

УДК 617-089.844

***ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ
ИММУНОМОДУЛЯЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ
ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И БОЛЕЗНИ КРОНА***

Стяжкина С.Н.

доктор медицинских наук, профессор

*ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Министерства
здравоохранения РФ*

Ижевск, Россия

Неганова О.А.

врач-терапевт, главный врач

*ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Министерства
здравоохранения РФ*

Ижевск, Россия

Мельникова Е.А.

Студентка педиатрического факультета

*ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Министерства
здравоохранения РФ*

Ижевск, Россия

Солодянкина А.С.

Студентка педиатрического факультета

*ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Министерства
здравоохранения РФ*

Ижевск, Россия

Аннотация

Язвенный колит и болезнь Крона - воспалительные заболевания кишечника, которые в последние годы встречаются все чаще. В данной статье представлены исследования иммунитета при данных патологиях, а также влияние иммунотерапии (препарат "Ронколейкин") на показатели клеточного и гуморального иммунитета. После проведения оценки результатов были выявлены признаки иммунологической недостаточности у больных ЯК и БК, а также доказано иммуномодулирующее действие Ронколейкина на показатели иммунитета.

Ключевые слова: Язвенный колит, болезнь Крона, иммуномодуляция, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

INFLUENCE OF COMPREHENSIVE TREATMENT WITH INCLUDING IMMUNOMODULATION ON IMMUNITY INDICATORS IN PURPOSE COLLITIS AND CROWN DISEASE

Styazhkina S. N.

Doctor of Medical Sciences, Professor

*Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation
Izhevsk, Russia*

Neganova O. A.

General practitioner, Chief physician

*Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation
Izhevsk, Russia*

Melnikova E. A.

Student of the Pediatric Faculty

*Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation
Izhevsk, Russia*

Solodyankina A. S.

Student of the Pediatric Faculty

*Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation
Izhevsk, Russia*

Annotation

Ulcerative colitis and Crohn's disease are inflammatory bowel diseases that have become more common in recent years. This article presents studies of immunity in these pathologies, as well as the effect of immunotherapy (the drug "Roncoleukin") on the indicators of cellular and humoral immunity. After evaluating the results, signs of immunological insufficiency were identified in patients with UC and CD, and the immunomodulatory effect of Roncoleukin on immunity indicators was proved.

Key words

Ulcerative colitis, Crohn's disease, immunomodulation, cellular immunity, humoral immunity.

Введение

В процессе развития острого инфекционного гнойно-воспалительного процесса бактериальные токсины, продукты тканевого распада, биологически активные медиаторы и, в первую очередь, комплекс интерлейкинов активируют гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, в результате чего возрастает концентрация кортикостероидов в крови, которые в свою очередь ингибируют иммунные и воспалительные реакции путем подавления экспрессии генов наиболее активных иммуномедиаторов- IL-1,IL-2,IL-6,TNF. Таким образом, замыкаются регуляторная связь между гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой и продукцией иммуномедиаторов, а сила их сигнала и результат их влияния на организм во многом зависит от интенсивности стероидогенеза в надпочечниках. Так низкие концентрации кортикостероидов стимулируют иммунные реакции, высокие концентрации истощают лимфоидные ткани и стирают напряженность иммунных реакций.

Цель исследования

Оценить показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных ЯК и БК, исследовать влияние иммуномодулирующего препарата «Ронколейкин» на эти показатели.

Материалы и методы

С учетом соблюдения требований Хельсинской декларации 1975 года сформирована группы из 30 пациента (в возрасте 18-60 лет) с доказанным диагнозом ЯК и БК с исходно стимулированной иммунной реакцией для исследования клеточного звена иммунитета, 25 пациента (в возрасте 18-60 лет) с исходно сниженной иммунной реакцией, 40 пациентов для исследования гуморального звена иммунитета, 60 пациентов для исследования в крови концентраций интерлейкинов.

