

УДК: 615.37+615.356]:[616.342-002.44+616.24-002-007.272-036.12

**ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У
ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ
ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, СПОЛУЧЕНУ З
ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

М.В. Височин

Луганський державний медичний університет

Вступ

Проблема поєднаної патології, на даний час, досить актуальна в медичному світі. Труднощі діагностики, особливо на початковому етапі захворювання, взаємообтяжуючий клінічний перебіг, і, як наслідок, складність лікування - основні риси, притаманні поєднаній патології. Однією з найбільш поширених є поєднана патологія бронхолегеневої та травної систем, захворюваність якою, у вигляді хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК), останнім часом стрімко зростає [3,10,19].

До теперішнього часу виразкова хвороба залишається найважливішою соціальною проблемою медицини. Даний факт обумовлений високою поширеністю захворювання у всіх країнах світу: у Західній Європі, США, Японії даний показник складає 20,0-50,0%, колишньому СРСР - 5,76%, Україні - 13,0%. За даними центру медичної статистики МОЗ України, питома вага хвороб органів травлення серед всіх захворювань складає в Україні 9,2% з щорічним збільшенням первинної захворюваності на 7,3%. Відсоток ПВ ДПК складає 28,8% від їх загальної кількості [11,15]. Серед чинників, що сприяють розвитку даної патології, найбільше значення мають: куріння та зловживання алкоголем, нераціональне харчування, хронічні стресові ситуації на виробництві та у побуті, важка фізична праця, статеві і вікові особливості, контакт з ксенобіотиками, малими дозами радіоактивної дії та генетичними чинниками [9,16].

ХОЗЛ - поняття, яке об'єднує групу хронічних хвороб

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

органів дихання. Поволі прогресуюча незворотня, бронхіальна обструкція - ознака, по якій формується група ХОЗЛ - порушення прохідності дихальних шляхів (бронхів). Це призводить до наростаючого погіршення функції легенів, зменшення фізичної витривалості, задишки, частих інфекцій дихальних шляхів, швидкої втрати працездатності, унаслідок розвитку дихальної недостатності. За даними щорічного звіту "World Health Report 2004" ВООЗ від ХОЗЛ помирає в 2,2 рази більше людей, чим від раку легень. Щорічно у світі реєструється більше 3 млн. смертельних випадків, обумовлених ХОЗЛ, і ця цифра постійно збільшується. Захворюваність на цю патологію в країнах Європи, за останнє десятиріччя, складала 4-6% [17,18]. Стосовно України, за 1999-2000 рр. загальна захворюваність органів дихання збільшилась на 16,1% (з 16925 до 19648 на 100 тис. населення), а захворюваність на ХОЗЛ - на 3,4% (у 2000 році вона склала 236,1 осіб на 100 тис. населення). Зріст цього показника спостерігається практично у всіх областях країни. У структурі смертності населення України від захворювань органів дихання гостра пневмонія становить 17,3%, бронхіальна астма - 2,2%, в той час як ХОЗЛ - 68,8% [12]. Збільшення кількості хворих на ХОЗЛ є результатом дії багатьох факторів, а саме: погіршення умов навколишнього середовища, особливо у промислових регіонах, дії шкідливих чинників в таких галузях, як сталеваріння, гірничне виробництво, лісо- і металообробка, будівельні та сільськогосподарські роботи; побутові аерополітанти, а також велика кількість курців серед населення різних вікових груп.

Патогенетичну основу ХОЗЛ становить хронічний запальний процес трахеобронхіального дерева, легеневої паренхіми і судин, при якому виявляються підвищення кількості макрофагів, Т-лімфоцитів і нейтрофілів. Запальні клітини виділяють велику кількість медіаторів: лейкотрієни, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин та інші, які підтримують нейтрофільне запалення та ушкоджують структуру легень, дисбаланс системи протеази-антипротеази та оксидативний стрес [1].

У попередніх роботах нами було доведено, що спільними ланками патогенезу даної поєднаної патології є порушення з

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

боку систем перекісного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, клітинного та гуморального імунітету [2].

Виходячи з цього, нас зацікавив стан клітинної ланки імунітету у хворих на ПВ ДПК в сполученні з ХОЗЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалася відповідно до основного плану НДР Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми "Клініко-патогенетичне обґрунтування використання ербісолу в комплексній терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на фоні пептичної виразки" (№ госреєстрації 0106U010959).

