## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ЛІПАТНІКОВА**

**Ганна Сергіївна**

УДК 616.33+616.342]-002.44

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, СПОЛУЧЕНОЇ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового

ступеня кандидата медичних наук

Луганськ – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор

**Іванова Лариса Миколаївна,**

Луганський державний медичний університет,

завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої меди­ци­ни

**Офіцйні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Фадєєнко Галина Дмитріївна,**

Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України,

заступник директора з наукової роботи

доктор медичних наук, професор

**Христич Тамара Миколаївна**

Буковинський державний медичний університет,

професор кафедри сімейної медицини

Захист відбудеться « 21 »\_березня\_\_\_\_2008 р., о 8.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 29.600.01 Луганського дер­­жавного медичного університету (91045, м. Луганськ, 50-річчя Обо­рони Луганська, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Луганського дер­жавного медичного університету (91045, м. Луганськ, 50-річчя Оборони Луганська,1).

Автореферат розісланий «­ 17 » лютого 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

д.мед.н., професор \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ І.В. Лоскутова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** На теперішній час пептична виразка дванад­ця­ти­палої кишки (ПВДПК) залишається однією з найбільш актуальних про­­­блем захво­рю­вань органів травлення (Н.В. Харченко, 2001, 2003; Г.Д. Фадєєнко, 2003; О.Я. Бабак, 2005). Частота захворюваності на ПВДПК серед різ­них категорій населення земної кулі досягає 10-25,0% (В.Г. Пе­ре­дерій, 2003; А.В. Ка­­­линін, 2004), а на диспансерному обліку з цим діаг­но­зом у тепе­рі­ш­ній час зна­хо­ди­ть­ся близько 2 млн. осіб ( Ю.О. Філіпов, 2003). В Україні роз­по­всю­дже­ність на ПВДПК за останні 5 років (2001-2006) зро­сла на 15%, а за­х­во­рю­ваність підвищилася з 2509,9 до 2847,9 на 100 тис. насе­лен­­ня (Ю.О. Філіпов та співавт., 2006). Частота рецидивів ПВ впродовж 1 року досягає 70%, на протязі 2-х ро­ків зростає до 80-90%. При цьому встановлено, що етіоло­гічним фактором роз­витку ПВ є інфі­ко­ваність Нelicobacter pylori (НР) (Аруин Л.И., 1999; V. Kist, 2002; S. Kimura, 2004) і без його ерадикації не настає повної та стійкої ремісії. Еволюція методів ерадикації НР за останні 10-15 років при­вела до розробки сучасних трьох - й чоти­рьох­компонентних схем терапії, які, згід­но за Ма­астрихт­ським консе­н­су­сом ІІІ (2005), є ком­бі­нацією ан­ти­­бак­­те­ріальних препаратів.

Однак, при використанні антихелікобактерної терапії (АХБТ) частота роз­витку побічних явищ становить 40% (Бабак М.О., Фадеєнко Г.Д., 2002). За останні роки також збільшується кількість штамів НР, що резис­тен­­т­ні до препа­ра­тів, які ви­користовуються згідно до угод Маастрих­тсь­кого консенсусу (Ар­тамонов В.Е., Машарова А.А., 2001). У 45% па­ці­є­нтів після ера­ди­кації НР має місце поновлення симптомів захворю­ва­н­ня при від­сутності реци­диву мор­фологічного дефекту слизової оболонки ДПК, до далі значно час­тіше спостерігаються випадки рецидивів ПВДПК без наявності реін­фі­кування хелікобактером (Вільцанюк І.А., 2003; Глушко Л.В., 2004, V. Volf, 2004).

*Резистентність штамів НР до терапії, що проводиться, викликає не­об­хідність збільшувати кількість препаратів, які використовуються одно­час­но (або підвищувати їх терапевтичну дозу). Антибактеріальні препарати, які входять до складу ан­тихелікобактерних схем, можуть викликати або посилювати негативні зміни з боку мікропейзажу шлунково-кишкового тракту, що ро­бить обов’язковим ви­вчення їх впливу на стан мік­ро­біо­це­нозу кишечнику (Христич Т.М., 2002;). Згідно останніх даних Між­на­родної громади з вивчання гастро­ентерологічних пору­шень за 2006 р., близько 15-20% на­селення земної ку­лі страждає на синдром под­раз­не­­ного кишечнику (СПК), головною при­чиною розвитку якого є порушення мік­­­ро­біоце­но­зу, що викликають розлади моторно-ева­куа­тор­ної фун­кції кишечнику, а також сприяють порушенням імунного гомеостазу. Нез­ва­жаючи на те, що проблемам патогенезу та лікування ПВДПК прис­вя­че­на велика кількість досліджень, відкритим залишається пи­та­н­ня про іму­нні механізми виникнення рецидивів ПВ та загострення за­па­льного процесу у слизовій оболонці (СО) шлунка та ДПК. Імунні механізми в па­то­ге­незі вказаної патології, зокрема роль порушень ци­то­кінового спе­к­тру, до кінця не вивчено. У теперішній час існують по­одинокі роботи (Гриднєв О.Є., 2002; Но­ви­цька І.О., 2003), в яких про­с­тежений вплив АХБТ на стан мікро­біо­ценозу кишечнику у хворих на ПВДПК. Однак, у літературі практично відсутні да­ні про стан імунної си­с­теми, а саме ци­токінового профілю (ЦП) крові, у хворих на ПВДПК у спо­лученні з дис­біо­зом кишечнику на фоні АХБТ.*

*Залишається актуальним питання щодо вивчення імунних механізмів роз­витку ПВДПК, сполученної з СПК й дисбіозом кишечника, та поперед усього ци­токінів крові (ЦК), розробки критеріїв ранньої діагностики порушень імунного гомео­стазу та обґрунтування можливостей їх корекції. У цьому плані нашу увагу привернув сучасний імуноактивний препарат імунофан, який сприяє відновленню імунного гомеостаза, та поперед усього, нормалізації ЦП корві хворих з гострою або хронічною патологією різного ґенезу (Г.М. Драннік, 2006). Таким чином, використання імуно­ак­тивного препарату імунофану в комп­лексному лікуванні хворих на ПВ ДПК, сполучену з СПК, є одним з можливих патогенетичних шляхів пок­ра­щення результатів лікування даної коморбідної патології.*

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Ди­сертаційна робота виконана у відповідності з основним планом нау­ково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного уні­ве­р­ситету і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої ме­дицини: «Клі­ніко-патогенетичні особливості пептичної виразки шлу­­­­нку та два­над­цятипалої кишки в сполученні з дисбіозом кише­ч­нику та їх тера­пія» (№ держреєстрації 0106U009527).

**Метою роботи** було вивчення особливостей клінічного перебігу, па­тогенезу ПВДПК, сполученої з СПК, та підвищення ефективності лікування та­ких хворих із ви­­ко­ристанням сучасного імуноко­ри­гую­чого препа­рату імунофану.

Для досягнення вказаної мети були поставлені такі **задачі:**

1. Оцінити особливості клінічних проявів ПВДПК, сполученої з СПК.
2. Вивчити динаміку показників клі­тинної ланки системного імунітету у хворих на ПВДПК, сполучену з СПК.
3. Встановити характер змін цитокінового спектру крові стосовно вмі­с­ту прозапальних та протизапальних ЦК у хворих на ПВДПК, сполучену з СПК.
4. Проаналізувати ефективність впливу сучасного імуноактивного пре­­­­па­рату імунофану на клінічні та імуно­ло­гічні показники, в тому числі ЦП крові у хворих на ПВДПК, спо­лу­чену з СПК.
5. Проаналізувати віддалені результати лікування хворих на ПВДПК, сполучену з СПК при застосуванні імунофану.

*Об'єкт дослідження*– динаміка клінічних, біохімічних, ендо­ско­піч­них та імунологічних показників у осіб з наявністю ПВДПК у спо­лу­чені з СПК під впливом імуно­фа­ну.

*Предмет дослідження*- особливості клінічних проявів та пато­ге­незу ПВДПК у сполученні з СПК при наявності дисбіозу кишечнику, стан ЦП крові, кишковий мікро­біо­це­ноз, вплив імунофану на перебіг та патогенетичні механізми ПВ ДПК та СПК, ефективність лікування.

*Методи дослідження*- клінічні, біохімічні, імунологічні, інстру­мен­тальні, cтатистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встанов­ле­ний па­тогенетичний взаємозв`язок розвитку ПВДПК у сполученні з СПК на тлі порушень з боку імунної сис­те­ми, зо­крема, дисбалансу вмісту у крові про­запальних (ІL-1β,IL2, ФНПα) та протизапального (IL4) ЦК.

