

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Бойко Тетяна Йосипівна

**АНТИГЕНИ СИСТЕМИ HLA
ТА КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ**

14.01.02 - Внутрішні хвороби

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя - 1996

616. 11. 9
316. 6

46 36. 155

Дисертація є рукописом

ЛНБ України ім.В.Стефаника
захва
00757065 (U)
тського
роентерологі.

Робота виконана у відділенні науково-дослідного інституту га

Науковий керівник:

старший науковий співробітник,
кандидат медичних наук **Берега Нінель Михайлівна**

Науковий консультант:

доктор медичних наук **Шамшонкова Тамара Петрівна**

Офіційні опоненти:

1. Доктор медичних наук, професор **Решетілов Юрій Іванович**
2. Доктор медичних наук, професор **Гриценко Іван Іванович**

Провідна установа - Харківський НДІ терапії АМН України.

Захист відбудеться 26 грудня 1996 р.

о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.01.01 при Запорізькому державному медичному університеті, за адресою: 330035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Запорізького державного медичного університету, за адресою: 330035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.

Автореферат розісланий "21." листопада 1996 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради доктор мед. наук, професор

Волошин М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Неспецифічний виразковий коліт (НВК) є одним з найтяжкіших гастроентерологічних захворювань, які зустрічаються у осіб молодого, працездатного віку. Захворюваність НВК у розвинутих країнах в останні роки має тенденцію до зростання та становить в середньому 10 випадків на 100000 населення, що обумовлює підвищений інтерес до цієї патології (Федоров В.Д., 1982; Балтайтіс Ю.В. та співавт., 1986; Mayberey F., 1985; Vucelic P., 1988; Marks S., 1993). Захворювання погано піддається лікуванню, відрізняється різноманітністю клінічного перебігу, схильністю до частих рецидивів та тяжких ускладнень, високими показниками тимчасової втрати працездатності, інвалідизації (Левітан М.Х. та співавт., 1980; Балтайтіс Ю.В., 1986; Златкіна А.Р., 1994; Григор'єва Г.О., 1994; Margolin M.L., 1986; Dirks E., 1989; Shanachan F., 1994). Етіологія захворювання залишається невідомою, багато питань патогенезу вивчено недостатньо.

На протязі двох останніх десятиріч у вітчизняній та іноземній літературі широко обговорюється питання про роль імунних порушень при НВК (Чернушенко С.Ф., Когосова Л.С., 1985; Логінов А.С., 1986; Кіркін Б.В., 1986; Бурмістрова А.Л., 1988; Ларченко Н.Т. та співавт., 1990; Передерій В.Г. та співавт., 1989; Кірман І.Е., 1990; Selby W.S., 1983; Jewel D.P., 1987, 1989; Soppі E., 1988; Gebers G., 1990; Jayanthi V., 1991). Але до цього часу залишається невирішеним, чи є імунні порушення первинними, чи вони вторинні та розвиваються як результат хронічного запального процесу. Дослідження останніх років показали, що імунологічна реактивність організму, а також схильність або резистентність до захворювань генетично детерміновані головним комплексом гістосумісності людини (ГКГ) (Зарецька Ю.М., 1983; Алексеев Л.П. та співавт., 1985, 1988, 1994;

ЛНБ ім. Г.С. Сковороди
АН Украни

Драннік Г.Н., 1990; Lechler R., 1994). Неоднозначність даних про місце антигенів системи HLA у патогенезі НВК, їх взаємозв'язок з імунними порушеннями, відсутність подібних робіт в Україні визначили мету та завдання дослідження.

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження було удосконалення методів діагностики та лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт шляхом вивчення розподілу антигенів системи HLA та визначення їх ролі у патогенезі захворювання.

Згідно з поставленою метою були сформульовані такі завдання:

1. Провести типування хворих на НВК за антигенами системи HLA.

2. Вивчити особливості розподілу HLA-антигенів у хворих на НВК в залежності від тяжкості перебігу захворювання, протяжності патологічного процесу в товстій кишці, наявності ускладнень, ступеня кишкового дизбактеріозу, наявності сумісних гастроентерологічних захворювань.

3. Дослідити показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на НВК та проаналізувати характер взаємин між HLA-маркерами схильності до захворювання та особливостями імунного статусу.

4. Вивчити взаємозв'язок між ступенем дизбактеріозу товстої кишки та особливостями імунного статусу у хворих на НВК.

5. Оцінити ефективність різних варіантів лікування хворих на НВК з урахуванням HLA-фенотипу та важкості клінічного перебігу захворювання.

Наукова новизна роботи.