Результаты и обсуждение

Мы проанализировали влияние предлагаемого метода лечения на состояние клеточного иммунитета у пациентов со стимулированной иммунной реакцией и со сниженной иммунной реакцией. Такой подход, как мы полагаем, позволит получить новые научные результаты.

В табл. 1 приведены показатели клеточного иммунитета до и после лечения у больных со стимулированным исходным иммунитетом из групп с быстро и медленно прогрессирующими ЯК и БК.

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета у больных с исходно стимулированной иммунной реакцией до и после лечения

	Быстро прогрессирующие ЯК и БК (n=15)		p	Медленно прогрессирующие ЯК и БК (n=15)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Ta, %	38,27 ±3,09	31,27 ±3,77	>0,05	37,33 ±3,63	39,67 ±3,57	>0,05
CD ₃ , %	74,47 ±1,20	55,27 ±2,03	<0,001	79,20 ±1,08	60,53 ±3,57	<0,001
CD ₄ , %	57,87 ±2,10	40,20 ±1,80	<0,001	65,13 ±1,39	44,27 ±0,77	<0,001
CD ₈ , %	17,13 ±1,17	15,80 ±0,99	>0,05	14,07 ±0,88	13,20 ±0,99	>0,05
CD ₄ /CD ₈	3,48 ±0,31	2,57 ±0,18	<0,05	5,50 ±0,46	3,42 ±0,26	<0,05
CD ₁₉ , %	9,4 ±0,36	11,93 ±0,43	<0,001	9,20 ±0,52	11,80 ±0,30	<0,01
АН, %	26,93 ±0,69	24,27 ±0,56	<0,01	27,07 ±0,73	28,40 ±0,90	>0,05
ИН	2,67 ±0,06	2,10 ±0,04	<0,001	2,64 ±1,13	2,29 ±0,11	>0,05

Примечание. Здесь и далее: *-достоверное различие с результатом до лечения (p<0,05); **-достоверное различие с результатом до лечения (p<0,01); ***-достоверное различие с результатом до лечения (p<0,001).

Как видно из табл. 1 у больных с быстро прогрессирующими ЯК и БК (1ая группа) и у больных с медленно прогрессирующими ЯК и БК (2я группа) по окончании лечения наблюдается достоверное снижение процента CD₃ (Т-лф). Но если доля CD₄ после лечения у больных обеих групп снизилась достоверно (p<0,001), то снижение CD₈ в группе с быстро прогрессирующими ЯК и БК

было более значительным, чем в группе с медленно прогрессирующими ЯК и БК[2].

Вообще, количество CD₄ и CD₈ величина очень лабильная, подвержена большим колебаниям даже в физиологических условиях, поэтому большее диагностическое и прогностическое значение имеет соотношение CD₄/CD₈

На разных этапах нормально текущего воспалительного процесса количество CD₄ и CD₈ меняется, но так, что CD₈ не становятся существенно больше, чем CD₄. Но при тяжелом течении воспалительного процесса соотношение CD₄/CD₈ может становиться меньше 1.

Как видно из таблицы 1 до лечения и после него у больных обеих групп CD₄/CD₈ было достаточно высоким, но снижение соотношения этих субпопуляций после лечения в 1ой группе было достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем снижение соотношения во 2ой группе, что дает нам основание считать такой результат благоприятным влиянием иммуномодуляции Ронколейкином на показатели клеточного звена иммунитета. Его напряженность у больных со стимулированным иммунитетом при включении иммуномодуляции снижается быстрее, по-видимому, за счет быстрого падения Т-хелперной активности[3].

Процент активных CD₃ у больных 1ой группы, казалось бы, после лечения значительно снизился, но разница оказалась недостоверной ($p < 0,05$). В группе с медленно прогрессирующими ЯК и БК даже отмечено незначительное повышение уровня активных CD₃.