Про­аналізовані особливості порушень з боку загального іму­ні­тету у хво­рих із вказаною вище сполученою пато­логією. Виявлений коре­ляційний зв’язок між імунними зсувами та ступенем клінічного пе­ре­бігу ПВДПК у сполученні з СПК. Вста­нов­лена залежність частоти реци­дивів ПВДПК від наявності СПК та вмісту у сироватці кро­ві про­за­па­ль­них та про­тизапальних ЦК. Патогенетично обґрунто­вана доціль­ність викорис­та­н­ня в комп­лек­­сному лікуванні ПВДПК у спо­лу­чені з СПК сучасного іму­но­ак­тивного засобу імунофану, виходячи з його по­зитивного впли­ву на динаміку клінічних, біохімічних та імуно­ло­гіч­них показ­ників.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені раціо­на­ль­ні підходи до поліпшення якості діагностики хворих на ПВДПК, сполу­чену з СПК, та включення до комплексного лікування сучасного імуно­ко­ригуючого препарату іму­но­фану. Створені і впроваджені в практику адек­ватні схеми ліку­ван­ня хворих з ПВДПК, сполученою з СПК. При цьому клінічно до­ве­дена ефек­тив­ність імунофану, який покращує показники як клі­тин­ного іму­­нітету, так і ЦП крові. При застосуванні імунофану в якос­ті засобу ме­дичної реабілітації у хворих на ПВДПК, спо­лу­чену з СПК, дове­дена ефективність у динаміці клі­ніч­них про­явів ко­мор­бід­ної па­то­логії та усунення проявів тимчасового вторинного іму­но­де­фі­циту. Розроб­ле­на і впроваджена в практику корисна модель «Спо­сіб лі­ку­ван­ня пептич­ної ви­ра­зки дванадцятипалої кишки, спо­лу­ченої з син­д­ро­мом под­раз­не­но­го ки­ше­чнику», отримано позитив­не рі­шення на видачу патента України сто­совно заявки №U200801127 від 30.01.2008.

Основні результати проведених досліджень впроваджено в ліку­ва­ль­ну практику терапевтичних відділень лікувальних установ мм. Луган­сь­ка, Донецька, Харкова, Київа, Чернівців. Вони вико­рис­то­вуються в нав­ча­льному процесі на кафедрах про­­педевтики внут­ріш­ньої меди­ци­ни, внутрішньої медицини № 1 та 2, сі­мей­ної ме­ди­цини фа­ку­­­ль­тету піс­ля­ди­п­ломної освіти Луганського дер­­жавного медич­ного універ­ситету, а та­кож в Київському й Донець­ко­му національних ме­дич­них уні­вер­си­те­тах. Розроблені і впро­ваджені в прак­­ти­ку інформаційні листи для лікарів-терапевтів (№ 15, 16 від 2007 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Внесок автора в отримані резуль­та­ти дослідження полягає у підборі, клінічному обстеженні і лікуванні хво­рих на ПВДПК, сполучену з СПК. Автором безпосередньо обсте­же­­ні 30 практично здо­ро­вих осіб, 150 хво­рих на ПВДПК, яка перебігала у спо­лученні з СПК та 30 хво­рих з ізо­льованою ПВДПК (контрольна гру­па), у яких вив­ча­лися клініч­ні, ла­бо­ра­торно-біохімічні, імуно­ло­гічні показ­ни­ки, про­ве­дені фібро­гаст­ро­скопія (ФГДС), внутрішлункова рН-метрія та іррігоскопія,. Автором зап­ро­поно­ва­но, а також впро­ваджено в клі­ніч­ну практику ви­ко­ристання імунофану у комп­лексній терапії хво­рих на ПВДПК, яка спо­­лучена з СПК, прове­де­­на оцінка клінічної ефе­к­­тив­ності та впливу цього пре­пара­ту на іму­ноло­гічні показ­ни­­ки. Здобу­ва­ч­кою са­мос­­тій­но си­с­те­ма­тизовані, ста­­­ти­стично об­роблені і проана­лізо­вані ре­зульта­­ти до­слі­д­ження. Ди­се­ртанткою не бу­ли використані результати та ідеї спів­авторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисерта­цій­ної роботи оприлюднені й обговорені на науково-практичній кон­фе­ре­н­ції молодих вчених (Харків, 2007), на Всеукраїнський нау­ко­во-прак­тич­ній конференції “Сучасні підходи до аналізу стану здо­ров’я” (Луган­ськ, 2007), науково-практичній конференції, присвя­че­ній 165-річчю На­ціо­­на­ль­ного медичного університету ім. О.О. Бого­мо­льця “Новини вну­т­­ріш­ньої медицини лікарю-інтерністу” (Київ, 2007), нау­ково-практичній конфе­рен­ції, присвяченій 60-річчю лікарні УМВС (Луганськ, 2007), на за­сі­даннях Луганських обласних това­риств тера­певтів і гастроенте­ро­ло­гів (Лу­ганськ, 2005, 2006, 2007), на спільному засіданні кафедр пропеде­в­­ти­ки внутрішньої медицини, внутрішньої ме­дицини № 1 та 2, сімейної ме­ди­цини факультету післядипломної ос­віти, фтизіатрії, клінічної іму­но­логії, алергології та медичної гене­ти­ки Луганського державного ме­ди­ч­ного університету (Луганськ, 2007).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані у 10 статтях, з них 8 – у фа­хо­вих виданнях, затверджених ВАК України (9 статей без співав­то­рів), отримано позитивне рішення на патент України на ко­ри­сну мо­дель, а та­кож надруковано 4 тези доповідей у матеріалах науково-прак­ти­­ч­них кон­фе­ренцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 139 сторінках тексту і включає вступ, 6 розділів (у тому числі ог­ляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних до­с­ліджень), аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, пра­к­­тичні рекомендації. Робота ілюстрована 21 таблицями і 6 рисун­ка­ми. Спи­сок використаних джерел літератури містить 330 найменувань, в тому числі 237 - кирилицею і 93 латиною.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження.** Під спостереженням знахо­ди­ло­ся 150 хворих на ПВДПК, яка перебігала у сполученні з СПК та 30 осіб з ізольованою ПВДПК у віці 19-59 років. Обстежені хворі, які мали сполучену патологію – 121 чоловік (80,7%) і 29 жінок (19,3%) й були роз­по­ділені на дві групи: основну – 77 хворих і групу зіставлення – 73 па­цієнта, рандомізованих за віком, статтю, тривалістю та частотою за­гострень захворювання. 30 осіб з ізольованою ПВДПК, які входили до ко­н­трольної групи, були розподілені нас­тупним чином: 27 (90,0%) чо­ловіків та 3 (10,0%) жінки. Верифіка­ція діаг­нозу здійснювалася на під­ставі даних анамнезу, клі­нічної картини, резу­ль­татів комплексного лабо­ра­торного та істру­мен­­таль­ного обсте­ження. У всіх пацієнтів ПВДПК бу­ла у ста­дії загострення, тобто за даними ен­до­ско­пі­ч­ного до­с­лідження у всіх хворих був діаг­нос­тований ви­раз­ковий дефект ци­бу­ли­ни ДПК. Діаг­ноз СПК виставляли за наявністю симптомів, згідно Римських критеріїв ІІІ, а для диференційованої діагностики засто­со­ву­вали іррігоскопію тов­с­того кишечника.

В процесі обстеження хворих на ПВДПК, сполучену з СПК, було вста­­нов­ле­но, що пацієнтів з ви­разковим анамнезом до 1 року було 48 (32,0%), від 1 до 4 років – 47 (31,3%) та від 5 до 10 років – 41 (27,3%), тоб­то процентне спів­від­но­шен­ня було прак­тично однаковим. У групі з вираз­ко­вим анамнезом до 1 ро­ку, вперше пептична виразка була вияв­ле­на у 35 па­цієнтів (23,3%). Самою мало­чи­­се­ль­ною була група з вираз­ко­вим ана­м­­незом більш 10 років – 14 (9,3%) хво­­рих.

Із загальної кількості обстежених хворих на ПВДПК, сполучену з СПК, по­мір­ний ступінь клінічного пере­бігу хвороби був виявлений у 124 осіб (82,7%), легкий – у 18 пацієнтів (12,0%), важкий – у 8 хворих (5,3%). У 91 хворого (60,7%) виразка зна­хо­ди­лася на передній стінці бульби ДПК, у 11 осіб (7,3%) - на задній, у 8 хворих (5,3%) – на вер­хній та у 16 (10,7%) – на нижній стінці. Окрім того, у 29 па­ці­єн­тів (19,3%) спо­сте­рігалися руб­цева деформація та множинні ерозії бульби, у 19 хворих (12,7%) - було по­єд­нання рубцевої деформації, ерозії та виразкового дефекту.

У 30 пацієнтів контрольної групи розподіл відбувався наступним чи­ном: з ви­разковим анамнезом до 1 року - 3 хворих (10,0%) , від 1 до 4 років – 9 осіб (30,0%), від 5 до 10 років – 7 пацієнтів (23,3%), більше 10 років – 5 обстежених (16,7%), вперше встановлений діагноз ПВДПК – 6 хворих (20,0%). За ступенем клінічного перебігу: легкий – у 19 хворих (63,3%), помірний – у 9 осіб (30,0%), важкий – у 2 пацієнтів (6,7%). Локалізація виразкового дефекту у хворих з ізольованою ПВДПК на передній стінці бульби ДПК була у 8 пацієнтів (26,6%), на верхній – у 4 осіб (13,3%) та на нижній – у 4 хворих (13,3%), а у решти (14 - 46,7%) бу­ли виявлені ерозивні пошкодження СО ДПК у сполучені з руб­це­вою деформацією.

