

Вплив комплексного лікування на показники Т- та В-клітинного імунітету у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту



О.Ю. Філіпова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
Дніпро

Мета роботи – оцінити вплив різних схем комплексного лікування на показники Т- та В-клітинного імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту за даними 6-місячного динамічного спостереження.

Матеріали та методи. Обстежено 100 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) у стадії НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту (БТ). Контрольна група складалася з 30 практично здорових осіб. Показники Т- та В-клітинного імунітету вивчали за допомогою серологічних методів. Для оцінки ефективності різних схем лікування НАЖХП усі пацієнти були розподілені на три групи методом адаптивної рандомізації. Хворим усіх груп протягом 6 міс було призначено корекцію способу життя, зокрема режиму харчування, фізичних навантажень, праці та відпочинку. Пацієнти першої групи (n = 34) отримували стандартне лікування протягом 30 днів. У пацієнтів другої групи (n = 33) стандартне лікування поєднували з використанням урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) протягом 30 днів у дозі 10–15 мг/кг/добу. У пацієнтів третьої групи (n = 33) стандартне лікування та УДХК поєднували з використанням аргініну глутамату протягом 30 днів. Усі імунологічні обстеження проводили на початку і наприкінці лікування в усіх хворих, а також через 6 міс після лікування у 20 хворих кожної з груп спостереження.

Результати та обговорення. Встановлено, що додавання УДХК у другій групі або аргініну глутамату та УДХК у третій групі до стандартного лікування у хворих НАСГ, поєднаним із ожирінням на тлі патології БТ, забезпечує нормалізацію показників клітинного імунітету та відновлення імунологічного гомеостазу. Найвищий рівень ефективності був встановлений у хворих третьої групи, де нормалізація імунних порушень була зареєстрована впродовж 6 міс після лікування відносно всіх виявлених варіантів імунних порушень (крім I), із достовірною різницею по відношенню до першої групи (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). У хворих третьої групи позитивна динаміка імунологічних показників у процесі лікування спостерігалася практично в усіх хворих, тобто у них мали місце або нормалізація, або активація імунорегуляторних процесів за наявності I варіанта порушень. Водночас у хворих першої і другої групи, навпаки, після лікування зберігся імунодефіцит (III або IV варіанти імунорегуляції).

Висновки. Таким чином, у третій групі після лікування значно зменшилась кількість хворих, які мали порушення імунного статусу, із 33 (100 %) до 4 (12,1 %) випадків через 30 днів після лікування та до 2 (10 %) випадків через 6 міс динамічного спостереження ($p < 0,001$ при всіх порівняннях), що статистично відрізняло цих хворих від першої групи після динамічного спостереження ($p < 0,001$) та від другої групи через 30 днів після лікування ($p < 0,05$).

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, біліарний тракт, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, урсодезоксихолева кислота, аргініну глутамат.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Філіпова Олександра Юрївна
к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої
медицини № 2

49044, м. Дніпро,
вул. Вернадського, 9
Тел. (056) 756-95-29
E-mail: Filippova-dma@i.ua

Стаття надійшла до редакції
10 жовтня 2017 р.

Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) різко зросла разом із драматичним збільшенням у популяції частоти ожиріння [3, 5] і нині є найбільш поширеною причиною захворювань печінки в західному світі [13, 14, 15]. У перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), як клінічної форми НАЖХП, домінуюче значення має процес прогресування захворювання. Повторні, а в деяких випадках — безперервні загострення значною мірою зумовлені імунними порушеннями [7, 11], тому однією з актуальних проблем є вивчення причин і механізмів прогресування НАСГ із дослідженням цієї категорії хворих у динаміці лікування. Баланс між регуляторними (Т-хелперами CD4⁺) і ефекторними (Т-супресорами CD8⁺) клітинами впливає на патогенез різних імунозалежних захворювань печінки, в тому числі НАСГ, особливо за умов його коморбідного перебігу на тлі ожиріння і патології біліарного тракту (БТ). Клінічний досвід показує, що притаманні НАСГ порушення метаболічного гомеостазу сприяють також формуванню зсувів з боку імунологічних показників у цієї категорії хворих, що нерідко призводить до прогресування хронічного дифузного ураження печінки [7]. За нашими даними, НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ досить часто поєднується зі значними зсувами з боку показників Т- та В-клітинного імунітету [11]. Тривалий дисбаланс показників клітинного імунітету у пацієнтів з коморбідним перебігом НАСГ свідчить не тільки про виникнення вторинного імунодефіциту, а й про виснаження імунних сил організму, що потребує призначення комплексних заходів лікування [2, 15]. Одним з найбільш ефективних напрямків у лікуванні НАЖХП і патології БТ вважається застосування препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яка має кілька механізмів реалізації позитивного впливу на гепатобіліарну систему (ГБС) [2, 6]. У нашому дослідженні ми звернули увагу на її імуномодулюючі властивості. В поодиноких роботах показана ефективність лікування хворих з коморбідною патологією ГБС з використанням у комплексній терапії аргініну глутамату та його впливу на функціональний стан печінки, динаміку показників клітинного і гуморального імунітету та зменшення імунозапальної активації [1, 4, 12]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати особливості стану Т- та В-клітинної ланки імунітету у хворих з коморбідним перебігом НАСГ у динаміці стандартного лікування, а також додавання препаратів УДХК або аргініну глутамату та УДХК.