Вперше: вивчено генетичні маркери схильності та стійкості до НВК в українській популяції; встановлено взаємозв'язок між HLA-

фенотипом та клінічними особливостями НВК (тяжкістю перебігу, протяжністю ураження товстої кишки, наявністю ускладнень, ступенем кишкового дизбактеріозу), а також наявністю сумісних гастроентерологічних захворювань; виявлено залежність особливостей імунного статусу від визначених HLA-маркерів схильності до НВК у фенотипі хворих, що дозволяє припустити, через які механізми реалізується асоційована з цими маркерами генетична схильність до захворювання; запропоновано диференційований підхід до лікування хворих на НВК з урахуванням HLA-фенотипу.

Практична значущість роботи. Проведене додаткове наукове дослідження з проблеми “HLA та хвороби” поглибило уявлення про біологічну роль системи HLA. Визначені генетичні маркери схильності до НВК в українській популяції можуть бути використані як додаткові критерії прогнозування виникнення, ранньої діагностики цього захворювання, тяжкості перебігу його, розвитку ускладнень. Вивчення імунно-генетичних особливостей НВК дозволило обґрунтувати диференційоване лікування різних клінічних варіантів захворювання з урахуванням HLA-належності. Реалізація фундаментальних досліджень системи HLA у хворих на НВК дає можливість на принципово новому рівні здійснювати профілактику, діагностику та лікування захворювання, що дозволить знизити захворюваність, тимчасову непрацездатність та інвалідність.

Впровадження результатів дослідження в практику. Прогнозування можливості виникнення, тяжкості перебігу НВК та вибір методу лікування з урахуванням HLA-фенотипу впроваджено у відділенні захворювань кишок УкрНДІ гастроентерології та гастроентерологічних і терапевтичних відділеннях 6-ї, 10-ї, 16-ї лікарень м.Дніпропетровська. Матеріали роботи використані в лекції для лікарів, які проходять післядипломне удосконалення по гастроентерології у Дніпропетровській державній медичній академії.

Основні положення, які виносяться на захист.

1. Отримані дані про асоціації з антигенами системи HLA дозволяють віднести НБК до захворювань із спадковою схильністю, формування якої обумовлено взаємодією низки генетичних та середовищних факторів.

2. Тяжкість клінічного перебігу НБК корелює з особливостями імунного статусу, а закономірності імунної відповіді асоційовані з антигенами системи HLA.

3. Результати імуногенетичного обстеження можуть бути використані в клінічній практиці у вигляді інформаційних прогностичних критеріїв, що дозволить передбачити можливість розвитку як самого захворювання НБК, так і тих або інших ускладнень, а також обґрунтовувати вибір адекватного лікування.

Апробація роботи. Матеріали дисертації доповідалися на науково-практичній конференції “Новое в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения”, м. Харків, 1994; конференції “Актуальные вопросы гастроэнтерологии и сочетанной патологии в геронтологии”, м. Москва, 1995; конференції “Новое в гастроэнтерологии”, м. Москва, 1995; міжнародному семінарі “Актуальні проблеми гастроентерології та ендоскопії”, м. Львів, 1995; Першому Українському конгресі гастроентерологів, м. Дніпропетровськ, 1995; 4 Європейському тижні гастроентерологів, м. Берлін, 1995; Фальксимпозіумі “Основы и принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника”, м. Санкт-Петербург, 1996; 5 Європейському тижні гастроентерологів, м. Париж, 1996; засіданні вченої ради Українського НДІ гастроентерології.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 друкованих робіт.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація викладена на 164 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 33 таблицями,

13 малюнками, прикладами історій хвороби. Робота складається із вступу, 5 глав, заключення та висновків. Бібліографічний покажчик містить 241 джерело літератури, в тому числі 120 - іноземних авторів.

Декларація конкретного особистого внеску дисертанта у розробку наукових результатів, що виносяться на захист.

В процесі виконання роботи пошукачем особисто проведено клінічне спостереження за всіма хворими на НВК, які знаходились на обстеженні та лікуванні у відділенні захворювань кишок УкрНДІ гастроентерології, аналіз результатів якого покладений в основу даної роботи. Самостійно виконано тканинне типування хворих за антигенами системи HLA, проведений аналіз та статистична обробка отриманих результатів, на основі чого було підготовлено до друку 15 наукових робіт та дисертація - до захисту.

Зміст роботи

1. Матеріал та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилось 107 хворих на неспецифічний виразковий коліт (60 чоловіків та 47 жінок) віком від 18 до 65 років. Найчастіше, у 81,5% випадків хвороба зустрічалася в осіб працездатного віку - від 21 до 60 років.