Діагноз ПВДПК верифікували за допомогою загально-клінічних ме­то­дів, ендоскопії верхніх відділів травного каналу з одночасним взяттям біопсійного матеріалу для ідентифікації хелікобактеріозу (гістологічно) і встановлення ступеня тяжкості та активності супутнього хронічного гастродуоденіту. Ен­до­скопічне обстеження ДПК проводилось за допо­мо­гою фібро­гаст­ро­ско­пів – «Олімпус – Q20» та «Пентакс – FG29W» (Япо­нія). Кислотоутворююча й кислото­нейтрал­ли­зу­юча функції шлунка вивчались за допомогою внутрішлункової рН-метрії – «ИкЖ-2, 53.01.» (Україна). За даними гісто­ло­гічного обсте­ження НР виявлявся у всіх обстежених хворих. Ступінь обсіменіння НР, запальної інфі­ль­трації, стадію атрофії вивчали згідно з Сіднейською класифікацією гастритів. Діагноз СПК ставили за допомогою загально-клінічних тес­тів та іррі­го­скопії, згідно Рим­ських кри­теріїв ІІІ. Порушення мікробіоценозу кишеч­ни­ку виявляли за методикою Chier R. в модифікації Харченко Н.В.(2000).

Імунологічне обстеження клі­тинних показників імунітету проведено 95 хворим. Оцінка імунологічного статусу, вклю­чала вивчення клітинної ланки імунітету: загальну кількість Т-(СD3+), В-лі­м­­фоцитів (СD22+), су­б­популяций Т-хелперів/індукторів (СD4+) і Т-су­п­ресорів/кілерів (СD8+) у цитотоксичному тесті з відповідними мо­но­к­ло­на­льними анти­тілами, а також функціональну активность Т-лімфо­ци­тів за допо­мо­гою РБТЛ з мітогеном ФГА. Рівень ЦК крові (IL1β, IL2, IL4 та ФНПα) визначали за допомогою імуно­фе­р­ментного аналізу (ІФА).

Лікування хворих здійснювалося у відповідності зі схемою АХБТ (Маастрихтський консенсус ІІІ: де-нол (віс­му­ту суб­ци­т­рат) по 240 мг 2 рази на день, амоксицилін 500 мг 2 рази на день, фура­золідон по 50 мг 3 рази на день та омепразол 20 мг на ніч. Наприкінці АХБТ усі хворі приймали еубіотик – лактовіт-фор­те в до­зі 2 капсули 2 рази на день протягом 14 діб. Таке лі­ку­вання ми умо­в­но по­значили як «базисне», його отримували хворі з ізольованою ПВДПК (30 осіб). Па­цієнти, що ма­ли ПВДПК, сполучену з СПК, одер­жу­вали «ба­­зи­сне» лікування та, за не­обхідністю, регулятори моторної функції ки­ше­чника (згідно Римських критеріїв ІІІ). Хворі ос­но­в­ної групи (77 осіб) до­да­т­ко­во отримували імунофан по 1мл 0,005% роз­чи­ну, вну­т­рішньо­м’язово 1 раз на добу, про­тягом 10 діб та крім того вод­ним 0,005% розчином імуно­фану (1,0 мл) од­нократно зро­шу­вали виразковий дефект СО ДПК при ФГДС дослі­джен­ні.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилася на персо­наль­ному комп’ютері за допомогою спеціальних програм із викорис­тан­ням описової статистики, дисперсійного аналізу, методу множинного по­рівняння (за критеріями Ньюмена-Кейсла), критерію достовірності Ст'ю­дента та коефіцієнту кореляції Пірсона, факторного аналізу (про­грами BIOSTAT, “Statistika 5” for Windows). Значення по групах по­каз­ників представлені як вибіркове середнє, вибіркове стандартне відхи­лен­ня (X±S). Оцінювали середні значення (М), їх помилки (m), коефіцієнти кореляції (r) і достовірність статистичних показників (p). Взаємозв'язок між кількісними ознаками вивчався за коефіцієнтами кореляції Пірсона та ран­гової - Спірмана. При цьому використовували комп’ютер ПК “Pen­ti­um II”, за допомогою якого проводили також графічну обробку ма­теріалу.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Особли­востя­ми клінічних проявів у хворих на ПВДПК, сполучену з СПК, було перева­жан­ня больового синдрому з поєднанням болю одночасно в епігас­т­рії та за хо­­дом товстого кишечнику – у 148 хворих (98,5%), у 85 обсте­жених (56%) було постійне відчуття дискомфорту в животі без чіткої локалізації. По­яву абдомі­наль­ного болю або дис­комфорту, які ло­калізувалися у різ­них ділянках живота, хворі відмічали переважно протягом останніх трьох мі­сяців, а іноді й більш. Аналіз клінічних проявів свід­чить, що до по­ча­т­ку лікування най­бі­льш характерними озна­ками для пацієнтів ос­новної гру­пи та групи зіставлення були біль з локалізацією в епі­гас­т­ра­ль­ній ді­ля­нці та за ходом товстого ки­шечнику – у 111 хворих (74,0%), диском­форт в животі та «го­ло­д­ний» біль – у 103 па­цієнтів (68,7%). У 107 осіб (71,3%) було спо­лу­че­н­ня «голод­но­го», нічного «епігастрального» бо­лю та дискомфорту в жи­воті, у 49 хво­рих (32,7%) біль локалізувався у пі­ло­ро­ду­о­де­на­ль­ній зоні. У 27 осіб (18,0%) були больові від­­чу­т­тя в об­ла­сті пра­вого під­ребер’я, у 83 па­цієнтів (55,3%) – спос­терігався біль не пос­тійного характеру за ходом товстого кишечнику без чіткої ло­калізації.

Всі обстежені хворі на ПВДПК, сполучену з СПК, мали скарги на біль різної інтенсивності. Больові відчуття були різноманітного харак­те­ру: від тупих, ниючих у 95 пацієнтів (63,3%), до пекучих, ріжучих у 38 хво­рих (25,3%), частіше вони мали періодичний характер. Зв'язок бо­льо­вого синдрому з прийомом їжі спостерігався у 40 пацієнтів (26,7%), причому «голодні» болі мали місце у 103 осіб (68,7%): у 59 хворих (39,3%) біль з’являвся одразу або через 0,5 години після прийому їжі, у 26 (17,3%) – через 1,5-2 години. У 11 хворих (7,3%) біль був пос­тій­ний, не зв’язаний з прийомом їжі. Диспептичні прояви у пацієнтів обох груп з великою сталістю супроводжували больовий син­дром: нудо­та вияв­ля­лась у 67 пацієнтів (44,7%) та блювання – у хворих 12 (8,0%). Печія спо­стерігалася у 98 обстежених (65,3%). та, як правило, попереджала поя­ву болю, у 40 хво­рих (26,7%) пе­чія сполучалася з больовим син­д­ро­мом, повторюючи той же зв’язок з при­йомом їжі, що й біль. Відрижка повітрям була у 98 пацієнтів (65,3%) зі сполученою патологією, у 15 осіб (10,0%) відмічалась відрижка тухлим або кислим.

В той же час, 30 пацієнтів із ПВДПК без наявності СПК (контрольна група) мали больовий синдром із чіт­кою локалізацією в епіга­с­т­ральній (22 хворих – 73,3%) або пілородуоденальній ділянках (8 осіб – 26,7%). Скарг з боку товстого кишечнику ці хворі не мали. Що сто­су­ється хара­к­теру болю, то 21 пацієнт (70,0%) скаржився на тупі, ниючи болі, 9 хво­рих (30,0%) – на ріжучі, пекучі; зв’я­зок з прийомом їжі був у 16 осіб (53,3%), «голодні» болі мали місце у 22 хворих (43,3%). Диспептичні прояви у цих пацієнтів характеризувалися нудотою у 17 осіб (56,7%), блю­­ванням у 8 хворих (26,7%). Печія спостерігалася у 21 хворого (70,0%), відрижка повітрям – у 7 осіб (23,3%).

Всі хворі на ПВДПК, сполучену з СПК, окрім болю, мали й інші скарги з боку тов­с­того кишечнику. Так, 142 пацієнти (94,6%) від­зна­чали схильність до порушення стільця у виді закрепів (частота стільця в них складала менш 3 випорожнень на неділю та напружування при дефе­кації). Скар­ги на здуття жи­вота та урчання пре­д’яв­ляв 81 хворий (54,0%) на ПВДПК, сполучену з СПК. Метеоризм відзначався більш ніж у половини всіх хворих – 92 особи (61,3%), зменшення болю піс­ля де­фе­ка­ції – у 25 хворих (16,7%), зміню­ван­ня зовнішнього вигляду сті­ль­ця (гру­­д­куватий або шерехатий) – у 49 пацієнтів (32,7%). Астено-нев­ротичний синдром різного ступеня вираженості також мав місце у всіх пацієнтів на сполучену патологію і харак­те­ри­зувався скаргами на за­га­льну слабкість у 138 осіб (92,0%), під­вищену стом­люваність – у 90 хворих (60,0%), знижену працездатність – у 86 пацієнтів (57,3%), емо­цій­­ну лабільність – у 82 осіб (54,6%) та пору­шення сну – у 43 хворих (28,7%). В контрольній групі прояви астено-невротичного синдрому бу­ли тільки у 5 хворих (16,0%) у вигляді порушень сну на тлі «го­ло­д­ного» нічного болю.