Повышение количества В-лимфоцитов после лечения у больных обеих групп свидетельствует о нормальном течении воспалительного процесса и нормальной реакции лимфоидной ткани на проводимое лечение[5].

Важным показателем результативности лечения является адгезивная активность нейтрофилов (АН). В наших наблюдениях у больных 1ой группы с исходно стимулированным иммунитетом она достоверно снизилась с $26,93 \pm 0,69$ до $24,47 \pm 0,56$ ($p < 0,01$), в то время, как у больных 2ой группы она оказалась даже выше исходной, но не достоверно ($p < 0,05$).

Индекс нагрузки (ИН) отражает величину сопряженности (связанности компонентов иммунной системы) и специфически показывает напряженность, интенсивность ее работы. Его информативность достаточно высока, он имеет самостоятельную прогностическую значимость, поэтому ее достоверное ($p < 0,001$) и значительное снижение после иммуномодуляции у больных с исходно стимулированным иммунитетом является своеобразной интегральной оценкой эффективности влияния изучаемого лечебного фактора на состояние клеточного звена иммунитета. В группе сравнения снижение ИН после лечения статистически не достоверно ($p > 0,05$)[4,5].

Далее мы проанализировали показатели клеточного звена иммунитета до и после лечения у больных с исходно сниженными его значениями (вторичный иммунодефицит). Результаты этих наблюдений приведены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели клеточного иммунитета у больных с исходно сниженной иммунной реакцией до и после лечения

	Быстро прогрессирующие ЯК и БК (n=15)		p	Медленно прогрессирующие ЯК и БК (n=10)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Ta, %	32,20±1,91	44,12±1,30	<0,001	44,62±1,30	33,38±1,85	<0,001
CD ₃ , %	47,34 ±1,15	71,82 ±1,09	<0,001	54,42±0,97	68,90±1,63	<0,001
CD ₄ , %	37,88±0,77	55,22 ±1,23	<0,001	39,94±0,80	52,94±1,04	<0,001
CD ₈ , %	9,96±0,64	15,52±0,56	<0,001	14,12±0,54	15,92 ±0,86	>0,05
CD ₄ /CD ₈	4,61 ±0,23	3,90±0,19	<0,05	3,11 ±0,14	3,90 ±0,19	<0,001
CD ₁₉ , %	8,44 ±0,28	11,38±0,34	<0,001	10,18 ±0,27	8,22 ±0,48	<0,001
АН, %	22,44 ±0,61	26,18±0,37	<0,001	25,90±0,35	26,74±0,46	>0,05
ИН	2,12 ±0,05	2,81±0,05	<0,001	2,06 ±0,04	2,36±0,04	>0,001

Как видно из табл. 2 включение иммуномодулирующих препаратов («Ронколейкин») оказывает особо благоприятное и эффективное действие на клеточное звено иммунитета именно у этого контингента больных. В 1ой группе после лечения общее содержание Т-лимфоцитов увеличилось в 1,5 раза ($p<0,001$), в то время как во 2ой группе лишь в 1,2 раза ($p<0,001$).

Процент активных форм в основной группе после лечения увеличился в 1,4 раза ($p<0,001$), в то время как в группе сравнения он, наоборот, снизился в 1,4 раза ($p<0,001$).

Доля Тх субпопуляции (CD4) после лечения в 1ой группе возросла в 1,5 раза ($p<0,001$), во 2ой группе в 1,3 раза ($p<0,001$). Доля Тс субпопуляции (CD8) в 1ой группе после лечения увеличилась в 1,5 раза ($p<0,001$), во 2ой группе она

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

осталась неизменной. Их соотношение наряду с увеличением общего количества Т-лимфоцитов и их активных форм обусловили активацию клеточного звена иммунитета, в большей мере выраженную у больных с исходно сниженным иммунитетом, получавших Ронколейкин, чем у больных с аналогичным исходным иммунным фоном группы с медленно прогрессирующими ЯБ и БК. Это подтверждается и увеличением уровня В-лимфоцитов после лечения в 1ой группе ($p<0,001$), в то время как во 2ой группе, наоборот, после лечения отмечено их снижение ($p<0,001$).