Метою нашого дослідження було вивчення показників клітинної ланки імунітету у хворих на ПВ ДПК в сполученні з ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 47 хворих на ПВ ДПК в сполученні з ХОЗЛ віком від 28 до 58 років (чоловіків - 36, жінок - 11). Всі хворі одержували загальноприйнятну терапію, яка відповідала сучасним протоколам лікування захворювань травної і бронхолегеневої систем. Діагноз ПВ ДПК встановлювали згідно наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. за даними комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження (фіброгастроуденоскопія) [5]. Стадію ХОЗЛ встановлювали у відповідності до діючих протоколів МОЗ України, враховуючи результати клінічного перебігу та лабораторно-інструментальних даних (спірографія) [4].

У всіх хворих, окрім фізикального, лабораторного і інструментального обстеження також визначали імунологічні показники, які характеризували стан клітинної ланки імунітету. Вміст Т- (CD3+) та В-лімфоцитів (CD22+), основних субпопуляцій Т-клітин - Т хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) вивчали у цитотоксичному тесті [13] із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ НВЦ "Мед-БиоСпектр" (РФ - Москва). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т хелперів/індукторів, CD8+ - до Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин. Виразовували імунорегуляторний

індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts). Оцінка імунологічних зсувів здійснювалась методом "імунологічного компасу" [14]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом з використанням в якості неспецифічного антигену фітогемаглютиніну (ФГА) [6]. Математичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері Intel Pentium D 2,6 GHz, з використанням відповідних пакетів ліцензійних прикладних програм Windows^{XP} professional, Microsoft Office 2003 [7,8].

Отримані результати і їх обговорення

У хворих з поєднаною патологією бронхолегеневої та травної систем спостерігались хронічні стресові ситуації в різноманітних сферах життя, порушення режиму праці і відпочинку, вживання алкоголю, куріння, нерегулярне травлення та дія пилового чинника на виробництві або в побуті.

При фізикальному обстеженні патологія органів дихання маніфестувала задишкою при фізичному навантаженні, яка супроводжувалася відчуттям утруднення дихання в грудній клітці. У більшості випадків кашель виникав вранці, та був малопродуктивним, з невеликою кількістю слизової мокротини. Об'єктивно, з боку бронхолегеневої системи, виявлено низьке стояння діафрагми та обмеження рухливості нижнього краю легень. Аускультативні дані свідчили про сухі розсіяні хрипи на тлі жорсткого дихання. Рентгенологічні ознаки ХОЗЛ у обстежених хворих були представлені збільшенням об'єму легень та ретростерального повітряного простору, низьким стоянням діафрагми, вузькою тінню серця, та в деяких випадках - емфізематозними булами. Визначальним в діагностиці ХОЗЛ мало дослідження ФВД та відношення ОФВ1/ФЖЕЛ. Критерієм, вказуваним на хронічну обструкцію, було зниження показників ОФВ1 менш ніж на 80% та ОФВ1/ФЖЕЛ нижче 70% від належних величин та стабільне його збереження при повторних обстеженнях на тлі терапії, що проводиться.

Хворі на ПВ ДПК, у більшості випадків, скаржились на відчуття нудоти та печії, гіркоту та сухість в роті, відчуття

дискомфорт у епігастральній ділянці через 15-25 хвилин після прийому їжі. За допомогою поверхневої пальпачії виявляли захисну м'язову напругу на ділянці черевної стінки. Ендоскопічним дослідженням були встановлені особливості ПВ ДПК: виразки розмірами від 0,6 мм до 2,5-3 см. Морфологічно спостерігалось руйнування м'язової пластинки, краї і дно виразок були утворені щільною білястою тканиною.

За допомогою імунологічного обстеження було встановлено, що показники клітинної ланки імунітету до початку та після загальноприйнятого лікування істотно не відрізняються, але мають суттєві розбіжності з показниками норми (таблиця).

Таблиця
Стан клітинної ланки імунітету у хворих на ПВ ДПК в сполученні з ХОЗЛ в динаміці загальноприйнятого лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	До лікування	Після лікування
CD3+, %	69,8±1,2	49,2±1,4**	54,2±2,1*
Г/л	1,32±0,04	0,92±0,03***	1,01±0,04**
CD4+, %	45,6±1,5	34,5±0,8**	35,3±1,8*
Г/л	0,87±0,03	0,65±0,02***	0,66±0,04**
CD8+, %	22,3±0,9	18,9±0,4**	19,9±0,8**
Г/л	0,42±0,02	0,36±0,02*	0,37±0,01*
CD22+, %	21,6±1,1	18,4±0,8**	20,2±1,2**
Г/л	0,41±0,02	0,36±0,01*	0,38±0,02**
CD4/CD8	2,04±0,03	1,83±0,02***	1,77±0,03**
РБТЛ з ФГА, %	69,5±2,3	46,9±1,6**	50,3±1,6*

Примітка: вірогідність розбіжностей з показниками норми: * - при P 0,05, ** - P 0,01, *** - P 0,001.