*При обстеженні у 127 пацієнтів (84,7%) з наявністю сполу­че­ної па­то­логії були виявлені порушення з боку кількісного та якісно­го складу мікробіоценозу кишечнику. Відмічалося підвищення росту протеолітич­ної і знижен­ня рос­ту сахаролітичної флори, зниження загальної кіль­ко­с­ті біфідо­бак­те­рій в серед­ньому з 8,7±0,1 до 7,2±0,1 lg КУО/г фекалій (р<0,001), аци­дофільних лакто­бак­те­рій – в середньому з 6,1±0,2 до 5,2± 0,14 lg КУО/г фекалій (р<0,001). Встановлені також зміни кількості кишкової палички зі сла­бо вираженими фермен­тативними вла­сти­во­стями (32,5% проти 16,4%; р<0,001) і кокових форм мік­ро­ор­га­нізмів (28,2% про­ти 16,4%; р<0,05). Виявлено підвищення пільності умовно-патогенної мікро­флори, частіше бакте­рій роду цитробактер в се­ред­ньо­му з 2,0±0,2 до 5,1±0,2 lg КУО/г фе­ка­лій (р<0,001). Дисбіотичні по­ру­ше­н­ня з боку кишечнику визначалися у 104 чоловіків (69,3%) і 23 жінок (15,3%) у віці 40 років і старше з тривалістю захво­рю­вання від 3 до 7 років. При цьому, до початку лікування помірні по­ру­шення мікро­біоценозу бу­ли вияв­лені у 58 хворих (38,7%) із сполученою пато­ло­гією, легкі у 44 осіб (29,3%), у 25 пацієнтів (16,7%) мали місце виражені пору­шення мікро­біоценозу ки­шеч­нику.*

За даними ФГДС-обстеження виразкові дефекти були різними за пло­щею та глибиною. Серед пацієнтів із ПВДПК, сполученою з СПК, у 17 хво­рих (11,3%) діаметр виразок був до 0,5 см, у 113 па­цієнтів (75,3%) – від 0,51 до 1,0 см. Площа виразкового дефекту більша за 1,0 см відмічена у 7 хво­рих: у 4 (5,2%) основної групи та 3 (4,1%) гру­пи зіс­тав­лення. Виразки були переважно помірної глибини, за винятком 28 па­цієнтів (18,7%) із гли­бо­кими виразковими дефектами, у 29 хворих (19,3%) бу­ли виявлені множинні ерозивні пошкодження СО ДПК у сполучені з руб­це­вою деформацією із великою площею запалення всієї товщі (гіпере­мія та набряк) СО ДПК різного ступеня вира­же­ності. Рубцева деформація ци­бу­лини ДПК 1-11 ступеня на тлі виразкового дефекту СО спос­те­рі­га­лася у 48 хворих (32,0%). Прицільна біопсія СО ДПК також вия­ви­ла у всіх обстежених виражену ступінь обсіменіння НР та ІІ тип запаль­ного інфільтрату.

В контрольній групі хво­рих (30 осіб) з ізольованим перебігом ПВ ДПК, у 14 осіб (46,7%) діаметр вираз­кового дефекту був від 0,51 до 1,0 см, у 1 хворого (3,3%) до 0,5 см, у 1 пацієнта (3,3%) більший за 1,0 см, а у реш­ти (14 хворих - 46,7%) бу­ли виявлені множинні ерозивні пош­ко­д­же­н­ня СО ДПК у сполучені з руб­це­вою деформацією. Виразки були не гли­бо­­ки­­ми, за винятком 3 па­цієнтів (10,0%) з глибокими виразками та по­мі­рною площею запалення СО ДПК. Прицільна біопсія СО ДПК у 19 об­с­те­жених (63,3%) контрольної групи виявила помірну сту­пінь об­сіменіння НР та ІІ тип запального інфільтрату, у 11 хво­рих (36,7%) - слабку ступінь обсіменіння НР та І тип запального ін­фі­ль­т­рату.

Імунологічне обстеження клі­тинних показників імунітету, зокрема рівню ЦК крові в динаміці було проведено у 95 хворих, серед них 35 осіб з впе­рше виявленим виразковим дефектом у цибулині ДПК, у решти (по 30 хворих в кожній групі) з рідкими та частими загос­тре­н­ня­ми хвороби. В результаті проведених імунологічних досліджень вияв­лено, що в об­сте­жених хворих мали місце по­ру­шен­­ня з боку клітинної ла­н­­ки іму­нітету, а їх ви­ра­з­ність залежала від частоти виникнення за­го­стрень ПВДПК, сполученою з СПК. Ці імунні по­ру­шення характе­ри­­зу­ва­лись наяв­ніс­тю Т-лім­фопенії різ­­ного ступеня вира­же­ності та дис­ба­­лан­су суб­по­пу­ля­цій­но­го складу Т-лім­фо­­­ци­­тів, який переважно по­лягав у змен­шен­ні числа Т-хел­пе­рів/індукторів (CD4+-клітин) на тлі збе­ре­ження нор­ма­ль­ної або по­мір­но зни­женої кі­ль­кос­ті Т‑суп­­ре­со­рів/к­і­ле­рів (CD8+-клі­тин). Рі­­вень за­га­льної популяції Т‑лімфоцитів (CD3+) у цих хворих скла­дав 63,6±2,1%, тобто знижувався у відносному обчи­с­ленні в се­ред­ньому в 1,14 ра­зи (р<0,05) порівняно з нормою та в 1,3 рази (р<0,05) - при абсо­лют­ній кіль­кості. В групі пацієнтів з вперше вияв­леною ПВ ДПК, спо­лу­ченою з СПК, мала місце тен­ден­ція до зниження рів­ня CD4+ ‑лім­­фо­ци­тів, при цьому да­ний по­казник ві­ро­гід­но відрізнявся від нор­ми лише при його абсо­лют­но­му вира­ху­ванні (0,72±0,03х109/л; р<0,05). В той же час, рівень CD8+-клітин у хворих цієї групи знахо­дився в межах норми. При розвитку хронічного процесу в цибулині ДПК з виникненням загострення рівень CD3+ був в середньому 59,6±2,3%, а абсолютна кіль­кість скла­дала 0,86±0,09х109 г/л, що достовірно менше норми (р<0,05). Спостерігалося зни­жен­ням кі­ль­кос­ті цир­­­­ку­лю­ю­чих Т-хел­пе­рів/індукторів (CD4+), у той час як рівень Т-суп­ре­со­рів/кі­ле­рів (CD8+) у біль­шос­ті об­сте­же­­них хворих за­ли­шався в межах норми або помірно знижався, у зв’я­зку з чим імуно­ре­­гуля­тор­­ний ін­­декс Th/Ts (CD4/CD8) був також переважно знижений. Поряд з цим відмічалося при­гнічення функ­­ці­о­на­ль­ної ак­­тив­ності Т-лім­фо­цитів за да­ними РБТЛ. Кратність різниці показника РБТЛ в групі хво­рих з рідкими загос­тре­н­нями ПВДПК складала 1,3 ра­зи від норми, а у хво­рих при розвитку час­тих загострень хвороби - в 1,4 рази (р<0,05). Вірогідних змін рівня В-лі­м­­фоцитів (CD22+) у крові групи хворих з вперше встановленою ПВ ДПК, спо­­лу­че­ною з СПК, ви­­я­влено не було. Од­нак, у пацієнтів з три­валим хронічним перебігом хвороби відмі­ча­ло­ся по­мір­не зни­­ження як абсолютної, так і відносної кількості В-­клітин.

# У хворих з вперше встановленим діагнозом ПВДПК, сполученої з СПК, у гострий період вияв­ле­но суттєве зро­стан­­ня про­запальних ЦК (IL-1β, IL-2, ФНПα) на тлі зниження вміс­ту протиза­па­ль­ного ЦК (IL-4) у крові. Причому, ступінь під­ви­щен­ня кон­цент­ра­ції прозапальних ЦК чіт­ко корелював з вира­же­ністю клі­ніч­них про­я­вів та площею вираз­кового де­фекту у цибулині ДПК в об­­с­­те­же­них па­ці­єнтів з наявністю СПК. Сере­д­ній рівень ІL-1β в обс­те­жених хворих з вперше вияв­ле­ною ПВ ДПК, спо­лученою з СПК скла­дав 28,3±3,4 пг/мл (при нормі 18,8±1,7 пг/мл; р<0,01). Слід відмітити, що, мак­симальний вміст ІL-1β (70,2± 6,8 пг/мл) відз­на­чався у хворих з вираженим больовим та диспептич­ним синдромах, зок­ре­ма з наявністю «го­лод­ного» бо­лю, нудоти, блю­ван­ня, зниження або від­су­тності апетиту. Вміст IL-2 у крові хворих на ПВДПК у сполученні з СПК зростав в середньому в 1,5-3,5 рази в по­рів­нянні з нор­мою (20,8±2,4 пг/мл; р<0,01). Підвищення кон­цент­рації IL-2 коливалося в ме­жах від 31,0±1,5 пг/мл до 87,0±4,6 пг/мл і складало в се­редньому 32,1±2,6 пг/мл, що достовірно від­різ­ня­лося від норми (р<0,01). У пацієнтів з вираз­ко­вим дефектом в ци­бу­лині ДПК ко­­ли­ван­ня кон­цен­т­рації ФНПα спосте­ріга­лося в межах від 50,5пг/мл до 130,0пг/мл, а в середньому скла­дало 68,2±23,6 пг/мл (р<0,01), що було вище норми в 1,7 рази (р<0,01). Отже, вміст прозапальних ЦК у хворих з вперше встанов­ле­­ним діаг­но­зом ПВДПК, яка перебігала у сполученні з СПК, був ві­ро­гід­но вищим, ніж у здорових осіб (р<0,05 – 0,01).