Мета роботи — оцінити вплив різних схем комплексного лікування на показники Т- та

В-клітинного імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту за даними 6-місячного динамічного спостереження.

Матеріали та методи

Обстежено 100 хворих на НАЖХП у стадії НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ: хронічним некалькульозним холециститом, хронічним калькульозним холециститом, та хворі після холецистектомії, у яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки. Серед хворих було 40 (40 %) чоловіків та 60 (60 %) жінок. Середній вік пацієнтів становив $(51,5 \pm 1,11)$ року. Контрольна група складалася з 30 практично здорових осіб (ПЗО), порівнянних за віком (середній вік — $(49,4 \pm 2,52)$ року) і статтю (8 чоловіків, 22 жінки) з пацієнтами основної групи ($p > 0,05$).

Діагноз НАСГ та патології БТ (хронічного некалькульозного холециститу, хронічного калькульозного холециститу, післяхолецистектомічного синдрому) встановлювали на підставі виявлення у хворих при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини стеатозу печінки та його ступеня, помірної гепатомегалії, дифузного потовщення стінок жовчного міхура більше 3 мм і його деформації, наявності або відсутності конкрементів, біохімічних ознак цитолізу (гіпертрансаміназемія з переважним збільшенням вмісту аланінамінотрансферази, підвищенням величини співвідношення аланінамінотрансфераза/аспартатамінотрансфераза понад 1,0) і / або холестазу при негативних серологічних маркерах вірусного гепатиту В, С, D і автоімунного гепатиту, відсутності зловживання алкоголем і прийому гепатотоксичних препаратів. Діагноз ожиріння встановлювали згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації 2013 р. WGO Global Guideline Obesity [16]. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле.

Показники Т- та В-клітинного імунітету вивчали за допомогою серологічних методів. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до кластерів: CD3⁺ (Т-лімфоцити) методом непрямої імуофлюоресценції [7] та CD19⁺ (В-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (Т-цитотоксичні лімфоцити) за допомогою лімфоцитотоксичного тесту (стандартний метод NIH, США) [9, 10].

Для оцінки ефективності різних схем лікування НАЖХП усі пацієнти були розподілені на три групи методом адаптивної рандомізації (розподіл

пацієнтів на групи спочатку рівноімовірно, потім у групу з меншою чисельністю або рівноімовірно). Усі виділені групи були статистично порівнянними за віком і статтю пацієнтів, ступенем активності НАСГ, ступенем ожиріння за ІМТ, супутньою патологією БТ ($p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами). Хворим усіх груп незалежно від схеми лікування протягом 6 міс було призначено корекцію способу життя, зокрема режиму харчування, фізичних навантажень, праці та відпочинку. Пацієнти першої групи ($n = 34$) отримували стандартне лікування (метаболічні препарати з доведеною ефективністю, L-карнітин, вітаміни групи В, міотропні спазмолітики) протягом 30 днів. У пацієнтів другої групи ($n = 33$) стандартне лікування поєднували з використанням УДХК протягом 30 днів у дозі 10–15 мг/кг/добу. У пацієнтів третьої групи ($n = 33$) стандартне лікування та УДХК поєднували з використанням аргініну глутамату (у перші 5 днів – доведено крапельно по 5 мл 40 % розчину з 200 мл фізіологічного розчину двічі на добу, наступні 20 днів пацієнти вживали таблетки аргініну глутамату (глутаргін по 0,75 г тричі на добу). Дослідження антропометричних показників проводилося до лікування, а також через 6 міс після закінчення лікування в усіх пацієнтів. Усі біохімічні обстеження проводили на початку і наприкінці лікування в усіх хворих, а також через 6 міс після лікування у 20 хворих кожної з груп спостереження.

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1 (№ AGAR 909E 415822FA). Перевірка характеру розподілу кількісних ознак за критерієм Колмогорова–Смирнова з поправкою Лілієфорса показала, що в більшості випадків (понад 90 %) гіпотеза про нормальний закон розподілу не мала відхилень до $p > 0,05$, тому в роботі використовувалися параметричні методи статистики. Кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та його стандартної похибки ($M \pm m$). Для порівняння середніх показників між підгрупами і в динаміці використовували критерій Стьюдента (t) для незалежних вибірок з урахуванням гомо-/гетерогенності дисперсій (за критерієм Фішера) і парний критерій Стьюдента (T); для відносних показників – критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2) з поправкою Йейтса.