Стимуляция исходно сниженного иммунитета под влиянием Ронколейкина подтверждается и достоверно более выраженным ростом адгезивной активности нейтрофилов и индекса нагрузки в 1ой группе больных после лечения.

Таким образом, снижение напряженности клеточного иммунитета у больных с исходно стимулированной иммунной реакцией и активация клеточного иммунитета при исходно сниженной напряженности под влиянием Ронколейкина позволяет нам сделать заключение об иммуномодулирующем действии этих лечебных факторов при ЯК и БК[3].

В оценке иммунитета при острых воспалительных процессах особое значение имеют показатели фагоцитоза. Эта функция противомикробной защиты связана с моноцитами – иммунокомпетентными клетками, являющимися основой всей моноцитарно-фагоцитарной системы организма (ранее она называлась «ретикулоэндотелиальная система»). Как показали наши исследования, у больных 1ой группы после завершения иммуномодуляции происходит достоверное ($p<0,001$) увеличение содержания моноцитов в крови (с $53,02\pm 1,48\%$ до $61,64\pm 1,34\%$, $p<0,001$), что можно расценивать как признак активации фагоцитоза. В 2ой группе этого не отмечено. После лечения процентный уровень моноцитов остался прежним ($59,60\pm 1,58\%$ до лечения, $59,40\pm 1,69\%$ после лечения $p>0,05$).

В таблице 3 представлены показатели гуморального звена иммунитета до и после лечения у больных обеих групп

Таблица 3. Показатели гуморального звена иммунитета до и после лечения у больных группы наблюдения (основная) и сравнения

	Быстро прогрессирующие ЯК и БК (n=30)		p	Медленно прогрессирующие ЯК и БК (n=10)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Ig A, г/л	1,80±0,05	1,65±0,04	<0,05	1,96±0,03	1,48±0,09	<0,001

Ig G, г/л	12,32±0,3 6	12,68±0,2 8	>0,05	10,74±0,0 7	10,78±0,1 0	>0,05
Ig M, г/л	1,39±0,04	1,32±0,04	>0,05	1,57±0,03	1,59±0,04	>0,05
ЦИК, Ед	1,00±0,20	1,76±0,21	<0,05	0,34±0,11	1,98±0,20	<0,00 1
Криоглобулины	0,02±0,02	0,54±0,09	<0,00 1	0,20±0,06	0,20±0,06	>0,05

Как видно из таблицы 3, достоверные изменения после завершения лечения в обеих группах наблюдаются лишь в содержании Ig A. Эта группа антител отражает преимущественно состояние местного, локального иммунитета, и снижение их концентрации, скорее всего, связано с хирургическим удалением органов, пораженных гнойно-воспалительным процессом (матка, придатки), а не с последующим лечением. Достоверных изменений концентраций Ig G и Ig M после лечения у больных обеих групп не отмечено.

Достоверное увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных обеих групп после лечения может быть связано с особенностями патогенеза определенной стадии воспалительного процесса. Дело в том, что ЦИК активируют компоненты плазмы – комплемент и фактор Хагемана. Активация комплемента сопровождается иммунной адгезией через C₃ – рецепторы, активацией нейтрофилов, моноцитов и их фагоцитарной функции. Возможно, увеличение ЦИК после лечения у больных обеих групп, в какой-то мере, отражает усиленное связывание антигенов бактериального и тканевого происхождения. Роль ЦИК на различных этапах воспаления неоднозначна, и мы не можем убедительно прокомментировать факт их повышения после окончания лечения, тем более, что наряду с образованием ЦИК происходит и их элиминация. Данными о балансе этих процессов у наших больных мы не располагаем. Образование иммунных комплексов является показателем включения иммунной реакции, поэтому простое их обнаружение в крови еще не свидетельствует о повреждающем действии ЦИК.