У всіх пацієнтів захворювання мало хронічну рецидивуючу форму, у 83,3% випадків перебіг його продовжувався понад 1 рік.

Контрольну групу за різними методиками складали від 30 до 282 здорових осіб (донорів крові) віком від 18 до 50 років.

Діагноз НВК встановлювали на основі клініко-анамнестичних даних, верифікація проводилася за допомогою ендоскопічного дослідження.

За ступенем тяжкості клінічного перебігу захворювання пацієнти розподілилися таким чином: з легким перебігом - 3,7%,

середньої тяжкості - 63,6%, тяжким - 32,7%, до того ж серед чоловіків тяжкий перебіг НВК зустрічався втричі частіше, ніж серед жінок.

Основними скаргами хворих були наявність крові та слизу в калі (100%), проноси (96,3%), метеоризм (98,1%), тенезми та хибні позиви (60,7%), біль у животі (90,7%). Частота скарг знаходилася в прямій залежності від тяжкості клінічного перебігу захворювання. У хворих з тяжким перебігом НВК у 40,0% випадків відмічалася підвищення температури тіла та в 60,0% зниження маси його.

При пальпації живота найчастіше виявлявся біль у лівій половині (72,9%), рідше - у нижній частині (59,8%) та інших ділянках - при наявності сумісної гастроентерологічної патології.

У загальному аналізі крові у 29,0% хворих спостерігалася анемія, у 24,2% - лейкоцитоз та у 65,4% - збільшення ШЗЕ, причому ступінь та частота цих змін були прямо пропорціональні тяжкості клінічного перебігу захворювання.

Дослідження мікрофлори вмісту товстої кишки встановило наявність дизбактеріозу I ступеня - у 23,5% випадків, II ступеня - у 38,3% та III ступеня - у 33,6% випадків, при цьому порушення кишкового мікробіоценозу III ступеня спостерігалася у 54,3% хворих з тяжким перебігом НВК.

За протяжністю патологічного процесу в товстій кишці у 58,8% хворих було виявлено проктит та проктосигмоїдит, лівостороннє ураження (лівої половини поперечно-обводової та низхідної кишок) - у 26,2% та у 15,0% хворих в патологічний процес було втягнуто всю товсту кишку.

Із ускладнень, які спостерігалися у хворих, псевдополіпоз був у 27,1%, стріктура товстої кишки - у 3,7% та рак - у 2,8% випадків.

У частини хворих клінічна картина НВК доповнювалася проявами сумісних гастроентерологічних захворювань: хронічного гастриту (26,1%), виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (7,5%),

хронічного холециститу (48,5%), хронічного гепатиту (10,3%), жовчнокам'яної хвороби (6,5%), що вказує на тісні анатомічні та фізіологічні зв'язки кишечника з іншими органами травлення.

Ідентифікацію антигенів системи HLA проводили у стандартному мікролімфоцитотоксичному тесті за Терасакі (1978) з використанням панелі гістотипуючих сироваток Санкт-Петербурзького НДІ гематології та переливання крові, які дозволяли виявити 13 антигенів локусу HLA-A, 22 антигена локусу HLA-B та 4 антигена локусу HLA-C.

Генетичний аналіз результатів HLA-типуювання включав вивчення частоти антигенів, нерівноважного зчеплення генів двох локусів, частоти гаплотипів. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами популяційного аналізу лейкоцитарних антигенів згідно з рекомендаціями Л.А.Певницького (1988). Силу асоціації HLA-антигену з захворюванням оцінювали шляхом визначення величини відносного ризику - RR (relative risk), яка вказує, у скільки разів частіше або рідше хвороба виникає в осіб, які мають визначений антиген HLA, в порівнянні з тими, у кого він відсутній.

Вибір імунологічних показників визначався переважно практичним напрямом роботи та включав тести, які характеризують стан клітинної та гуморальної ланок імунітету, неспецифічної резистентності організму. Оцінювались абсолютна та відносна кількість у крові Т- та В-лімфоцитів, регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD4-РУК та E45-РУК), вміст імуноглобулінів класів А, М, G, рівень ЦІК та фагоцитарна активність поліморфноядерних нейтрофілів за допомогою тесту відновлення нітросинього тетразолія. Всі кількісні показники оброблено методами варіаційної статистики з використанням спеціального пакету прикладних програм на ІВМ.

Результати досліджень та їх обговорення.

Результати розподілу HLA-антигенів у хворих на НБК в порівнянні з контрольною групою свідчили про підвищений ризик цього захворювання при наявності антигенів HLA A10, HLA B5, HLA B51, HLA Cw5 (табл.1).

