінні засоби, ферментні препарати, за показаннями – антибактеріальні засоби [16, 20].

Для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих на СПК, поєднаний з ХНХ була вивчена низька імуннологічних показників, які характеризували стан клітинної ланки імунітету, зокрема аналізували вміст у периферійній крові популяцій Т- (CD3+) та В-лімфоцитів (CD22+), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+), які вивчали у цитотоксичному тесті із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ) [14]. У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ НВЦ «МедБіоСпектр» (РФ – Москва). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, CD4+ – до субпопуляції Т-хелперів/індукторів, CD8+ – до субпопуляції Т-супресорів/кілерів, CD22+ – до популяції В-клітин [2]. Вираховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення Т-лімфоцитів переважно з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts) [14]. Оцінка імуннологічних зсувів здійснювалась методом «імуннологічного компасу» з урахуванням співвідношення між субпопуляціями Т-хелперів/індукторів та Т-супресорів/кілерів [15].

Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом [3] з використанням в якості неспецифічного мітогену фітогемаглютиніну (ФГА).

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel, Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science); при цьому урахування особливості використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [5].

Отримані результати та їхнє обговорення

До початку лікування у обстежених хворих з СПК, поєднаним з ХНХ, спостерігалась типова клінічна картина, яка характеризувалась загальною слабкістю, нездужанням, здуттям живота, порушеннями дефекації у вигляді проносів або навпаки наявністю закрепів, періодично виникаючими болями в області живота особливо після прийому їжі, тяжкістю в правому підребер'ї, гіркотою в роті, обкладенням язика білим нальотом, наявністю слабо позитивних симптомів Ортнера і Кера. При проведенні ультразвукової діагностики (УЗД) органів черевної порожнини в усіх обстежених хворих спостерігалися характерні зміни сонографічної картини: потовщення стінки жовчного міхура, розширення загального жовчного протоку, наявність рідини навколо жовчного міхура.

У результаті проведення імунологічних досліджень до початку лікування було встановлено, що у всіх хворих з СПК, поєднаним з ХНХ, мають місце чітко виражені зсуви з боку показників клітинної ланки імунітету. Дійсно, як видно з таблиці, кратність зменшення абсолютної кількості CD3+-клітин (тотальна популяція Т-лімфоцитів) в обстежених хворих складала 1,53 рази стосовно норми ($P < 0,01$), становивши при цьому $0,85 \pm 0,03$ Г/л. Відносний вміст загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+) в обстежених пацієнтів складав $51,5 \pm 1,5\%$, що було нижче відповідного показника норми у середньому в 1,35 рази ($P < 0,01$). Абсолютна кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+) була знижена відносно норми у середньому в 1,59 рази ($P < 0,001$); відносний вміст CD4+-клітин понизився до $32,7 \pm 1,2\%$, тобто в 1,39 рази стосовно норми; ($P < 0,01$). В той же час супресорна субпопуляція Т-лімфоцитів зазнавала менш сут-

тєвих змін. Так, абсолютна кількість Т-супресорів/кілерів (CD8+) на момент першого обстеження (до початку лікування) складала $0,36 \pm 0,02$ Г/л, що було в середньому в 1,17 рази нижче показника норми ($P < 0,05$). У відносному значенні кількість CD8+-клітин практично не відрізнялася від норми, становивши $21,8 \pm 0,9\%$ при нормі $22,5 \pm 0,8\%$ ($P < 0,001$). Внаслідок дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження числа CD4+-клітин, імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який відбиває співвідношення субпопуляцій Т-хелперів/індукторів і Т-супресорів/кілерів (Th/Ts) [21], знижався в середньому в 1,35 рази ($P < 0,001$), а саме до $1,5 \pm 0,03$. Кількість циркулюючих В-клітин (CD22+) не була віпрогідно знижена і склала в середньому $21,1 \pm 0,8\%$. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування був в середньому в 1,71 рази нижче норми та склав $38,4 \pm 2,1\%$ при нормі $65,5 \pm 2,2\%$ ($P < 0,001$).

Таблиця

Показники клітинної ланки імунітету у хворих з СПК, поєднаним з ХНХ, до початку лікування в амбулаторних умовах ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Хворі з СПК, поєднаним з ХНХ (n=38)
CD3+ % Г/л	$69,5 \pm 1,6$ $1,3 \pm 0,03$	$51,5 \pm 1,5^{**}$ $0,85 \pm 0,03^{**}$
CD4+ % Г/л	$45,5 \pm 1,2$ $0,86 \pm 0,02$	$32,7 \pm 1,2^{**}$ $0,54 \pm 0,02^{***}$
CD8+ % Г/л	$22,5 \pm 0,8$ $0,42 \pm 0,01$	$21,8 \pm 0,9$ $0,36 \pm 0,02^*$
CD4/CD8	$2,02 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,03^{***}$
CD22+ % Г/л	$21,9 \pm 0,9$ $0,41 \pm 0,02$	$20,6 \pm 0,7$ $0,34 \pm 0,02^{**}$
РБТЛ %	$65,5 \pm 2,2$	$38,4 \pm 2,1^{***}$