Середній рівень протиза­па­ль­ного ЦК – IL-4 у крові хворих зі сполу­че­­ною патологією системи травлення складав 39,8±1,7 пг/мл, що було в 1,2 рази нижче за норму (р <0,05).

Рівень IL-1β у хворих з наявністю рідких за­го­с­трень ПВДПК, спо­лу­ченою з СПК, був під­ви­щений в 2,8 рази і складав у се­ред­ньо­му 46,8± 3,9 пг/мл (р<0,05), у хворих з розвитком загострень хвороби не рідше 2 разів на рік зростання вмісту IL-1β складало 52,8±2,8 пг/мл, що було вищим в 1,3 рази, ніж у хворих в час­тими загостреннями ПВДПК і в 3,8 рази вище нор­ми (р<0,001). Кратність підвищення вмісту ІL-2 по­ка­зало зростання його у хво­рих із рідкими загостреннями ПВДПК скла­дало у се­ред­ньому 2,7 рази (56,3±4,3 пг/мл; р<0,01), а у па­цієн­тів з час­тими загос­т­рення ви­разкового процесу від­бу­ва­лося більш суттєве під­вищення рівня IL-2 – до 73,1±5,8 пг/мл (р<0,01). Дослідження концентрації ФНПα у крові хворих з хронічним пере­бігом ПВДПК, спо­лу­ченої з СПК, показало підвищення його рівня у біль­шості (57 осіб – 95,0%) обс­те­же­них. У па­цієн­тів з наявністю рід­ких загострень ПВДПК спо­сте­рі­гало­ся зро­стан­ня рів­­ню ФНПα у крові середньому до 62,8±3,1 пг/мл, а при частих загостреннях ПВДПК – до 53,8±2,5 пг/мл (р<0,01). Концент­ра­ція про­ти­за­пального IL-4 у крові хворих з хронічним перебігом ПВДПК, спо­лу­­ченої з СПК, коливалася в межах від 30,2 пг/мл до 95,4 пг/мл, при цьому се­редня його кількість склала 64,8±11,7 пг/мл (р<0,01).

У па­ці­єн­тів з рідкими загостреннями ПВДПК, сполученої з СПК, крат­ність зро­стання рі­вня IL-4 у кро­ві в по­рівнянні з нор­мою скла­да­ла 1,5 рази і його показник досягав 71,2±3,6 пг/мл (р<0,01). У хво­рих з час­ти­ми за­гостреннями ПВДПК рі­­вень IL-4 у се­ред­ньому скла­дав 78,3± 10,7 пг/мл, тобто його зростання було в 1,7 рази (р<0,05) стосовно нор­ми (р<0,05).

Призначення імунофану у 45 пацієнтів (58,4%) основної гру­пи на тлі «базисної» терапії сприяло прискоренню ліквідації больового абдомі­на­льного синд­рому (болю в епігастрії та за ходом ки­ше­ч­нику), що було за­ре­є­с­тровано у хворих основної групи через 3,8±0,1 дня, а у 32 пацієнтів (43,8%) групи зіста­влення – через 4,9±0,1 дня (р<0,05). При цьо­му вище­зазначені скарги повністю зникли (тобто клінічна ремісія бу­ла дося­гнута) через 2 тижня у 63 хво­рих (81,8%) ос­новної групи та 43 хворих (58,9%) групи зіставлення. Через 4 тижні повна клінічна ремісія бу­ла досягнута у 76 пацієнтів (98,7%) основної групи та у 66 осіб (90,4%) групи зіставлення, однак у 45 обстежених (61,6%) з них зберігалося відчуття дискомфорту в животі і лише у 21 па­цієнтів (28,8%) скарги з боку травної системи були повністю відсутні в цей період обстеження. Ін­тенсивність диспептичних скарг знижувалась більш повільно. Так, зни­кнення печії, нудоти, метеоризму та підви­щення апетиту у 52 об­с­тежених (67,5%) основної групи було зареєс­тровано в середньому через 5,6±0,1 дня, у решти обстежених вираженість озна­чених проявів хво­ро­би за цей період суттєво зменшувалась. У 46 пацієнтів (63,0%) групи зіставлення вище означені скарги зникли через 7,2±0,1 дня (р<0,05).

При обстеженні стану товстого кишечнику у хворих ос­новної групи (ПВДПК з наявністю СПК), після завершення курсу лікування з ви­ко­ристанням еубіотику (лактовіту-форте) та додатковим вклю­чен­ням іму­но­фану у 65 пацієнтів (84,4%) зникли озна­ки обстипації, нор­малі­зу­ва­вся зов­ні­шній вигляд стільця – 31 хворий (40,3%). Спостері­галася також но­р­­ма­­лі­за­ція ба­к­те­­рі­о­грам кало­вих мас у 52 осіб (67,5%), пок­ращення – у 23 пацієнтів (29,8%), позитивних змін мікро пейзажу кишечнику не бу­ло лише у 2 хворих (2,5%). При цьому відбувався ріст са­харолітичної фло­ри, підви­ще­ння загальної кількості біфідобакте­рій в серед­ньому до 8,5± 0,23 lg КУО/г фекалій (р<0,05), ацидофільних лакто­бак­те­рій – в серед­ньо­му до 6,0±0,15 lg КУО/г фекалій (р<0,05), зниже­н­ня рівня умовно-па­то­генної мікро­флори – в середньому до 2,4±0,12 lg КУО/г фе­ка­лій (р<0,05), що свідчить про відновлення порушених мік­робно-асоціа­тивних зв’язків у кишеч­ни­ку. У 49 пацієнтів (67,1%) групи зіста­в­ле­ння за­лишились ознаки обс­ти­пації, а при повторному обстеженні ста­ну киш­кової мікрофлори було відмічено лише не­значне покращення по­каз­­ників стану мікро­біо­ценозу кише­ч­нику у 31 хворого (42,4%), без позитивних змін – у 24 па­цієн­тів (32,8%), норма­лі­за­ція мікрофлори – у 17 осіб (23,3%). В бактеріограмах хворих групи зіставлення було нез­на­чне підвищення сахаролітич­ної флори та загальної пільності біфідо­бакте­рій в серед­ньому до 6,5±0,18 lg КУО/г фекалій (р<0,05), ацидо­фі-льних лак­то­­бак­те­рій – в середньому до 5,1 ±0,12 lg КУО/г фекалій (р<0,05), рі­вень умовно-патогенної мікро­флори – коли­ва­вся в серед­ньому від 3,2± 0,12 до 2,6±0,14 lg КУО/г фе­ка­лій (р<0,05).

Застосовані у групах ліку­ва­льні комплекси через 4 тижні забез­пе­чу­вали високу частоту руб­цю­ван­ня виразок. Однак максимальний від­соток клініко-ендо­ско­піч­ної ре­місії ПВДПК був досягнутий у 74 хворих (96,0%) основної групи, де­що мен­ший в групі зіставлення - у 61 пацієнта (83,6%). На 15-20 день з початку лікування у 72 хворих (93,5%) ос­но­вної гру­пи на контрольній ФГДС визначалося повне рубцювання ви­ра­з­кового дефекту без ознак запа­ле­н­ня та у 5 осіб (6,4%) основної групи – руб­цю­вання з наявністю гіперемії та запалення навкруги рубця; у групі зіста­в­лення у 64 пацієнтів (87,7%) також визначалося повне руб­цю­ва­н­ня ви­раз­кового дефекту, але переважно зі збереженням за­пального валу та гі­пе­ремією нав­круги рубця, у 9 хворих (12,3%) з групи зіс­тавлення від­мічалося част­кове рубцювання ви­ра­з­кового дефекту із збереженням запалення.