Робота виконана згідно з основним планом НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і є фрагментом НДР кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО «Вивчення патогенетичних механізмів порушень функції гастродуоденальної зони та розробка на їх основі нових методів діагностики, лікування та

профілактики захворювань шлунка, дванадцятипалої кишки, гепатобіліарної зони та кишечника» (держ. реєстрація № 0103U 003649) та кафедри внутрішньої медицини № 2 «Фактори ризику серцево-судинних захворювань, субклінічний атеросклероз при коморбідній патології внутрішніх органів: удосконалення методів діагностики та лікування» (держ. реєстрація № 0114U000930).

Результати та обговорення

У хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ до початку лікування захворювання протікало на тлі зміни показників Т- та В-клітинного імунітету. Імунологічні зсуви в усіх групах хворих були однотипними і характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$), тоді як кількість Т-супресорів/кілерів ($CD8^+$) була збільшеною. Тому спостерігалось зниження імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$, що свідчило про наявність відносного супресорного варіанта вторинної імунологічної недостатності (табл. 1).

Поряд з Т-лімфопенією в обстежених хворих відзначалося суттєве зниження показника $CD3^+$ на тлі значної активації В-лімфоцитів ($CD19^+$) та зниження імунорегуляторного індексу $CD3/CD19$.

При повторному вивченні показників клітинного імунітету було встановлено, що в другій і третій групах хворих на НАСГ, поєднаним з ожирінням, на тлі патології БТ, які лікувалися за допомогою додавання до стандартної терапії УДХК або комбінації УДХК та глутаргину, мала місце їхня чітка позитивна динаміка, спрямована на відновлення імунологічного гомеостазу. Дійсно, з табл. 1 видно, що після завершення лікування в другій і третій групах хворих на НАСГ повністю нормалізувалася кількість $CD3^+$ -клітин (загальна популяція Т-лімфоцитів), зменшилися В-лімфоцити, майже повністю нормалізувалося число Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$), відновились Т-супресори/кілери ($CD8^+$) та збільшилися імунорегуляторні індекси $CD4/CD8$ та $CD3/CD19$, що свідчило про ліквідацію вторинного імунодефіциту. У першій групі також мала місце позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак менш виражена, ніж у другій і третій групах. Тому у хворих першої групи зберігалися достовірні зсуви показників клітинного імунітету, як відносно ПЗО, так і аналогічних показників у хворих інших груп.

Повне відновлення абсолютної кількості лімфоцитів спостерігалось лише у хворих третьої групи через 6 міс динамічного спостереження зі значним збільшенням у 1,4 раза відносно значень до лікування та у 1,3 раза відносно показників пацієнтів першої групи ($p < 0,001$ при всіх порів-

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту в динаміці лікування (M ± m)

Показник	ПЗО (n = 30)	Група	До лікування	Через 30 днів	Через 6 міс (n = 20)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,34 ± 0,25	1 (n = 34)	4,98 ± 0,19	5,16 ± 0,16	4,96 ± 0,17
		2 (n = 33)	5,07 ± 0,29	5,18 ± 0,19	5,17 ± 0,21
		3 (n = 33)	5,01 ± 0,18	5,37 ± 0,16	5,38 ± 0,14
Лімфоцити, %	28,70 ± 0,89	1 (n = 34)	28,74 ± 1,53	27,59 ± 1,56	27,70 ± 1,81
		2 (n = 33)	26,12 ± 1,53	28,85 ± 1,30	28,60 ± 1,70
		3 (n = 33)	25,82 ± 1,40	28,79 ± 0,80	28,85 ± 1,01
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,673 ± 0,079	1 (n = 34)	1,353 ± 0,09 [#]	1,403 ± 0,095 [#]	1,322 ± 0,078 [#]
		2 (n = 33)	1,399 ± 0,104 [#]	1,588 ± 0,076	1,620 ± 0,047 ^{###}
		3 (n = 33)	1,275 ± 0,069 ^{###}	1,594 ± 0,052 ^{***}	1,743 ± 0,053 ^{***###}
Т-лімфоцити CD3 ⁺ , %	50,63 ± 0,85	1 (n = 34)	39,24 ± 1,71 ^{###}	45,53 ± 1,62 ^{###}	43,90 ± 1,40 ^{###}
		2 (n = 33)	39,06 ± 1,31 ^{###}	51,36 ± 1,23 ^{###}	50,85 ± 2,03 ^{###}
		3 (n = 33)	39,61 ± 1,19 ^{###}	52,70 ± 0,48 ^{###}	51,05 ± 0,73 ^{###}
Т-лімфоцити CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,819 ± 0,051	1 (n = 34)	0,596 ± 0,069 [#]	0,772 ± 0,072	0,643 ± 0,059 [#]
		2 (n = 33)	0,554 ± 0,035 ^{###}	0,967 ± 0,062 ^{###}	0,936 ± 0,091 ^{###}
		3 (n = 33)	0,550 ± 0,034 ^{###}	0,926 ± 0,030 ^{###}	0,927 ± 0,066 ^{###}
В-лімфоцити CD19 ⁺ , %	14,27 ± 0,58	1 (n = 34)	22,82 ± 1,49 ^{###}	22,56 ± 1,18 ^{###}	22,95 ± 1,47 ^{###}
		2 (n = 33)	23,70 ± 1,43 ^{###}	20,30 ± 0,81 ^{###}	20,20 ± 0,79 ^{###}
		3 (n = 33)	28,09 ± 1,13 ^{###}	21,36 ± 0,88 ^{###}	19,85 ± 0,70 ^{###}
В-лімфоцити CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,254 ± 0,013	1 (n = 34)	0,334 ± 0,028 [#]	0,310 ± 0,023 [#]	0,302 ± 0,019 [#]
		2 (n = 33)	0,346 ± 0,034 [#]	0,342 ± 0,022 [#]	0,329 ± 0,031 [#]
		3 (n = 33)	0,388 ± 0,020 ^{###}	0,345 ± 0,021 ^{###}	0,304 ± 0,023 ^{###}
Т-хелпери CD4 ⁺ , %	37,83 ± 0,55	1 (n = 34)	25,09 ± 0,95 ^{###}	27,74 ± 1,07 ^{###}	27,75 ± 1,25 ^{###}
		2 (n = 33)	27,39 ± 1,09 ^{###}	32,28 ± 0,79 ^{###}	32,3 ± 1,26 ^{###}
		3 (n = 33)	25,76 ± 0,91 ^{###}	33,3 ± 1,05 ^{###}	33,1 ± 1,37 ^{###}
Т-хелпери CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,564 ± 0,036	1 (n = 34)	0,352 ± 0,029 ^{###}	0,377 ± 0,025 ^{###}	0,35 ± 0,033 ^{###}
		2 (n = 33)	0,412 ± 0,037 ^{###}	0,470 ± 0,025 ^{###}	0,493 ± 0,029 ^{###}
		3 (n = 33)	0,325 ± 0,022 ^{###}	0,45 ± 0,026 ^{###}	0,518 ± 0,046 ^{###}
Т-супресори CD8 ⁺ , %	18,07 ± 0,60	1 (n = 34)	21,41 ± 1,29 [#]	21,50 ± 1,21 [#]	22,0 ± 1,28 [#]
		2 (n = 33)	21,64 ± 1,23 [#]	18,42 ± 0,62 [#]	18,20 ± 0,67 [#]
		3 (n = 33)	22,52 ± 1,37 [#]	18,76 ± 0,61 [#]	18,55 ± 0,79 [#]
Т-супресори CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,320 ± 0,019	1 (n = 34)	0,322 ± 0,032	0,297 ± 0,018	0,284 ± 0,021
		2 (n = 33)	0,319 ± 0,034	0,309 ± 0,020	0,316 ± 0,020
		3 (n = 33)	0,308 ± 0,022	0,326 ± 0,021	0,319 ± 0,026
Т/В CD3/CD19	2,69 ± 0,18	1 (n = 34)	2,11 ± 0,21 [#]	2,20 ± 0,14 [#]	2,13 ± 0,17 [#]
		2 (n = 33)	1,89 ± 0,14 ^{###}	2,62 ± 0,11 ^{###}	2,67 ± 0,17 ^{###}
		3 (n = 33)	1,52 ± 0,10 ^{###}	2,57 ± 0,11 ^{###}	2,61 ± 0,11 ^{###}
Тх/Тс CD4/CD8	2,01 ± 0,08	1 (n = 34)	1,42 ± 0,12 ^{###}	1,39 ± 0,09 ^{###}	1,39 ± 0,11 ^{###}
		2 (n = 33)	1,44 ± 0,11 ^{###}	1,79 ± 0,06 ^{###}	1,81 ± 0,07 ^{###}
		3 (n = 33)	1,32 ± 0,10 ^{###}	1,82 ± 0,07 ^{###}	1,83 ± 0,09 ^{###}

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001, порівняно з рівнем до лікування; #p < 0,05; ##p < 0,01; ###p < 0,001, порівняно з групою ПЗО; ◻p < 0,05; ◻◻p < 0,01; ◻◻◻p < 0,001, порівняно з першою групою хворих; ◊ — p < 0,05 порівняно з другою групою хворих.