З отриманих даних наведених в таблиці видно, що у обстежених хворих на ПВ ДПК в сполученні з ХОЗЛ до початку лікування мало місце зниження CD3+ до 49,2±1,4%, що в середньому було в 1,5 рази (P<0,01) нижче стосовно норми (69,8±1,2%). Показник CD4+ складав 34,5±0,8% (P<0,01), що в 1,3 рази нижче за норму (45,6±1,5%). Показник CD8+ був в 1,2 рази нижче норми (22,3±0,9%), тобто, понижував-

ся до 18,9±0,4% (P<0,01). У пацієнтів до початку лікування показник CD22+ знижувався до 18,4±0,8% (P<0,01), що було нижче норми (21,6±1,1%) у середньому в 1,3 рази. Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) дорівнював 1,83±0,02 (P<0,001), що в 1,1 рази нижче показника норми (2,04±0,03). Стосовно функціональної активності Т-лімфоцитів в РБТЛ з ФГА цей показник дорівнював 46,9±1,6% (P<0,01), що у порівнянні з нормою (69,5±2,3) було в 1,5 разів нижче.

Після завершення загальноприйнятого лікування спостерігалась тенденція до покращення імунологічних показників, але менше виражена у порівнянні з нормою. Показник CD3+, відносно вихідного значення, підвищився в середньому в 1,17 разів і складав 54,2±2,1%, що було в 1,3 рази нижче норми (P<0,05). Значення CD4+ у переважній більшості пацієнтів після проведеного загальноприйнятого лікування було вище, стосовно вихідного показника, в середньому в 1,12 рази і досягло значення 35,3±1,8% (P<0,05), але це було нижче норми в 1,3 рази. Показник CD8+ складав 19,9±0,8% і залишався відносно норми нижче в 1,12 рази (P<0,01), та вище показника до початку лікування в рази. Значення CD22+ у пацієнтів після лікування наближалось до нижньої межі норми, та складало 20,2±1,2% (P<0,01), що було вище відповідного показника до початку лікування в 1,2 рази. Після завершення лікування імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) складав 1,78±0,03 (P<0,01), що було в 1,1 рази вище вихідного показника, але нижче, у порівнянні з нормою в 1,14 разів. Показник РБТЛ з ФГА складав 50,3±1,6%, та відносно норми був знижений в 1,4 рази (P<0,05), але вище попереднього показника в 1,1 рази.

Вище вказані дані свідчать, що у пацієнтів із ПВ ДПК в сполученні з ХОЗЛ до початку проведення, та після закінчення загальноприйнятого лікування були спостерігались однотипові зсуви клінічних показників імунітету, які характеризувалися Т-лімфопенією та дисбалансом субпопуляційного складу Т-клітин зі зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, що свідчить про формування у хворих відносного супресорного варіанту імунодефіциту (рисунк).



■ CD3+% ■ CD4+% ■ CD8+% ■ CD22+% ■ CD4/CD8*10 ■ РБТЛ з ФГА%

Рис. Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих на ПВД ДПК в сполученні з ХОЗЛ при проведенні загальноприйнятого лікування.

Висновки

1. Сполучена патологія травної і бронхолегеневої систем у вигляді ПВД ДПК в поєднанні з ХОЗЛ з боку органів дихання характеризувалася задишкою при фізичному навантаженні, обмеженням рухливості нижнього краю легенів, низьким стоянням діафрагми, сухими розсіяними хрипами на тлі жорсткого дихання, зниженням показників ОФВ1 менш ніж на 80% та ОФВ1/ФЖЕЛ нижче 70% від належних величин, збільшенням ретростернального повітряного простору та об'єму легенів, вузькою тінню серця; з боку травної системи: гіркотою та сухістю в роті, відчуттям нудоти та печії, тиском в епігастральній ділянці, ендоскопічно - виразками ПВД ДПК.

2. До початку проведення лікування у хворих на ПВД ДПК в поєднанні з ХОЗЛ, відмічалися суттєві розлади з боку клітинної ланки імунітету, а саме у наявності Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів з переважним зменшенням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+), зниженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зменшення функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ.

3. Після завершення загальноприйнятого лікування спостерігалася тенденція до покращення імунологічних показників, але вони залишалися вірогідно нижчими порівняно з нормою.

4. Надалі можна вважати доцільним дослідження вмісту "середніх молекул" у хворих на ПВД ДПК в сполученні з ХОЗЛ.

Література

1. Авдеев С.Н. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью / С.Н. Авдеев, А.Г. Шанина, А.Г. Чучалин // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* - 2005. - Т. 7, № 3. - С. 245-254.
2. Височин М.В. Стан системи фагоцитуючих макрофагів у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легенів / М.В. Височин, Л.М. Іванова // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.* - Київ; Луганськ; Харків, 2009. - Вип. 3 (90). - С. 71-78.
3. Вахрушев Я.М. Язвенная болезнь: особенности течения на современном этапе и прогноз на ближайшие годы / Я.М. Вахрушев, Л.И. Ефремова, В.А. Ефремова // *Терапевтический архив.* - 2008. - Т.80, № 2. - С. 26-29.
4. Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень / Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.07 р. - С. 66-88.
5. Інструкція про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" / Наказ МОЗ України №271 від 13.06.05. - С. 45-48.
6. 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.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
8. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
9. Ліпатнікова Г.С. Нові можливості в діагностиці та лікуванні пептичної виразки ДПК / Г.С. Ліпатнікова // *Укр. медичний альманах.* - 2008. - № 1 (додаток). - С. 57-59.
10. Рапопорт С.И. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели / С.И. Рапопорт, Н.И.

Жерникова, К.И. Процаев // Клиническая медицина. - 2008. - № 5. - С. 28-30.

11. Скрипник І.М. Патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та сучасні підходи до лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в поєднанні з хронічним холециститом / І.М. Скрипник // *Врачебная практика*. - 2002. - № 3. - С. 23-31.

12. Фещенко Ю.І. Сучасний підхід до ведення ХОЗЛ / Ю.І. Фещенко // *Здоров'я України*. - 2006. - № 4 (137). - С. 16-17.

13. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Баскаков // *Лабораторное дело*. - 1989. - № 6. - С. 71-72.

14. 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.

15. Харченко Н.В. Классификация, особенности течения, алгоритмы диагностики заболеваний кишечника / Н.В. Харченко // *Сучас. гастроентерол.* - 2005. - № 1. - С. 33-41.

16. Циммерман Я.С. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на неё современной терапии и иммуномодулирующих средств / Я.С. Циммерман, Е.Н. Михалева // *Клинич. медицина*. - 2003. - № 1. - С. 40-44.

17. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. - WHO, 2002. - 200 p.

18. Kanazawa H. Oxidative Stress and Reciprocal Reduction of Vascular Endothelial Growth Factor Levels With Severity of COPD / H. Kanazawa, J. Yoshikawa // *Chest*. - 2005. - Vol. 128. - P. 3191-3197.

19. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Римський консенсус III, 2006. / J. Behar, E. Corazzari, M. Guelrud [e.a.] // *Сучасна гастроентерологія*. - 2007. - № 1. - С. 94-109.

Резюме

Височин М.В. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, сполучену з хронічним обструктивним захворюванням легень.

За допомогою імунологічного обстеження були встановлені суттєві розлади клітинної ланки імунітету у хворих на ПВ ДПК в сполученні з ХОЗЛ. До початку проведення, та після закінчення загальноприйнятого лікування були спостерігались однотипові зсуви клінічних показників імунітету, які характеризувалися Т-лімфопенією та дисбалансом субпопуляційного складу Т-клітин зі зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, що свідчить про формування у хворих відносного супресорного варіанту імунодефіциту.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, пептична виразка дванадцятипалої кишки, клітинна ланка імунітету, лікування.

Резюме

Височин М.В. Показатели клеточного звена иммунитета у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.

При помощи иммунологического обследования были установлены существенные нарушения клеточного звена иммунитета у больных на ПЯ ДПК в сочетании с ХОЗЛ. К началу проведения, и по завершении общепринятого лечения наблюдались однотипные сдвиги клинических показателей иммунитета, которые характеризовались Т-лимфопениею и дисбалансом субпопуляционного состава Т-клеток с уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, что свидетельствует о формировании у больных относительного супресорного варианта иммунодефицита.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, пептическая язва двенадцатиперстной кишки, клеточное звено иммунитета, лечение.

Summary

Vysochin M.V. Indexes of cellular link of immunity at patients with the peptic ulcer of duodenum in combination with the chronic obstructive lung disease.

Through an immunoassay were set substantial of cellular immunity for patients with peptic ulcer of duodenum in combination with the chronic obstructive lung disease. To beginning of conducting, and after the generally accepted medical treatment there were the of the same type changes of clinical indexes of immunity, which were characterisation T-lymphopenia and disbalance of the subpopulation composition T- cells with reduction of the index CD4/CD8, that testifies to forming at the patients of relative suppressor variant of immunodeficiency.

Key words: chronic obstructive lung disease, peptic ulcer of duodenum, cellular immunity, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В. Лоскутова