При повторному імунологічному дослідженні після завершення лі­­ку­вання з включенням імунофану відзначено покра­щен­ня показ­ни­ків клі­тинного імунітету у хворих на ПВДПК, спо­лучену з СПК. Нор­ма­лі­за­ція іму­ноло­гіч­них показників після завер­шен­ня лікування вста­новлена у 65 пацієнтів (84,4%) ос­новної групи, а в групі зіставлення – у 47 хворих (64,4%), що було в 1,3 рази ліпше; у 12 осіб (15,6%) ос­но­в­ної групи та 17 хворих (23,3%) групи зіставлення діаг­нос­тувалася тен­де­нція до їх по­кращання. В цілому у хворих основної групи через 12-14 діб від початку лікування спо­сте­рі­га­лася ліквідація Т-лімфо­ци­то­­­пе­нії, підви­щен­­­ня кількості Т-хел­пе­рів/індукторів (CD4+) та нор­ма­лізація іму­но­­ре­­гу­ля­тор­но­го ін­дексу CD4/CD8, збіль­шен­ня показників РБТЛ. Разом з регуляторним впли­­вом імунофану на кон­центрацію про­запальних ЦК (ФНПα, IL-1β, IL-2) у крові має місце його вира­же­на дія на вміст протизапального (IL-4) ЦК. Введення іму­но­фану дозволило зме­н­шити концентрацію ФНПα в 2,5 раз рази по від­но­шенню до початкового рівня. У пацієнтів групи зіставлення рівень ФНПα в цей період обсте­ження скла­дав 49,1±3,4 пг/мл, тобто кратність змен­шен­ня концентрації цьо­го ЦК у крові була 1,2 рази. На фоні зниження концентрації ФНПα у кро­ві об­с­те­же­них хворих від­бувалося зменшення рівня ІL-1β в 1,6-2,3 ра­зи. У 63 хворих (86,3%) основної групи після за­вер­шення курсу ліку­вання вміст IL-2 знизився до вер­х­ньої межі норми, хоча у 13,7% пацієнтів цей по­ка­з­ник залишався достовірно підвищеним. Кон­центрація IL-4 в ос­нов­ній гру­пі знизилася за цей період в середньому в 1,4 рази і до­сягла ме­жі нор­ми.

*При повторному дослідженні через 6 місяців після завер­шен­ня лі­ку­вання у більшості (64 - 83,1%) пацієнтів основної групи на момент об­сте­ження скарг на стан здоров’я з боку сис­теми травлення не було, у ре­ш­ти (9 - 11,6%) хворих основної групи спостерігалося періодичне від­чуття диском­форту в животі, особливо під час порушеннь в дієті. Ен­до­ско­піч­на картина в таких хворих від­по­ві­дала хронічному гастро­дуо­де­ніту в стадії ре­місії на тлі рубцевої де­фо­р­­мації цибулини ДПК. В групі зіставлення у 42 хворих (57,5%) було практично постійне відчуття диском­форту в жи­воті, особливо під час порушення в дієті, у 8 пацієнтів (10,9%) відбу­ва­лося загострення ПВДПК, сполученої з СПК, у решти (23-31,5%) скарг на стан здоров’я з боку сис­теми травлення не було. Ен­до­ско­піч­на картина від­по­ві­дала хронічному гастро­дуоденіту в стадії нестійкої ремісії на тлі рубцевої де­фо­р­­мації цибулини ДПК або виразкового дефекту СО ДПК. В цій групі хворих також відмі­чалося помірне підвищення рівню про­ти­за­па­ль­ного IL-4 в 1,2-1,3 рази від­носно норми і складало у середньому 59,7±2,8 пг/мл.*

З метою з`ясування тривалості імунокоригуючого ефекту імунофану у хво­рих на ПВДПК, сполучену з СПК, було проведено імунологічне до­с­­­­лідження в обстежених через 6 (у 29 осіб) та 12 місяців (у 21 пацієн­та) після завершення ліку­ван­­ня. Вивчення клітинних показників іму­ні­тету через 6 місяців після за­кін­чен­­ня курсу лікування з додатковим приз­на­ченням імунофану до­зво­ли­ло відмітити рівень за­гальної кількості CD3+-клі­тин у середньому 68,2±2,0%, а рівень Т-хел­пе­рів/ін­дук­то­рів - 40,5± 1,2% (р<0,01). У зв`язку з цим у бі­ль­­­шості реконвалесцентів імуно­регу­ля­тор­ний ін­декс CD4/CD8 знахо­ди­в­ся в межах норми (1,92±0,05). В даний термін дослідження у жодного пацієнта не було ре­єстро­ва­но зро­­стання рівня прозапальних (IL-1β, IL-2, ФНП-α) ЦК.

*Обстеження хворих через 12 місяців після лікування показало, що в цей пе­ріод серед хворих, що одержували імунофан, у 43 па­ці­єн­тів (55,8%) взагалі не було за­гострень ПВДПК, сполученої з СПК, загостре­н­ня 1 раз на рік мало місце у 27 осіб (35,1%), 2 рази на рік – у 6 хво­рих (7,8%). Середня частота заго­с­трень ПВДПК складала 1,32±0,15 (р<0,05) на рік. У групі зіставлення відсу­т­ність загострень протягом року від­мі­чали 9 пацієнтів (12,3%), загострення 1 раз на рік – 55 хворих (75,4%), 2 ра­зи на рік - 9 осіб (12,3%). Частота загострень ПВДПК у групі зіста­в­лення скла­дала 1,84±0,19 (р<0,05).*

У переважної більшості обстежених хворих (18 – 85,7%) на ПВ ДПК, спо­лучену з СПК, через 12 місяців диспансерного спо­стере­жен­ня було вияв­лено помірне зро­стання рівня прозапального (IL-1β) ЦК у кро­ві до 22,8±2,1 пг/мл, що було 1,2 разів вище нор­ми (р<0,05). Рівень ФНПα у крові реконвалесцентів складав в се­ред­ньому 43,3±3,3 пг/мл, у хво­рих з рівнем ФНПα ви­ще 56,0 пг/мл протягом наступного тижня розвинулася роз­горнута клі­нічна картина загострення ПВДПК, сполученої з СПК (абдомінальний біль, печія та метеоризм, ознаки обс­ти­пації). Рівень IL-2 у крові у більшості па­ці­єнтів (12 – 60,0%) з ко­морбідною патологією органів системи трав­лення складав у се­редньому 25,3±1,4 пг/мл, а у решти обстежених його вміст залишався в межах нор­ми (20,4±2,8 пг/мл). У 17 реконвалесцентів (80,8%) ма­в місце нормальний рівень ІL-4 у крові – від 42 до 50 пг/мл (середній рівень – 48,3±3,7 пг/мл), у 3 осіб спостерігалося підвищення вмісту ЦК у крові до 52,5±3,1 пг/мл (р<0,05). Зни­же­ння вмісту IL-4 у крові в період диспансерного спо­сте­реження було у 1 (4,7%) пацієнта і його значення - 25,1 пг/мл.

*Таким чином, застосовування імунофана до­зволило досягнути стійкої клініко-лабораторної та ендоскопічної ре­місії ПВДПК, сполученої з СПК, яка, в більшості випадків, зберігалася впродовж 6-12 місяців після завершення лікування.*

**ВИСНОВКИ**

*У дисертації наведено нове вирішення актуальної наукової за­дачі – оптимізації лікування пептичної виразки дванадцятипалої киш­ки, спо­­лученої з синдромом подразненого кишечнику. Було дослід­жено вплив ци­то­кінового профілю на клінічні прояви, стан мікрофлори кишечнику, фун­к­ціональні, ендоскопічні, морфологічні зміни слизової обо­­лон­ки шлунку і дванадцятипалої кишки у пацієнтів з коморбідною па­то­ло­гією. Розроб­ле­на ефективна схема лікування в комплексі з імуно­ко­рек­тором.*

1. Клінічний перебіг ПВДПК, сполученої з СПК, мав деякі особ­ли­во­с­ті. Па­цієнти скаржилися одночасно на біль в епігастральній ділянці та за ходом тов­стого кишечнику (98,5%) або почуття дискомфорту в животі без чіткої ло­калізації (56,0%). У всіх хворих на коморбідну патологію во­д­ночас мали міс­це больовий, дис­пептичний та астено-нев­ро­тичний си­н­дроми на тлі симптом­матики з боку товс­того кишечнику (метеоризм, закріпи, зміни зовнішнього виг­ля­ду стільця тощо).

2. При ФГДС-дослідженні хворих з вказаною коморбідною пато­ло­гією, бу­ло встановлено, що в таких пацієнтів переважає помірна глибина вираз­ко­вого де­фек­ту з ура­жен­ням всієї товщі слизової оболонки та бі­ль­шим ступе­нем активності запа­лення СО ДПК. При ізольованому пере­бі­гу ПВ ДПК (контрольна група) у біль­шості ви­пад­ків спо­с­терігалися по­мі­рна ступінь об­сіменіння слизової обо­лонки шлунку НР, І або ІІ тип за­па­­ль­ного ін­філь­трату, а при поєднаному перебігу ПВДПК з СПК – ви­ра­жена сту­пень об­сі­ме­ніння слизової оболонки шлунку НР та ІІ тип запа­ль­ного ін­­фі­ль­­т­рату. У 127 пацієнтів (84,7%) з наяв­ністю сполу­че­ної па­то­логії бу­ли та­кож виявлені чітко виражені порушення з боку кіль­кіс­ного та якіс­но­­го скла­ду мікробіоценозу кишечнику, з переважанням умо­­в­но-пато­ге­н­ної мі­к­­рофлори (Klebsiella, Citrobacter, Clostridium), що додатково спри­я­ли роз­ви­т­ку СПК.