няннях). Нормалізація відносного та абсолютно-го рівня Т-лімфоцитів CD3⁺ через 6 міс лікування також була приблизно однаковою в другій та третій групах спостереження зі збільшенням відносного рівня у 1,3 раза щодо значень до лікування та достовірно відмінністю від показників першої групи (p < 0,001 при всіх порівняннях). Зменшення відносного рівня В-лімфоцитів було найбільш вираженим у хворих третьої групи — вже через 30 днів після лікування показник зменшився у 1,3 раза, а через 6 міс — у 1,4 раза в порівнянні з аналогічними показниками до ліку-

вання (p < 0,001). У хворих другої групи також відбулось достовірне зниження відносних показників В-лімфоцитів у 1,2 раза через 30 днів та 6 міс після лікування (p < 0,05).

Аналогічний напрямок змін ми спостерігали при розгляді відносних та абсолютних показників Т-хелперів, які збільшилися у 1,2 раза за рівнем відносних показників у хворих другої групи протягом усього динамічного спостереження порівняно з початком лікування (p < 0,01) та відносно аналогічних значень хворих першої групи (p < 0,01). У третій групі відносні значен-

Таблиця 2. Динаміка варіантів порушення імунного статусу у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від комплексу лікування (абс. /%)

Група хворих	Варіанти порушень імунного статусу											
	До лікування				Після лікування через 30 днів				Після лікування через 6 міс (n = 20 у кожній групі)			
	Усього	I	II	III	Усього	I	II	III	Усього	I	II	III
1 (n = 34)	33/97,1	23/67,6	18/52,9	12/35,3	24/70,6**	11/32,4**	15/44,1	11/32,4	16/80*	9/45	12/60	5/25
2 (n = 33)	33/100	24/72,7	20/60,6	13/39,4	33,3****	12,1****	15,2****	12,1**	25****	15****	15****	10*
3 (n = 33)	33/100	29/87,9*	28/84,8***	14/42,4	4/12,1****	3/9,1****	4/12,1****	—	2/10****	2/10****	—	—
Усього порушень ІС	99	76	66	39	39	18	24	15	23	14	15	7

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001, порівняно з рівнем до лікування; *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001, порівняно з першою групою хворих; *p < 0,05, порівняно з другою групою хворих.

ня CD4⁺-хелперів збільшилися у 1,3 раза відносно вихідних показників (p < 0,001) та аналогічних значень хворих першої групи через 30 днів (p < 0,001) та 6 міс після лікування (p < 0,01). Протилежний напрямок змін був при розгляді відносних показників Т-супресорів, які достовірно зменшилися у 1,2 раза і досягли рівня нормальних значень в другій і третій групах через 6 міс після лікування в порівнянні з показниками до лікування (p < 0,05). Відносний рівень CD8⁺ у хворих цих груп також статистично відрізнявся від аналогічних показників хворих першої групи (p < 0,05).

Імунорегуляторні індекси за показниками CD3/CD19 у другій і третій групах спостереження збільшилися у 1,4 та 1,7 раза відповідно, відносно значень до лікування (p < 0,001) з повною нормалізацією вже через 30 днів після лікування, зберігалися на цьому рівні протягом усього динамічного спостереження та достовірно перевищували аналогічні показники хворих першої групи (p < 0,05). Аналогічні зміни впродовж усього динамічного спостереження спостерігалися відносно індексу CD4/CD8, значення якого збільшилось у 1,3 і 1,4 раза, практично до повної нормалізації в другій і третій групах відповідно, в порівнянні з рівнем до лікування (від p < 0,01 до p < 0,001) та в 1,3 раза перевищувало відповідні показники у пацієнтів першої групи (p < 0,01).

Отже, встановлено, що додавання УДХК у другій групі або глутаргіну та УДХК у третій групі до стандартного лікування у хворих на НАСГ, поєднаним з ожирінням на тлі патології БТ, забезпечує нормалізацію показників клітинного імунітету та відновлення імунологічного гомеостазу. Враховуючи, що виявлені відхилення вивчених імунологічних показників у хворих мають різноспрямований характер (як збільшення, так і зменшення), використання статистичного аналізу середніх значень не дозволило виявити переваги одного з трьох вивчених варіантів дифе-

ренційованого лікування на динаміку імунологічних показників. Тому надалі для проведення такого аналізу використовувався запропонований нами підхід до індивідуальної оцінки імунного статусу (ІС) з урахуванням збалансованості ефекторних (В-клітин) і регуляторних (Т-хелперів і Т-супресорів) ланок імунітету (табл. 2). Це дозволило нам виявити в обстежених хворих з коморбідною патологією чотири варіанти порушень ІС, які в кожному клінічному випадку проявлялися окремо або в поєднанні з іншими варіантами: I варіант характеризувався помірною Т-лімфопенією при збереженому балансі регуляторних Т-лімфоцитів; II варіант — активацією В-клітинної та/або Т-супресорної ланок імунітету; III варіант — дефіцитом В-клітин або регуляторних субпопуляцій Т-клітин; IV варіант — суттєвим дефіцитом В- та Т-клітинної ланок (Т-хелперів та Т-супресорів) за типом вторинного імунодефіциту. За даними табл. 2, до лікування у хворих першої та другої групи була приблизно однакова кількість усіх варіантів порушення ІС. Водночас у пацієнтів третьої групи спостерігалася їх найбільша кількість, особливо I варіанта порушень ІС, в порівнянні з першою групою (p < 0,05) та II варіанта в порівнянні з хворими першої (p < 0,01) та другої (p < 0,05) групи.

Після проведення лікування через 30 днів та протягом усього динамічного спостереження фіксувалося значне зменшення I–IV варіантів порушення ІС, яке було різним у всіх групах спостереження. Ретельний аналіз динаміки показників у кожному конкретному випадку дозволяє дійти висновку про переваги лікування хворих третьої групи у порівнянні з першою і другою. Найвищий рівень ефективності встановлений у хворих третьої групи, де нормалізація імунних порушень була зареєстрована впродовж 6 міс після лікування відносно всіх вищезазначених варіантів (крім I), з достовірною різницею по відношенню до першої групи (від p < 0,05 до p < 0,001).

Слід зазначити, що у пацієнтів третьої групи після лікування дефіцит імунорегуляції (III або IV варіанти порушень імунного статусу) не спостерігався зовсім ($p < 0,001$), II варіант порушення ІС через 30 днів значно зменшився — з 84,8 до 12,1 % ($p < 0,001$) і не відзначався в жодному випадку після 6 міс динамічного спостереження. Позитивна динаміка змін імунного статусу в третій групі встановлена по відношенню до I варіанта, кількість якого значно зменшилась з 29 (87,9 %) до 3 (9,1 %) випадків уже через 30 днів після лікування та до 2 (10 %) випадків через 6 міс після лікування ($p < 0,001$ при всіх порівняннях), що статистично відрізняло цих хворих від аналогічних значень пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). Таким чином, у третій групі після лікування істотно зменшилась кількість хворих, які мали порушення ІС, із 33 (100 %) до 4 (12,1 %) випадків через 30 днів після лікування та до 2 (10 %) випадків через 6 міс динамічного спостереження ($p < 0,001$ при всіх порівняннях), що статистично відрізняло цих хворих від першої групи впродовж усього періоду динамічного спостереження ($p < 0,001$) та від другої групи через 30 днів після лікування ($p < 0,05$).

Аналіз варіантів порушення ІС хворих другої групи показав, що темпи нормалізації порушень були також значними, але поступалися варіантам відновлення ІС у хворих третьої групи. Так, імунодефіцит (III—IV варіанти порушень) виявлявся більш ніж утричі рідше через 30 днів після лікування — у 4 (12,1 %) випадках ($p < 0,05$), а через 6 міс — у 2 (10 %) випадках. I та II варіанти порушень ІС у хворих другої групи спостерігалися з однаковою частотою через 6 міс після лікування (15 % випадків), що статистично відрізняло їх від аналогічних показників першої групи, — I варіанта ($p < 0,05$) та II варіанта ($p < 0,01$). Таким чином, у хворих другої групи порушення ІС через 30 днів після лікування виявлялися в 33,3 % випадків, а через 6 міс динамічного спостереження — в 25 %, що в 2,1 і 3,2 рази відповідно, менше за аналогічні показники у пацієнтів першої групи ($p < 0,01$ і $p < 0,001$).

Найменший рівень ефективності проведеного лікування був встановлений у хворих першої групи, де впродовж усього динамічного спостереження значно зменшилась, але виявлялася найбільша кількість варіантів порушення ІС: III—IV варіанти — у 5 (25 %) випадках, II — у 12 (60 %) випадках та I — у 9 (45 %) випадках. Таким чином, загальна кількість хворих першої групи з порушеннями ІС склала 16 (80 %) випадків.

Результати наших досліджень свідчать, що проведений ретельний аналіз динаміки показників у кожному конкретному випадку дозволив говорити про переваги лікування хворих третьої групи у порівнянні з першою і другою групами. Так, у хворих третьої групи позитивна динаміка імунологічних показників у процесі лікування спостерігалася практично в усіх хворих, тобто у них мали місце або нормалізація, або активація імунорегуляторних процесів за наявності I варіанта порушень. Водночас, у хворих першої і другої групи, навпаки, після лікування зберігся імунодефіцит (III або IV варіанти імунорегуляції). Нормалізація вивчених імунологічних показників у хворих першої і другої групи відзначалася значно рідше: порушення ІС впродовж 6 міс після лікування зберігалися у 16 (80 %) хворих першої групи, у 5 (25 %) — другої групи і лише у 2 (10 %) пацієнтів третьої групи.