Примітка: в таблиці вірогідність розбіжностей відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

Таким чином, у всіх хворих, що були під нашим наглядом спостерігалась однотипова картина з боку показників клітинної ланки імунітету, котра характеризувалась Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+) та дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів,

що проявляється переважно зниженням імунорегуляторного індексу (тобто коефіцієнту CD4/CD8) та суттєвим зменшенням показника РБТЛ з ФГА. Рівень Т-супресорів/кілерів (CD8+) також знижувався у частини хворих, але суттєво в меншому ступені, ніж кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+); в той же час вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження, або відповідав нижній межі норми для даного показника.

Висновки

1. До початку лікування у обстежених хворих спостерігалась типова клінічна картина, яка характеризувалась загальною слабкістю, нездужанням, здуттям живота, порушеннями дефекації у вигляді проносів або навпаки наявністю закріпів, періодично виникаючими болями в області живота особливо після прийому їжі, тяжкістю в правому підребер'ї, гіркотою в роті, обкладенням язика білим нальотом, наявністю слабопозитивних симптомів Ортнера і Кера. При проведенні УЗД діагностики в усіх хворих спостерігалися: потовщення стінки жовчного міхура, розширення загального жовчного протоку, наявність рідини навколо жовчного міхура.

2. У хворих з СПК, поєднаним з ХНХ, до початку проведення загальноприйнятого лікування мали місце суттєві зсуви з боку клітинних показників імунітету, як кількісного, так і функціонального характеру, які характеризувалися Т-лімфопенією, що полягало у зниженні рівня CD3+ клітин у середньому в 1,53 рази нижче норми, а також дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+) – у середньому в 1,59 рази та імунорегуляторного індексу CD4/CD8 – у середньому в 1,35 рази відносно норми, а також суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ - в середньому в 1,71 рази.

3. Виходячи з отриманих нами даних можна вважати, що у всіх хворих з СПК, поєднаним з ХНХ, мають місце імунні порушення, котрі потребують включення до комплексу лікування імуноактивних препаратів з метою їх корекції.

Література

1. Дорофеев А.Є. Синдром раздраженного кишечника – современный взгляд на проблему / А.Е. Дорофеев, О.А. Рассохина // *Новости медицины и фармации*. – 2011. – № 358. – С. 10-21.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Киев: Полиграф Плюс. – [3-е изд.], 2006. – 482 с.

3. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // *Иммунология*. – 1985. – № 1. – С. 76-78.

4. Клінічний протокол «Надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит» / Затверджено наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271.

5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

6. Пасиешвили Л.М. Патогенетические механизмы прогрессирования хронического бескаменного холецистита у больных / Л.М. Пасиешвили, В.М. Власенко // *Укр. терапевт. журнал*. – 2004. – № 2. – С. 22-25.

7. Скворцов В.В. Актуальные вопросы терапии хронического некалькулезного холецистита / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко // *Лечащий врач*. – 2009. – № 2. – С. 43-48.

8. Терьошин В.О. Стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит на тлі рецидивуючих респіраторних інфекцій: клініка, патогенез, оптимізація лікування та медичної реабілітації: дисертація на здобуття наукового ступеня доктора. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / В.О. Терьошин. – Луганськ, 2007. – 366 с.

9. Терьошин В.О. Вплив фітозасобу Гепар-ПОС на показники системи глутатіона у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з хронічним безкам'яним холециститом / В.О. Терьошин, О.В. Круглова, Д.В. Тищенко // *Український медичний альманах*. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 194-197.

10. Ткач С.М. Синдром раздраженного кишечника: естественное течение и возможности противорецидивной терапии / С.М. Ткач // *Гастроэнтерология*. – 2012. – № 2(279). – С. 5-8.

11. Фадеенко Г.Д. Синдром раздраженного кишечника и возможности его коррекции / Г.Д. Фадеенко, О.В. Чирва // *Сучасна гастроентерология*. – №2 (70). – 2013. – С. 39-44.

12. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // *Гастроентерология: міжвід. зб.* – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3-9.

13. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скирда // *Сучасні медичні технології*. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59.

14. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // *Лаборат. дело*. – 1989. – № 6. – С. 71-72.

15. Фролов В.М. Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 1994. – № 1. – С. 10-13.