Таблиця 1

Відносний ризик захворювання на НБК та етіологічна фракція антигенів HLA, які найчастіше зустрічаються

Антиген HLA	Контроль А (n=282)	Хворі А (n=107)	RR	χ^2	p	EF (PF)
A10	0,22	0,32	1,69	3,79	0,05	0,130
B5	0,11	0,40	5,39	41,04	0,00001	0,327
B51	0,03	0,25	11,3	44,8	0,00001	0,230
Cw5	0	0,05	30,3	9,90	0,002	0,045

Не було визначено антигенів, цілком притаманних будь-якому клінічному прояву НБК, але разом з тим HLA-антигени все ж мали значення у клінічному поліморфізмі захворювання. Так, для середньої тяжкості перебігу хвороби було характерно збільшення загальних для НБК антигенів HLA: A10, B5, B51 та Cw5, при цьому найвищі показники відносного ризику та етіологічної фракції (EF) було виявлено для антигену HLA B51; негативний асоціативний зв'язок, який свідчив про "захисну" роль цього антигену, був визначений з антигеном HLA Cw4. Тяжкий перебіг НБК позитивно асоціювався з антигенами HLA B5 та HLA B40, про що свідчили показники RR та EF.

Розподіл хворих на групи в залежності від протяжності патологічного процесу в товстій кишці дозволив визначити такі закономірності: мінімальне ураження позитивно асоціювалось з антигенами HLA B5, B51, Cw5, негативно - з антигенами HLA B15 та

Cw4; для субтотального ураження, окрім зазначених вище антигенів, визначено позитивну асоціацію з HLA B27 та негативну - з HLA B18; тотальне пошкодження товстої кишки було пов'язане з наявністю в фенотипі хворих антигену HLA B5, що прямо корелювало з тяжким перебігом захворювання.

Проведений аналіз дозволив також визначити маркери схильності та стійкості до розвитку псевдополіпозу у хворих на НБК. Окрім загальних для хвороби маркерів, антигенів HLA B5 та B51, позитивний асоціативний зв'язок з псевдополіпозом було виявлено для антигену HLA B7, що дає можливість розглядати його як відносно специфічний антиген, який обумовлює схильність до псевдополіпозу. Тенденцію до позитивного асоціативного зв'язку з псевдополіпозом визначено також для антигену HLA A10. Негативна асоціація з наявністю псевдополіпозу у хворих на НБК спостерігалась для антигенів HLA A11, B8, також була знижена частота антигену HLA B12.

Розвиток анемії у обстежених хворих також мав генетичну обумовленість та асоціювався з антигенами HLA B5 та HLA B51, а також тяжким перебігом захворювання. Антиген HLA A9 був негативно зв'язаний з анемією у хворих на НБК, що дозволяє вважати його прогностично сприятливим фактором щодо перебігу захворювання. Мабуть, механізми гемопоезу, як і компенсаційні реакції, у хворих на НБК також знаходяться під контролем ГКГ.

Як виявилось, кишковий дизбактеріоз у хворих на НБК мав як позитивні, загальні для захворювання асоціативні зв'язки з антигенами головного комплексу гістосумісності - HLA B5, HLA B51 та HLA Cw5, так і негативні - з антигенами HLA B8 та HLA B12.

Антигени системи HLA також були залучені до розвитку поєднаної патології шлунково-кишкового тракту у хворих на НБК: хронічний гепатит був позитивно асоційований з антигенами HLA

B5 та HLA B7, при хронічному гастриті - збільшена частота антигену HLA B18, ризик захворювання на хронічний холецистит був позитивно пов'язаний з антигенами HLA B35 та Cw4, негативно - з HLA B8.

Склалось переконання, що гени HLA асоційовані як зі схильністю до певного характеру перебігу захворювання, так і з особливостями ураження тих або інших органів та систем. Приведені дані доводять існування гетерогенності НВК, оскільки знайдені чіткі взаємозв'язки між HLA-фенотипом та варіантами клінічного перебігу захворювання.

При аналізі гаплотипічних асоціацій генів HLA з НВК було визначено найзначніші для даної патології сполучення антигенів локусів А та В: HLA-A1B5, -A2B5, -A3B5, -A10B5, -A2B51, -A10B51, до яких входять переважно основні антигени збільшеного ризику для НВК - HLA B5 та HLA B51, що говорить про конкретний зв'язок цих антигенів зі схильністю особи до НВК. Відмінність визначених для НВК HLA-гаплотипів від розподілення останніх в контрольній групі свідчить про те, що при НВК утворюються "нові" домінуючі за частотою генні асоціації, обумовлені диспропорцією у показниках нерівноважного зчеплення генів.

Вивчення показників імунного статусу у хворих на НВК показало, що захворювання проходило на фоні Т-лімфопенії, інверсії регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів (головним чином за рахунок зниженої кількості Т-лімфоцитів-хелперів), активації гуморального імунітету та фагоцитарної активності нейтрофілів. Характер та ступінь імунних порушень знаходились в залежності від тяжкості патологічного процесу. У хворих з тяжким перебігом захворювання підвищувався ступінь активації гуморального імунітету та фагоцитозу разом з порушенням регуляторних механізмів Т-клітинного імунітету.

Поглиблений аналіз імунних параметрів у кожному конкретному випадку у хворих на НВК показав, що зміни в цій системі мали різнонаправлений характер.

Одним з найважливіших та найперспективніших напрямків проблеми "HLA та хвороби" є встановлення механізмів, які лежать у основі асоціацій між системою HLA та схильністю до захворювань. Виходячи з концепції про залежність функціональної активності клітин та систем організму від їх антигенної структури та припущення про те, що в патогенезі цілої низки захворювань, які супроводжуються порушеннями імунної відповіді, може страждати саме ця функція HLA-системи, ми вирішили дослідити зв'язок між рівнем імунної відповіді та HLA-фенотипом у хворих на НВК. Підставою було також те, що отримані нами різнонаправлені значення основних показників імунного статусу не можна було пояснити тільки впливом екзогенних факторів. Ми припустили, що вони пов'язані з генетичною здатністю організму до їх продукції. В зв'язку з цим було проаналізовано особливості розподілу генетичних маркерів НВК - антигенів HLA B5 та HLA B51 у хворих з різним рівнем активності тих імунологічних параметрів, які найбільше змінювались у обстежених хворих.

Встановлено, що антигени HLA B5 та HLA B51 детермінували інтенсивність та спрямованість імунних порушень, а також опосередковано тяжкість патологічного процесу. Так, антиген HLA B5 частіше - у $(59,4 \pm 8,68)\%$ випадків, виявлявся у хворих з тяжким перебігом НВК, переважно - у $(75,0 \pm 15,3)\%$, на фоні високого вмісту В-лімфоцитів та Т-лімфопенії - у $(70,0 \pm 14,5)\%$, як правило, за рахунок зниження Т-лімфоцитів-хелперів (у $85,7\%$ випадків). У хворих з легким та середнім перебігом НВК антиген HLA B5 виявлявся вірогідно ($p < 0,02$) рідше - у $(30,2 \pm 5,78)\%$ випадків, у половини обстежених $(54,5 \pm 15,0)\%$ у сполученні з високим вмістом

В-лімфоцитів в крові, але на фоні нормальної кількості Т-лімфоцитів-хелперів, тобто на фоні збереженої регуляції В-клітин з боку Т-хелперної субпопуляції лімфоцитів. Можна припустити, що у хворих на НВК антиген HLA B5 відповідає за високу реактивність В-лімфоцитів, яка разом з різким зниженням регуляторної функції Т-лімфоцитів обумовлює тяжкість клінічних проявів захворювання.

Антиген HLA B51 частіше виявлявся у хворих з легким та середньої тяжкості перебігом НВК ($34,9 \pm 6,0$ %), переважно на фоні або нормального вмісту В-лімфоцитів та Т-лімфоцитів-хелперів ($30,0 \pm 8,37$ %), або на фоні зниженого рівня В-лімфоцитів та Т-хелперів ($45,5 \pm 10,6$ %). Мабуть, з наявністю антигену HLA B51 у хворих на НВК пов'язана нормальна або знижена, особливо на фоні порушеної регуляції з боку Т-лімфоцитів-хелперів, реактивність В-лімфоцитів та опосередковано легкий та середній ступені тяжкості перебігу хвороби.

Виявлено взаємозв'язок між ступенем дизбактеріозу товстої кишки, тяжкістю перебігу захворювання і кількістю В-лімфоцитів у периферійній крові, з одного боку, та генетичними маркерами НВК - антигенами HLA B5 та HLA B51 - з другого, що дозволяє нам вважати, що у розвитку імунного дисбалансу у хворих на НВК бере участь дизбіотична інтоксикація, яка також може бути детермінована антигенами головного комплексу гістосумісності.

З клінічної точки зору цікавою і важливою є можливість використання отриманих результатів імуногенетичного дослідження для прогнозування ефективності різних варіантів лікування НВК.

Проведена оцінка клініко-імунологічної ефективності лікувальних комплексів: а) з використанням нового препарату "ербісол", який має імуномодулюючі властивості; б) з використанням кортикостероїдів (КС). Базова терапія включала салазопрепарати (сульфасалазин або салофальк), ферменти (фестал або солізім),

при необхідності - внутрішньовенні капельні інфузії гемодезу та препаратів крові, при токсико-септичному варіанті перебігу захворювання - протибактеріальні засоби.

Ербісол, гідролізат клітинних мембран ембріональної тканини великої рогатої худоби, вводили внутрішньом'язово щоденно по 2,0 мл на протязі 21 дня. Спостерігалось 23 хворих, з них 18 - з середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання та 5 - з тяжким перебігом.

Відсутність ефекту від застосування лікувального комплексу з використанням ербісолу або недостатня позитивна клінічна симптоматика були підставою для призначення хворим кортикостероїдних гормонів: при середньому ступені тяжкості перебігу захворювання - гідрокортизону в мікроклізмах 125 мг на добу, при тяжкому - преднізолону 20-40 мг на добу на протязі 28-30 днів. Під наглядом знаходилось 44 хворих, з них 20 - з середньою тяжкістю та 24 - з тяжким перебігом НВК.

Проведені клініко-імунологічні порівняння показали, що ефективність лікування чітко залежала від тяжкості патологічного процесу та корелювала з динамікою основних імунологічних показників.

Перший лікувальний комплекс був ефективним при середньому ступені тяжкості перебігу захворювання, про що говорив добрий лікувальний ефект у 44,4 % випадків та задовільний - у 55,6 % випадків. При тяжкому перебігу захворювання призначення базової терапії з доданням ербісолу виявилось незадовільним у більшості випадків (60,0 %), отже її використання не можна вважати доцільним. Терапія з КС виявила добрий клінічний ефект у 60,0 % хворих із середньо-тяжким перебігом захворювання та у 45,8 % - із тяжким, задовільний - у 40,9 % хворих і тільки у 6,8 % пацієнтів не було отримано бажаного результату, тому хворим було рекомендовано оперативне лікування. Результати лікування у двох групах хворих

на НВК, що порівнювалися, показано в табл. 2.

Таблиця 2

Ефективність терапії з використанням ербісолу та КС у хворих на НВК

Ефективність	Група хворих					
	I (ербісол)			I (ербісол)		
	сер.тяж. n=18	тяж. n=5	усього n=23	сер.тяж. n=20	тяж. n=24	усього n=44
Добра	8 44,4%	0 0%	8 34,8%	12 60,0%	11 45,8%	23 52,3%
Задовільна	10 55,6%	2 40,0%	12 52,2%	8 40,0%	10 41,6%	18 40,9%
Незадовільна	0 0%	3 60,0%	3 13,0%	0 0%	3 12,5%	3 6,8%

Незважаючи на те, що КС є високоефективним лікувальним засобом при НВК, використання їх обмежено через велику кількість побічних явищ, тому відбір хворих для гормонотерапії повинен бути суворо диференційованим.

Припустивши, що чутливість до різних видів лікування може бути генетично детермінована головним комплексом гістосумісності, ми вивчили розподілення HLA-антигенів у двох порівнюваних групах хворих. Виявилось, що у хворих другої групи, що отримували КС, була вірогідно збільшена частота антигену HLA B5 (RR=6,1; $\chi^2 = 27,9$; $p < 0,0001$). Отримані дані свідчать про те, що антиген HLA B5 є не тільки прогностичним маркером тяжкого перебігу НВК, він також вказує на необхідність включення в терапію КС навіть у хворих з середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання.

Таким чином, результати виконаного дослідження свідчать про наявність спадкоємної схильності до НБК, підтверджують його мультифакторну природу, дозволяють оцінити внесок генетичної гетерогенності в клінічний поліморфізм захворювання. Встановлена різниця в силі асоціацій різних форм НБК з генетичними маркерами системи HLA дає змогу судити про індивідуальну схильність до більш або менш тяжкого перебігу захворювання, прогнозувати появу ускладнень, поєднаних хвороб, отже шукати підходи до первинної профілактики та адекватної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Захворюваність на неспецифічний виразковий коліт серед мешканців України зв'язана з наявністю в фенотипі HLA-антигенів I класу: HLA A10, B5, B51, Cw5. Найбільший ризик захворювання пов'язаний з антигенами HLA B5 та HLA B51.

2. Значний внесок в реалізацію схильності до НБК роблять HLA-гаплотипи: A1B5, A2B5, A3B5, A10B5, A2B51, A3B51, A10B51.

3. Клінічний поліморфізм НБК, а саме тяжкість клінічного перебігу, протяжність патологічного процесу в товстій кишці, ступінь дизбактеріозу, розвиток ускладнень та поєднаних гастроентерологічних захворювань детермінований визначеними антигенами головного комплексу гістосумісності.