У больных 1ой группы наблюдается достоверное увеличение концентрации криоглобулинов. Этот класс белков также принимает участие во взаимодействии с возбудителями, их опсонизации, нейтрализации, лизисе и усилении фагоцитоза. У больных 2ой группы после лечения никаких сдвигов концентрации криоглобулинов не наблюдалось.

Итак, мы расцениваем влияние иммуномодуляции в комплексном лечении при ЯК и БК как иммуномодулирующее. Глубинные механизмы дифференцированного ответа клеточного звена изучены недостаточно, но, несомненно, в их реализации принимает участие система цитокинов. Одной из важнейших функций этой системы является обеспечение согласованного

действия иммунной, эндокринной и нервной систем. Такая интегрирующая роль этих высокоактивных биологических веществ обуславливает целый комплекс клинических симптомов, наблюдающихся при ЯК и БК – лихорадка, потеря аппетита, болевой синдром, нарушение функций печени, почек, лейкоцитоз, появление острофазных белков.

Как видно из табл. 4, у наших больных концентрации цитокинов в крови до лечения превышали их нормальные значения в десятки раз.

Таблица 4. Показатели концентрации интерлейкинов у больных группы наблюдения (основной) и сравнения до и после лечения

Цитокины (норма)	Быстро прогрессирующие ЯК и БК (n=30)		p	Медленно прогрессирующие ЯК и БК (n=30)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
IL-1 β , пг/мл (0- 5)	790,60 \pm 124,13	420,71 \pm 85,52	<0,01	560,90 \pm 113,36	680,18 \pm 127,38	<0,01
TNF α , пг/мл (0- 5)	80,65 \pm 15,29	40,92 \pm 4,56	<0,01	60,99 \pm 7,51	70,38 \pm 7,92	>0,05
IL-6, пг/мл (0- 5)	10,44 \pm 1,62	46,65 \pm 0,92	<0,01	10,36 \pm 1,50	12,92 \pm 1,20	>0,05

В конце курса лечения уровни цитокинов, естественно, не снижаются до нормальных значений, так как речь идет лишь о клиническом выздоровлении, ликвидации основных болезненных симптомов. На клеточном и молекулярном уровне нормализация гомеостаза, определенно затягивается. Поэтому мы интерпретируем динамику содержания цитокинов (IL-1 β , TNF α и IL-6) в основном с целью объяснить ее возможную связь с реакцией иммунной системы в процессе лечения.

У больных 1ой группы после курса лечения отмечено почти двукратное снижение концентрации IL-1 β . В связи с иммунным статусом это явление можно объяснить тем, что IL-1 β является мощным фактором активации лимфоцитов и, в качестве второго сигнала, фактором активации их T-субпопуляций (после первого сигнала IL-2).

Концентрация основного повреждающего агента TNF α до начала лечения у больных обеих групп была резко повышена (в 12-15 раз). У больных 1ой группы после лечения его концентрация снизилась в 2 раза ($p<0,01$). Это связано с состоянием толерантности макрофагов, выражающейся в

прекращении продукции TNF, которая является следствием повышенного образования простагландина E₂ при увеличении концентрации IL-1. Во второй группе падения концентрации TNF α после лечения не отмечено.

IL-6 – один из «ранних» цитокинов, продуцируемых клетками в ответ на внедрение чужеродного патогена или повреждение тканей. Он индуцирует синтез гепатоцитами белков острой фазы, является эндогенным пирогеном, индуктором цитотоксической активности Т-лимфоцитов и дифференцировки В-лимфоцитов в антителопродуценты. Поэтому снижение его концентрации после лечения у больных 1ой группы в 2 раза мы расцениваем как благоприятный ответ на включение иммуномодулирующих препаратов, тем более, что в группе сравнения концентрация IL-6 после лечения осталась на прежнем уровне.