*3. Загострення ПВДПК, сполученої з СПК, супроводжувалися пору­шен­­нями з боку показників клітинної ланки імунітету у вигляді Т-лімфопенії різ­ного ступеню вираженості, дисбалансу основних субпопу­ля­цій Т-клітин, вна­слі­док чого імунорегуляторний індекс CD4/CD8 мав чітку тенденцію до зни­ження. Вивчення функціональної активності Т-лімфоцитів показало сут­тєве зни­­ження пока­з­ників РБТЛ у хво­рих з коморбідною пато­ло­гією. Сту­пінь ви­яв­ле­них імуно­ло­гічних порушень коре­лювала із часто­тою ви­ник­нення загос­трень ПВДПК.*

*4. В групі осіб з впер­ше виявленим де­фе­к­том СО ПВДПК, спо­лу­ченої з СПК, спостерігалося зростання у крові рівня проза­па­льних ци­то­кінів (IL-1β, ІL-2, ФНПα) в 1,5-3,0 рази, на тлі зниження вмісту проти­запаль­но­го цитокіну (IL-4). При хро­ніч­ному перебігу ПВДПК, сполученої з СПК, в періоді заго­с­трення від­мі­ча­лося менш виражене зро­стання вмісту про­за­па­ль­них цитокінів (IL-1β, IL-2 та ФНПα) на тлі помірного підвищення вмісту протизапального ци­то­кіну (IL-4). Ви­яв­ле­ний позитивний кореля­ти­в­ний зв`язок між ступенем зростання кон­центрації про­запальних ци­то­­кі­нів у крові та розміром виразкового дефекту і вира­же­ністю активності за­па­­лення у СО ДПК.*

*5. Включення імунотропного засобу імунофану до комплексного ліку­ван­ня хво­рих із сполученою патологією, сприяє досяг­нен­ню стій­­кої ремісії ПВДПК, сполученої з СПК, а саме, прискорення зникнення болю в епігастрії та за ходом ки­ше­ч­нику, нудоти, метеоризму тощо, при цьому за­гоєння виразкового дефекту відбувалося на 4-5 днів раніше в по­рівнянні з хворими гру­пи зіставлення. Додаткове включення імунофану до антихелікобактерної тера­пії в ком­біна­ції з еубіо­ти­ком, сприяє рубцю­ва­н­ню ви­разкового дефекту, більш повної норма­лі­за­ції стану мікрофлори ки­ше­чнику та усуненню про­явів СПК.*

*6. Застосування імунофану в комплексному лікуванні хворих на ПВДПК, сполучену з СПК, сприяло корекції пору­шень клітин­ного іму­ні­­тету: ліквідації Т-лімфопенії, нормалізації основних субпопуляцій, іму­норе­гу­ляторного індексу CD4/CD8, а також зниженню рівню про­за­паль­них (ФНПα, ІЛ1β, IЛ2) та про­ти­запального (IL-4) цитокінів у крові з нормалізаціею й цитокінового профілю.*

*7. Комплексна терапія з додатковим призначенням хворим на ПВДПК, спо­лу­чену з СПК, імуноактивного препарату імунофану дозволила досягнути стій­кої ремісії, яка зберігалася впродовж 6-12 місяців*

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих, з наявністю ПВДПК, сполученої з СПК, у разі виникнення скарг слід прово­дити дослідження на дого­спіта­ль­ному етапі цитокі­но­во­го профілю для визначення ступеню ак­ти­в­ності за­па­лення СО ДПК. У ра­зі зростання прозапального ФНПα ви­ще 56,0 пг/мл слід проводити ФГДС для уточнення характеру патологічного процесу у ДПК, оскільки в більшості випадків це характеризує наявність загострення патологічного процесу, а саме ПВДПК.
2. Для усунення клініко-ендоскопічних проявів ПВДПК, зниження концентрації прозапальних (ФНПα, ІL-1β, IL-2) та корекції рівня проти­запального (IL-4) цитокінів до комплексної терапії хворих на ПВДПК, сполучену з СПК, ре­комендується включення імунофану у дозі по 0,05 мг (1,0 мл 0,005% ро­з­чину) внут­рішньом’язово один раз на добу впродовж 10 діб поспіль.
3. У періоді диспансерного нагляду хворих з ПВДПК, спо­лученою з СПК, динамічне дослідження цитокінового профілю та проведення іму­но­ко­рекції імунофаном без застосування антихелікобактерних пре­па­ра­тів запо­бі­гає розвитку рецидивів захворювання.
4. При наявності кишкового дис­біозу хво­рим на ПВДПК, спо­лу­чену з СПК, для про­філактики розвитку пору­шень з боку мікропейзажу ки­шеч­ни­ку та більш скорішому усу­ненню проявів СПК рекомендується включення імунофану в комплексі з еубіотиком, зокрема лактовітом-форте.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Липатникова А.С. Клиническая характеристика сочетанной патоло­гии у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки на фоне синдрома раздраженного кишечника // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. пр. – Київ; Луганськ; Харків. – 2005. – Вип. 6 (69). – С. 91-96.
2. Ліпатнікова Г.С. Динаміка показників клітинного імунітету у хво­рих на пептичну виразку, сполучену із синдромом подразненого ки­шечнику при лікуванні імунофаном // Проблеми екологічної та ме­дичної генетики і клінічної іму­но­логії: Зб. наук. праць. – Київ; Лу­ганськ; Харків. – 2006. – Вип. 6 (75). – С. 187-196.
3. Липатникова А.С. Клинико-патогенетические особенности иммуно­мо­­дулирующей терапии при дисбиозе кишечника // Український жур­нал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаева.-2007.-Т.8, № 1.-С. 71-73.
4. Липатникова А.С. Особенности иммунного статуса у больных с яз­вен­ной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Загальна па­тологія та патологічна фізіологія. - 2007.-Т.1, №2.- С.34 - 37.
5. Липатникова А.С. Нарушения липидного спектра крови у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки, сочетанной с синд­ро­мом раздраженного кишечника, и их коррекция // Український ме­дич­ний альманах.-2007.-Т.10, №3.-С. 69-71.
6. Ліпатнікова Г.С. Особливості клінічного перебігу виразкової хво­ро­би 12-палої кишки у хворих з синдромом подразненого кишечнику // Український медичний альманах.-2007.-Т.10, № 3.-С. 20-21.
7. Іванова Л.М., Ліпатнікова Г.С. Рівень цитокінів у хворих на пеп­тич­ну виразку дванадцятипалої кишки // Внутрішня медицина.-2007.-№3.-С. 125-127. *(Особисто здобувачем проведений аналіз імунологічних тес­тів для виявлення і оцінки ступеня порушення цитокінового про­фі­лю).*
8. Липатникова А.С. Особенности иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении язвенной болезни желудка и ДПК // Сімейна медицина.- 2007.-№2.-С.82-85.
9. Липатникова А.С. Эффективность иммунокоррекции в комплексном ле­чении пептиче­ской язвы двенадцатиперстной кишки у больных с дис­биозом кишечника // Сучасна гастроентерологія.-2007.-№ 6.- С.50-53.
10. Липатникова А.С. Особенности клинической картины дисбиоза ки­шеч­­ника у больных с язвенной болезнью желудка и двенад­ца­ти­пер­с­т­ной кишки // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клін. іму­нології та мед. генетики. - Київ - Луганськ, 2007.- Вип.14.-С.332-335.
11. Позитивне рішення стосовно заявки № 200801127, на корисну модель МПК(2006) А61Р31/00, А61К35/14. Спосіб лікування пептичної вираз­ки два­на­дцятипалої киш­ки, сполученої з синдромом подразненого ки­шеч­нику / Іванова Л.М., Лі­пат­нікова Г.С
12. Іванова Л.М., Ліпатнікова Г.С. Порушення факторів неспецифічного захисту у хворих на пептичну виразку у сполученні з дисбіозом кишечнику // Імунологія та алергологія.- 2006.- № 4.- С.125.
13. Ліпатнікова Г.С. Рівень протизапальних цитокінів у хворих на пеп­тич­ну виразку дванадцятипалої кишки // Імунологія та алергологія.- 2007.- № 2.- С.80-81.
14. Ліпатнікова Г.С. Вплив імунофану на цитокіновий профіль у хворих на пептичну виразку у сполучені з дисбіозом кишечнику // Імуно­ло­гія та алергологія.- 2007.- № 3.- С.117.
15. Липатникова А.С. Цитокиновый статус - прогностический признак те­чения пептической язвы 12-перстной кишки на фоне синдрома раз­д­раженного кишечника. Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики: Матеріали науково-практичної конференції. – Харків, 2007.- С. 69-70.

## АНОТАЦІЯ

**Ліпатнікова Г.С. Клініко-патогенетичні особливості та лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки, сполученої з синд­ро­мом подразненого кишечнику. - Рукопис**.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних на­ук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби. Луганський дер­жав­ний медичний університет, Луганськ, 2008.

Дисертаційна робота присвячена вивченню клініко-патогенетичних особливостей та оптимізації лікування пептичної виразки дванад­цяти­па­лої кишки, сполученої з синдромом подразненого кишечнику. У хво­­­рих на ПВДПК із супутнім СПК проведено комплексне дослі­джен­ня (клі­ні­ч­не, біохімічне, імунологічне, імуноферментне, ультразвукове органів че­ре­вної порожнини, фіброгастродуоденоскопічне з мно­жин­ною біопсією, гістологічне дослідження біоптатів, діагностика хеліко­бактерної ін­фе­к­ції, інтрагастральна рН-метрія, дослідження стану мік­ропейзажу кишечни­ку). Встановлено наявність взаємозв'язку між показниками клі­тинного іму­ні­тету, про­за­па­ль­ними та протизапальними цитокінами й активністю та по­ши­ре­ністю клі­­ні­чних проявів ПВДПК, сполученої з СПК. Патогенетично об­ґ­­ру­нто­вана доцільність використання в ком­п­лек­сному лікуванні хво­рих на ПВ ДПК, сполучену з СПК, сучасного імуно­ко­рек­то­ру імунофану. Встановлено позитивний вплив імунофану на стан клі­тин­ного іму­нітету та цито­кі­но­во­го профілю крові, а також усу­нен­ня по­ру­­шень з боку мік­ропейзажу кишел­нику та СПК.

**Ключові слова:** пептична виразка дванадцятипалої кишки, синд­ром подразненого кишечнику, клініка, патогенез, ци­то­кі­новий про­філь, імунофан.

**АННОТАЦИЯ**

**Липатникова А.С. Клинико-патогенетические особенности и лечение пептической язвы двенадцатиперстной кишки, сочета­н­­ной с синдромом раздраженного кишечника.- Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата меди­цин­ских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. Луганский го­су­дарственный медицинский университет, Луганск, 2008.

Работа посвящена изучению клинико-патогенетической характе­рис­тики и оптимизации лечения пептической язвы двена­д­цати­пер­стной киш­ки (ПЯДПК), сочетанной с синдромом раздраженного ки­шечника (СРК), обоснованию и решению научной проблемы - улуч­шению ка­че­ства диаг­ностики и повышению эффективности лечения больных с данной соче­та­н­ной па­то­ло­гией. У бо­льных с ПЯДПК, сочетанной с СРК, проведено комп­лек­сное ис­сле­до­ва­ние (клиническое, биохимическое, иммунологическое, им­му­но­фер­ме­н­т­ное, ультразвуковое органов брюшной полости, фиброга­ст­ро­дуо­дено­ско­пическое с биопсией, гистологическое ис­сле­дование би­о­п­та­тов, диагностика хеликобактерной инфекции, интра­гас­т­ральная рН-мет­рия, исследование состояния микропейзажа кишеч­ни­ка). Результаты обс­ле­дования 150 больных с ПЯДПК, соче­тан­ной с СРК, и 30 пациентов с изо­лированной ПЯДПК (контрольная группа), позволили углубить пред­ставления о клинических проявлениях, мор­фо­логических нарушениях со стороны слизи­с­той оболочки двенадцатиперстной киш­­ки, изменениях кле­то­ч­но­го звена иммунитета и цито­ки­нового профиля крови при сочетанной пато­ло­гии. У больных с сочетанной патологией был выявлен бо­ле­вой син­дром, с локализацией в епигастральной области и по ходу толстого кишечника, а также диспептический и астено-невротический синдромы.

Эндоскопически сочетанная патология проявлялась большей глу­би­ной язвенного дефекта, выраженной степенью активности вос­па­ле­ния и большей степенью обсеменения НР слизистой оболочки ДПК.

Со стороны клеточного звена иммунитета установлено наличие Т-лим­фо­пении различной степени выражености, дисбаланса основных субпопуляций Т-кле­ток, вследствие чего иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 имел четкую тен­денцию к снижению. Динамическое иссле­до­вание иммунного статуса показало, что у большин­ства больных с редкими обострениями заболе­ва­ния степень иммунных нарушений менее выражена, чем при частых обострениях ПЯДПК. У боль­ных с впервые выявленой ПЯДПК, сочетанной с СРК, в острый период заболевания вы­явлено существенное увеличение уровня провоспа­ли­те­льных цитоки­нов (IL-1β, IL-2, ФНОα) в крови и дисбаланс концентраций противоспали­те­льного цитокина (IL-4).

Выявлена зависимость иммунологических нарушений от длитель­нос­­ти заболевания. В целом увеличение уровня провоспалительных цито­ки­нов в крови более выражено у больных с впервые выявленою ПЯДПК, чем при раз­­­­витии обострений заболевания. При впервые установленном диа­г­нозе коморбидной патологии (ПЯДПК и СРК) в крови значительно по­вы­шался уровень IL-2 и ФНОα, в то время как концентрация проти­во­во­спа­­лительного IL-4 ос­та­ва­лась в пределах нормы или имела тенден­цию к снижению.

В результате проведенного комплексного лечения с включением имунофана, ус­та­­новлено, что в основной группе больных имела место четкая пози­тив­ная клинико-эндоскопическая динамика. Отмечалось более быстрое ис­че­зновение проявлений болевого, диспептического и астено-невро­ти­чес­кого синдромов у пациентов с коморбидной патологией. Ендо­с­ко­пическая картина после комплексного лечения с включением имунофана, пока­зала ускорение эпителизации язвенного де­фекта. Сочетание имму­но­корректора имунофана и эубиотика позволило нормализовать микро­био­ценоз кише­ч­ника и устранить проявления СРК.

Повторное об­с­ле­до­­вание пациентов после завершения комплекс­но­го лечения с включением имунофана показало его ре­гу­ляторное воз­дей­ствие на конце­н­т­ра­цию провоспалительных (ФНОα, ІL1β, IL2) и проти­воспалительного (IL4) цитокина, с ликвида­цией также нару­ше­ний со стороны клеточного звена имму­ни­тета. В тоже время, у пацие­н­тов групп­пы со­пос­тав­ления в большинстве случаев сохранялись нару­шения изученных им­му­но­логических показателей, что свидетельствует о наличии иммунодефицитного состояния.

Таким образом, включение имунофана в лечебный комплекс при обос­т­рениях ПЯДПК, сочетанной с СРК, способствует достижению стойкой клинической ремиссии, улу­ч­шению иммунологических показа­телей, что, в клиническом плане, прояв­ля­ется более быс­т­рым исчезнове­нием симптоматики обострения и нормализацией общего состояния па­ци­ентов. Выше­изло­жен­ное позволяет считать существенной роль нарушений кле­точного имму­ни­тета и цитокинового профиля в патогенезесочетанной патологии (ПЯДПК и СРК), что не­об­хо­димо учи­ты­вать при проведении лечения данной категории бо­ль­ных.

**Ключевые слова:** пептическая язва двенадцатиперстной кишки, син­д­ром раздраженного кишечника, клиника, патогенез, ци­то­киновый профиль,иммунофан, лечение.

**SUMMARY**

**Lipatnikova A.S. – Clinical pathogenic peculiarities and treatment of pep­tic ulcer diseases in combination with irritable bowel syndrome.- Ma­nus­cript.**

The dissertation submitted according to the requirements for awarding the degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.02 - internal dise­ases. Lugansk State Medical University, Lugansk, 2008.

The dissertation is devoted to improvement of the quality of diagnosis to raise the treatment effectiveness of with peptic ulcer diseases accompanied by ir­ri­tation bowel syndrome. Complex investigations (clinical, biochemical, cytolo­gi­cal, cy­to­chemical, immunologic parameters, ultrasonographic, fibrogastros­co­py with biopsy, histological screening of helicobacter infection, determine the condition of the microlandscape of the intestines) are carried out on patients with combination pathology. The interrelationship between these parameters and pre­valence of peptic ulcer is described. Patients with this combined pathology, have changes in cytokines level and inflammatory activity. As a result of the complex treatment of the imunofan, it is established, that in this fundamental group of patients, a pos­i­tive dynamics of immunologic parameters with breakdowns in a cellular part of im­munity took place. During this time, comparative group of pa­tients with of breakdown in immunologic parameters and lance had an im­mu­no­deficiency con­di­tion, were used as controls. Repeated investigations con­duc­ted on these patients, after treatment with imunofan has shown regularity the in­flu­ence exerted on the con­centration of proinflammatory (TNF, ІL1, IL2) and an­tiinflammatory (IL4) mediators. Thus, used of imunofan in the complex treat­ment of aggravations pep­tic ulcer diseases accompanied by irritation bowel syn­d­rome, promotes impro­ve­ment immunologic parameters: liquidations Т-lym­fo­penia and disbalance fun­da­mental regularity cells that is clinically shown by faster disappearance of the symptoms of aggravation, arrival of proof remission and the overall improvement in the general condition of patients.

**Key words:** peptic ulcer diseases, irritation bowel syndrome, cells im­mu­ni­ty, cytokines level, imunofan, treatment.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>