4. Вивчення показників імунного статусу у хворих на НБК показало, що захворювання проходило на фоні Т-лімфопенії, інверсії регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів (головним чином за рахунок зниженої кількості Т-лімфоцитів-хелперів), активації гуморального імунітету та фагоцитарної активності нейтрофілів. Характер та ступінь імунних порушень знаходились в залежності від тяжкості патологічного процесу.

5. Виявлений взаємозв'язок між тяжкістю клінічного перебігу

захворювання, спрямованістю імунних порушень, ступенем дизбактеріозу та генетичними HLA-маркерами HBK - антигенами HLA B5 та HLA B51 - свідчить про те, що в патогенезі захворювання важливу роль грає імунна дезадаптація, обумовлена дизбіотичною інтоксикацією, на фоні спадкоємної схильності.

6. Присутність в фенотипі хворих на HBK антигену HLA B5 дозволяє прогнозувати тяжкий клінічний перебіг захворювання, а також є підставою для введення в терапію кортикостероїдних гормонів. Відсутність у фенотипі антигену HLA B5 дозволяє користуватися традиційними схемами лікування з використанням нового імуномодулюючого препарату "ербісол".

Практичні рекомендації

1. Для ранньої діагностики та прогнозування варіанту перебігу HBK пропонується використовувати в клінічній практиці визначення HLA-фенотипу хворих.

2. Для підвищення рівня ефективності профілактичної спрямованості в гастроентерології, поліпшення діагностики та лікування хворих на HBK доцільно використовувати такі отримані дані:

- наявність в фенотипі хворих антигенів HLA A10, -B5, -B51, -Cw5 та гаплотипів HLA-A1B5, -A2B5, -A3B5, -A10B5, -A2B51, -A3B51, -A10B51 підвищують ризик захворювання на неспецифічний виразковий коліт;

- антигени HLA-A10, -B5, -B51, -Cw5 позитивно асоційовані з середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання, антигени HLA B5 та -B40 є прогностичними маркерами тяжкого перебігу захворювання;

- протяжність патологічного процесу в товстій кишці має залежність від HLA-фенотипу: мінімальне ураження позитивно асоційоване з HLA B5, -B51, -Cw5, негативно - з HLA B15 та -Cw4;

субтотальне пошкодження, окрім вказаних вище антигенів, позитивно асоційоване з HLA B27, негативно - з HLA B18; при тотальному ураженні товстої кишки підвищена частота антигену HLA B5;

- підвищений ризик розвитку псевдополіпозу у хворих на НБК пов'язаний з антигенами HLA B5, -B51, -B7; антигени HLA A11, -B8 та -B12 негативно зв'язані з псевдополіпозом, що свідчить про їх протективну роль при цьому ускладненні;

- розвиток анемії у хворих на НБК позитивно пов'язаний з антигенами HLA B5 та -B51, негативно - з антигеном HLA A9;

- наявність антигену HLA B18 підвищує ризик виникнення хронічного гастриту, HLA B7 - хронічного гепатиту, HLA B35 та HLA Cw4 - хронічного холециститу; антиген HLA B8 зв'язаний з хронічним холециститом негативно, що свідчить про його захисну роль;

3. Для лікування НБК з середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання слід використовувати імуномодулятор "ербісол", при наявності в фенотипі хворих антигену HLA B5 в терапію включати кортикостероїдні гормони.

4. Використання методики типування хворих за антигенами системи HLA цілком можливе в імунологічних лабораторіях клінічних лікарень та на станціях переливання крові.

Список наукових робіт за темою дисертації

1. Бактериологическая и иммунологическая эффективность биоспорина при неспецифическом язвенном колите // Микробиологический журнал.- 1993.- 55, №3.- С. 63-67 (Співавт.: В.И.Чернякова, Н.М.Береза, С.И.Селезнева, В.Я.Чаплинский, В.Е.Кудрявцева, Н.М.Мосалова, З.И.Шевцова, Л.В.Тропко).

2. Генетические маркеры неспецифического язвенного колита // Актуальные вопросы внутренней медицины, медицинской

етики и образования: (Материалы симпоз.).- К., 1994.- С. 145 (Співавт.: Н.М.Береза).

3. Неспецифический язвенный колит и антигены системы HLA / /Актуальні питання клінічної медицини: (Тези доп. наук. конф.).- Полтава, 1994.- С. 41-42 (Співавт.: Н.М.Береза, С.И.Селезнева, Н.М.Мосалова).