Вывод

Быстро прогрессирующие ЯК и БК – это форма заболеваний, которая относится к, так называемому, первому пику развития ЯК и БК, которая проявляется в возрасте с 14 до 40 лет. При этой форме происходит выраженная активация иммунной системы, причем как клеточного, так и гуморального иммунитета, а также усиленная продукция цитокинов. Нормализация и снижение показателей происходит медленно и в большинстве случаев не доходит до нормальных значений показателей иммунитета.

Медленно прогрессирующие ЯК и БК проявляются, в основном, в более старшем возрасте (старше 60 лет). В отличие от быстро прогрессирующих форм, эта форма заболеваний отличается медленным течением и большей продолжительностью жизни. Иммунная система при медленно прогрессирующих ЯК и БК реагирует спокойно, медленно, характерно отсутствие цитокинового шторма. Это обуславливает скудную и менее выраженную клиническую картину.

Таким образом, включение иммуномодуляции в комплекс лечения при язвенном колите и болезни Крона, на наш взгляд, модулирует рациональный с биологических позиций вектор изменений в цитокиновых реакциях при воспалительном процессе. Снижение концентрации IL-1β под воздействием иммуномодулирующих препаратов нормализует иммунитет при его снижении, воздействуя на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, усиливает адгезию нейтрофилов, фагоцитоз. Целесообразно применение «мягкой» иммунотерапии особенно в период ремиссии или в период гнойно-септических осложнений. Кроме того, иммунотерапия должна сочетаться с применением базовых препаратов. Побочных эффектов и различных аллергических реакций не наблюдается, следовательно, противопоказаний не выявлено.

Библиографический список

1. Власов А.П., Анаскин С.Г., Григорьева Т.И., Катков С.В., Власова В.П., Тингаев С.В. Мембранодестабилизирующие явления в прогрессировании острого панкреатита и их коррекция [Электронный ресурс] // Медицинский альманах. – 2012. - №1 (20). – С.62-65. -URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/membranodestabiliziruyuschie-yavleniya-v-progressirovanii-ostrogo-pankreatita-i-ih-korreksiya>
2. Стяжкина С.Н., Канбекова О.Г., Лёзина А.С. Сравнительная характеристика заболеваемости болезнью Крона в колопроктологическом и гастроэнтерологическом отделениях БУЗ ур "1 РКБ МЗ ур" за 2017 год [Электронный ресурс] // Вопросы науки и образования. – 2018. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnaya-harakteristika-zabolevaemosti-boleznyu-krona-v-koloproktologicheskom-i-gastroenterologicheskom-otdeleniyah-buz-ur-1-rkb>
3. Сафаргалиева Л. Х., Ягфарова Р. Р., Шарипова Р. Р., Амиров Н. Б. Диагностика синдрома раздраженного кишечника (клинический случай) [Электронный ресурс] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т.10, вып.4. – С.113-120. -URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika-klinicheskiy-sluchay>
4. Стяжкина С.Н., Канбекова О.Г., Лёзина А.С. Характеристика заболеваемости язвенным колитом и болезнью Крона в 2017 году в БУЗ ур "1 РКБ МЗ ур" [Электронный ресурс] // Вопросы науки и образования. – 2018. -URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-zabolevaemosti-yazvennym-kolitom-i-boleznyu-krona-v-2017-godu-v-buz-ur-1-rkb-mz-ur>
5. Неганова О.А., Стяжкина С.Н., Николаева В.Н., Мурадова Д.М. Язвенный колит и болезнь Крона: ретроспективная оценка заболеваемости за 2016-2018 годы [Электронный ресурс] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. - №6. С.40-43. -URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/yazvennyy-kolit-i-bolezn-krona-retrospektivnaya-otsenka-zabolevaemosti-za-2016-2018-gody>

Оригинальность 88%