Таким чином, додаткове включення препаратів УДХК та аргініну глутамату в лікування хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ потенціє імуномодельюючу дію комплексної терапії.

Висновки

Встановлено, що додавання УДХК у другій групі або глутаргіну та УДХК у третій групі до стандартного лікування у хворих на НАСГ, поєднаним із ожирінням на тлі патології БТ, забезпечує нормалізацію показників клітинного імунітету та відновлення імунологічного гомеостазу. Найвищий рівень ефективності був встановлений у хворих третьої групи, де нормалізація імунних порушень була зареєстрована впродовж 6 міс після лікування відносно всіх вищезазначених варіантів ІС (крім I), з достовірною різницею по відношенню до першої групи (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$).

Таким чином, у третій групі після лікування значно зменшилась кількість хворих, які мали порушення імунного статусу, із 33 (100 %) до 4 (12,1 %) випадків через 30 днів після лікування та до 2 (10 %) випадків через 6 міс динамічного спостереження ($p < 0,001$ при всіх порівняннях), що статистично відрізняло цих хворих від першої групи після динамічного спостереження ($p < 0,001$) та другої групи через 30 днів після лікування ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні динаміки показників гуморального імунітету та активованих рецепторів на лімфоцитах у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ під впливом диференційованого лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Фролов В.М., Круглова О.В. Патогенетичне обґрунтування використання метаболічно активного засобу L-аргініну-L-глутамат при неалкогольній жировій хворобі печінки, поєднаній з хронічним некалькульозним холециститом // Ліки України. — 2013. — № 2 (168). — С. 29—33.
2. Балан У.В. Показники ліпопероксидації, ендотоксемії, цитокінового профіля та рівня мікроелементів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит під впливом лікування глутаргіном, урсохолом та роксилідом // Клін. медицина. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 18—22.
3. Бокова Т.А., Урсова Н.И. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Врач. — 2011. — № 1. — С. 56—58.
4. Вірстюк Н.Г., Черкашина О.Є. Вплив глутаргіну на функціональний стан печінки у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Галицький лікар. вісн. — 2015. — Т. 22, № 4. — С. 21—23.
5. Драпкина О.М., Попова И.Р. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени // Укр. мед. часопис. — 2013. — № 2. — С. 125—128.
6. Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М., Лопина Н.А. Применение урсодезоксихолевой кислоты во внутренней медицине // Практикуючий лікар. — 2014. — № 4. — С. 25—32.
7. Ивашкин В.Т. Имунная система и повреждение печени при хронических гепатитах В и С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 6. — С. 4—10.
8. Иммунология. Методы исследования / Под ред. И. Лефковитса, Б. Пернуса. — М.: Мир, 1983. — С. 188—212.
9. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин В.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых исследованиях: методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения // Иммунология. — 1992. — № 6. — С. 51—63.
10. Сочнер А.М., Бельченко И.Е., Бурштейн А.М. и др. Лимфоцитотоксический тест как метод идентификации субпопуляций Т-лимфоцитов моноклональными антителами // Лаб. дело. — 1989. — № 3. — С. 29—32.
11. Степанов Ю.М., Філіппова О.Ю. Особливості змін показників Т- та В-клітинного імунітету залежно від індексу маси тіла у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту // Укр. тер. журн. — 2016. — № 4. — С. 46—54.
12. Черкашина О.Є. Зміни функціонального стану печінки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю, на тлі неалкогольного стеатогепатиту: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2016. — 20 с.
13. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 142. — P. 711—725.
14. Dietrich P., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 28 (4). — P. 637—653.
15. Sydorhuk A., Boychuk T., Sydorhuk R., Sydorhuk L. et al. Immune and metabolic disorders in obese patients with hepatic steatosis and hypertension associate with PPAR-GAMMA2 PRO12ALA and ACE I/D genes' polymorphisms // United Eur. Gastroenterol. J. — 2015. — Vol. 3 (Suppl.1). — A. 59.
16. Toouli J., Fried M., Ghafoor K.A. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / // 2009. — 42 p. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf>.

А.Ю. Филиппова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Влияние комплексного лечения на показатели Т- и В-клеточного иммунитета у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта

Цель работы — оценить влияние различных схем комплексного лечения на показатели Т- и В-клеточного иммунитета у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта по данным 6-месячного динамического наблюдения.

Материалы и методы. Обследованы 100 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии НАСГ в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта (БТ). Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых лиц. Показатели Т- и В-клеточного иммунитета изучали с помощью серологических методов. Для оценки эффективности различных схем лечения НАЖБП все пациенты были разделены на три группы методом адаптивной рандомизации. Больным всех групп в течение 6 мес было назначено коррекцию образа жизни: режима питания, физических нагрузок, труда и отдыха. Пациенты первой группы (n = 34) получали стандартное лечение в течение 30 дней. У пациентов второй группы (n = 33) стандартное лечение сочетали с использованием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в течение 30 дней в дозе 10–15 мг/кг/сут. У пациентов третьей группы (n = 33) стандартное лечение и УДХК сочетали с использованием аргинина глутамата в течение 30 дней. Все иммунологические обследования проводили в начале и в конце лечения у всех больных, а также через 6 мес после лечения у 20 больных каждой из групп наблюдения.

Результаты и обсуждение. Установлено, что добавление УДХК во второй группе или аргинина глутамата и УДХК в третьей группе к стандартному лечению у больных с НАСГ в сочетании с ожирением и патологией БТ обеспечивает нормализацию показателей клеточного иммунитета и восстановление иммунологического гомеостаза. Наивысший уровень эффективности был установлен у больных третьей группы, где нормализация иммунных нарушений была зарегистрирована в течение 6 мес после лечения относительно всех выявленных вариантов иммунных нарушений (кроме I), с достоверной разницей по отношению к первой группе (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). У больных третьей группы положительная динамика иммунологических показателей в процессе лечения наблюдалась практически у всех больных, то есть у них была или нормализация, или активация иммунорегуляторных процессов при наличии I варианта нарушений. Вместе с тем, у больных первой и второй группы, наоборот, после лечения сохранился иммунодефицит (III или IV варианты иммунорегуляции).

Выводы. Таким образом, в третьей группе после лечения значительно уменьшилось количество больных, которые имели нарушения иммунного статуса, с 33 (100 %) до 4 (12,1 %) случаев через 30 дней после лечения и до 2 (10 %) случаев через 6 мес динамического наблюдения ($p < 0,001$ при всех сравнениях), что статистически

отличало этих больных от первой группы после динамического наблюдения ($p < 0,001$) и от второй группы через 30 дней после лечения ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, билиарный тракт, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, урсодезоксихолевая кислота, аргинина глутамат.

О.Yu. Filippova

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Effects of the complex treatment on indexes of T- and B-cell immunity in patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with obesity and pathology of the biliary tract

Objective — to evaluate the effects of different schemes of complex treatment on the indexes of T- and B-cell immunity in patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with obesity and pathology of the biliary tract according to the data of 6-month follow up.

Materials and methods. The study involved 100 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the stage of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) associated with obesity (OB) and pathology of the biliary tract (BT). The control group consisted of 30 practically healthy persons. Serological methods were used to evaluate the indices of T- and B-cell immunity. To assess the effectiveness of different NAFLD treatments, all patients were divided into 3 groups with the use of method of adaptive randomization. Patients of all groups were assigned the 6-months course of lifestyle correction: regiment of nutrition, physical exercises, work and rest. Patients of the 1st group ($n = 34$) received standard treatment for 30 days. Patients of the 2nd group ($n = 33$) were prescribed standard treatment combined with the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) for 30 days in a dose of 10–15 mg/kg/day. Patients of the 3rd group ($n = 33$) received standard treatment and UDCA combined with the use of arginine glutamate for 30 days. All immunological tests were performed at baseline and at the end of treatment in all patients, and after 6 post-treatment months in 20 patients from each investigated group.

Results and discussion. It has been established, that addition to standard treatment of UDCA in the 2nd group or arginine glutamate and UDCA in the 3rd group in patients with NASH combined with obesity and pathology of B- and T-cell immunity, resulted in the normalization of cellular immunity indices and restoration of immunological homeostasis. The highest efficacy level was established in patients of the 3rd groups, where normalization of immune disorders were registered within 6 months after treatment in all identified options for immune disorders (excluding I), with a significant difference relative to group 1 ($p < 0.05$ to $p < 0.001$). Positive dynamics of immunological parameters during the treatment was observed in almost all patients of the 3rd groups, normalization or activation of immunoregulatory processes in the presence of the first variant of the violations was established. However, on the contrary, immunodeficiency (III or IV variants of immune regulation) remained after the treatment of patients of the 1st and 2nd groups.

Conclusions. Thus, treatment of patients in the 3rd group resulted in the significant reduction in the number of patients with immune status: from 33 (100 %) to 4 (12.1 %) cases after 30 days of treatment and to 2 (10 %) cases after 6 months follow up ($p < 0.001$ for all comparisons). These results significantly differed from those in patients from the 1st group after follow up ($p < 0.001$) and from the 2nd group after 30 days of treatment ($p < 0.05$).

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, obesity, biliary tract, T-lymphocytes, B-lymphocytes, ursodeoxycholic acid, arginine glutamate.