4. Эрбисол в лечении больных неспецифическим язвенным колитом // Новое в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения: (Тез. докл. науч.- практ. конф.). - Харьков, 1994.- С.113 (Співавт.: Н.М.Береза, С.И.Селезнева, Н.М.Мосалова).

5. Распределение антигенов гистосовместимости у больных неспецифическим язвенным колитом //Новое в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения: (Тез. докл. науч.-практ. конф.). - Харьков, 1994.- С.113 - 114.

6. Взаємозв'язок деяких показників гуморального імунітету та HLA-антигенів у хворих на неспецифічний виразковий коліт // Актуальні проблеми гастроентерології та ендоскопії: (Тези доп. міжнародн. семінару).- Львів, 1995.- С. 79-80. (Співавт.: Н.М.Береза, Т.П.Шамшонкова).

7. Генетические маркеры неспецифического язвенного колита //Новое в гастроэнтерологии: (Тез. докл. конф.).- М.: 1995.Т.І.- С.37. (Співавт.: Н.М.Береза, Л.И.Рудина).

8. Гериатрические аспекты хронического язвенного колита // Новое в гастроэнтерологии: (Тез. докл. конф.).- М., 1995.- Т. II.- С. 145-146. (Співавт.: Н.М.Береза, Н.М.Мосалова).

9. Стан імунітету та мікробіоценозу кишечника у хворих на неспецифічний виразковий коліт, ускладнений поліпозом та псевдополіпозом // Тези доп. I Українського конгресу гастроентерол.- Дніпропетровськ, 1995.- С. 83-84. (Співавт.: Н.М.Береза, Т.П.Шамшонкова, Н.М.Вчорашня, В.І.Чернякова, Л.В.Тропко,

Н.М.Мосалова, С.И.Селезньова).

10. Ulcerative Colitis and Genetic Markers // 4th United European Gastroenterol. Week.- Gut.- 1995.- Vol. 37, №2.- P. A247. (N.M.Beryoza, T.P.Shamshonkova, N.N.Vcherashnyaya).

11. К патогенезу неспецифического язвенного колита // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Прилож. №1: (Материалы 1-й Российской гастроэнтерол. недели).С.-Петербург, 1995.- Т.5, №3.- С. 30.(Спивавт.: Н.М.Береза).

12. Особенности иммунного статуса и антигены системы HLA при неспецифическом язвенном колите // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Прилож. №1: (Материалы 1-й Российской гастроэнтерол. недели).- С.-Петербург, 1995.-С. 36.

13. Тактика лечения язвенного колита с учетом HLA-фенотипа // Тез. докл. Международного Фальк-симпозиума "Основы и принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника".- С.-Петербург, 1996.- С. 35. (Соавт.: Н.М.Береза, С.И.Селезнева, Н.М.Мосалова, З.И.Шевцова, Т.П.Шамшонкова, А.И.Ивасюк).

14. Використання визначення HLA-фенотипу для вибору тактики лікування неспецифічного виразкового коліту.- Інформаційний лист.- К., 1996.

15. Immune Response Level and Genetic Markers in Ulcerative Colitis // 5th United European Gastroenterol. Week.- Gut.- Vol. 39, №3.- P. A78-79. ((N.M.Beryoza, T.P.Shamshonkova, N.N.Vcherashnyaya).

АННОТАЦИЯ

Бойко Т.И. Антигены системы HLA и клиничко-иммунологические особенности неспецифического язвенного колита. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. Запорожский государственный медицинский университет. Запорожье, 1996.

Защищается диссертация, в которой изучено распределение антигенов системы HLA у больных неспецифическим язвенным колитом в украинской популяции, установлена их связь с клиническими и иммунологическими особенностями заболевания. Предложен дифференцированный подход к лечению больных с учетом HLA-фенотипа.

ABSTRACT

Boiko T.I. HLA-antigens and clinic and immunologic specialities in ulcerative colitis. Thesis for seeking the master's degree of Medical Science on speciality 14.01.02 - internal disease. Zaporozhye Medical University. Zaporozhye, 1996.

The distribution of HLA-system antigens was studied in 107 patients with ulcerative colitis in Ukrainian population. It was established the connection between HLA-markers of ulcerative colitis and immune respons level and clinic specialities of disease. The new approach to treatment of ulcerative colitis depending upon HLA-antigens was proposed.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, HLA-антигени, імунітет, діагностика, лікування.

АВ 36.155

АВТОРЕФЕРАТ

Підписано до друку 5.11.1996р. Здано в набір 14.11.1996р.

Формат 60x84 1/16. Папір друкарський. Ум.др.арк.1.

Друкарня ГП "Придніпровський ЕТЦ"