16. Camilleri M. Current and novel therapeutic options for irritable bowel syndrome management / M. Camilleri, V. Anderson // *Dig. Liver Dis.* – №41. – 2009. – P. 854-862.
17. Cojocaru C. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease / C. Cojocaru, G.I. Pandele // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2010. – Vol. 114. – P. 677-682.
18. Eamonn M.M. Quigley. What we have learned about colonic motility: normal and disturbed / M.M. Eamonn // *Cur. Opin. Gastroenterol.* – №26. – 2010. – P. 53-60.
19. Elwood D.R. Cholecystitis / D.R. Elwood // *Surg. Clin. North.* – 2008. – V. 88, № 6. – P. 1241-1252.
20. Full-Yaung Chang. Treatment of irritable bowel syndrome using complementary and alternative medicine / Full-Yaung Chang, Ching-Liang Lu. // *J. Chin. Med. Assoc.* – Vol. 72, № 6. – 2009. – P. 294-300.
21. Jamali R. Evaluation of health related quality of life in irritable bowel syndrome patients / R. Jamali // *Health QoLife Outcomes.* – № 10. – P. 12-15.
22. Khan S. Diagnosis and management of IBS / S. Khan, L. Chang // *Gastroenterol. Hepatol.* – №7. – 2010. – P. 565-581.
23. Lenders G. Acalculous cholecystitis and bacteria: an unusual combination? / G. Lenders, M. Goethals, S. Verstreken // *Acta Cardiol.* – 2011. – Vol. 66. – P. 383-385.
24. Merabishvili N.V. Risk-factors of cholelithiasis and chronic cholecystitis during pregnancy // N.V. Merabishvili, S.O. Kamladze, G.T. Sulaberidze // *Georgian Med. News.* – 2007. – Vol. 47. – P. 37-40.
25. Quigley E. Irritable Bowel Syndrome: recent progress in pathophysiology, diagnosis and management? / E. Quigley, A. Khan // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – Vol. 21, №1. – 2009. – P. 1-2.
26. Shih S. Investigation of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 gene polymorphisms in symptomatic gallbladder disease / S. Shih, H. Yang, W. Chang // *Hum. Immunol.* – 2011. – № 4. – P. 355-358.
27. Surdea-Blaga T. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome / T. Surdea-Blaga, A. Baban, D. Dumitrascu // *W.J. Gastroenterol.* – №18 (7). – 2012. – P. 616-626.
28. Thabane M. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome / M. Thabane, D.T. Kottachchi, J.K. Marshall // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 15. – P. 535-544.
29. Tosic-Golubovich S. Irritable bowel syndrome, anxiety, depression and personality characteristics / S. Tosic-Golubovich // *Psychiatria Danubina.* – 2010. – Vol. 22, №3. – P. 418-424.
30. Weismüller T.J. Biliary diseases - new insights and developments / T.J. Weismüller, T.O. Lankisch // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2011. – Vol. 136. – P. 713-716.

31. WGO Practice Guideline – Irritable bowel syndrome: a global perspective / Q. Eamonn, F. Michael [et al.] // *World Gastroenterology Organisation.* – 2009.

Резюме

Бикадоров В.І. Показники клітинної ланки імунітету у хворих із синдромом подразненого кишечника, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом при лікуванні в амбулаторно-поліклінічних умовах.

У хворих з СПК, поєднаним з ХНХ, мають місце істотні зрушення з боку клітинних показників імунітету, як кількісного, так і функціонального характеру, які характеризуються Т-лимфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4) і імунорегуляторного індексу CD4/CD8, істотним зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

Ключові слова: клітинний імунітет, синдром подразненого кишечника, хронічний некалькульозний холецистит, патогенез.

Резюме

Быкадоров В.И. Показатели клеточного звена иммунитета у больных с синдромом раздраженного кишечника, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом, при лечении в амбулаторно-поликлинических условиях.

У больных с СПК, сочетанным с ХНХ, имеют место существенные нарушения со стороны клеточных показателей иммунитета, как количественного, так и функционального характера, которые характеризуются Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно со снижением количества Т-хелперов/индукторов (CD4) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, существенным уменьшением функциональной активности Т-клеток по данным РБТЛ.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, синдром раздраженного кишечника, хронический некалькульозный холецистит, патогенез.

Summary

Bykadorov V.I. Indexes of cellular link of immunity at patients with irritable bowel syndrome with chronic uncalculosis cholecystites in the ambulatory-policlinic terms.

At patients with irritable bowel syndrome with chronic uncalculosis cholecystites, substantial changes from the side of cellular indexes of immunity, both quantitative and functional character take place, which are characterized T-lymphopenia, by the disbalance of subpopulation composition of T-lymphocytes, mainly with the decline of amount of the T-helper/inductor (CD4) and immunoregular index CD4/CD8, substantial diminishment of functional activity of T-cages from data of RBTL.

Key words: cellular immunity, irritable bowel syndrome, chronic uncalculosis cholecystites, pathogenesis.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька