

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І. І. МЕЧНИКОВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

ШЕЙХ САДЖАДЕ МОХАММАДРЕЗА

УДК: 612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.24

**СТАН ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ ІЗ СИНДРОМОМ
ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В ЗОНАХ
РАДІОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ**

14.03.08 - імунологія та алергологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Харків – 2017

Дисертація є рукопис.

Роботу виконано у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Кузнецова Лариса Володимирівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Чернуський В'ячеслав Григорович**, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», провідний науковий співробітник лабораторії протимікробних засобів;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Рекалова Олена Михайлівна**, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», завідувач лабораторії клінічної імунології

Захист відбудеться " 20 " грудня 2017 р. об 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01 ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України" за адресою: 61057, Харків, вул. Пушкінська, 14-16.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України" за адресою: 61057, Харків, вул. Пушкінська, 14-16.

Автореферат розісланий " 16 " листопада 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01,
кандидат медичних наук



Бруснік С. В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останнім часом зросла актуальність проблеми виникнення функціональних порушень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема синдрому подразненого кишківника (СПК), у дітей та підлітків під впливом тривалої дії малих доз радіації у зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС. СПК у дітей та підлітків на забруднених територіях зустрічається на 40 % частіше, ніж на незабруднених територіях та перебігає на фоні дисбіозу (ДБ). Це пов'язано з дією радіонуклідів на різні ланки нейрогормональної та імунної регуляції роботи ШКТ (Бар'яхтар В. Г., 2011, Передерій В. Г., 2012, Чумак А.А., 2012).

Синдром подразненого кишківника є найбільш поширеним серед гастроентерологічних захворювань і спостерігається у 40-70 % хворих із захворюваннями органів травлення (Brun R., 2010). Патолофізіологічною основою СПК є прискорений кишковий транзит, порушення вісцеральної чутливості, малоабсорбція жовчних кислот і підвищення кишкової проникності (Охотнікова О.М., 2009). СПК в даний час розглядається як наслідок порушень у нейрогуморальній регуляції ШКТ (Звягінцева Т. Д., 2013). Грають велику роль також порушення мікрофлори кишківника (Осьодло Г.В., 2012). Роль імунологічних порушень в розвитку СПК маловивчено (Козачок М.М., 2012). Серед хворих на СПК найбільш поширена та більш складна для курації група дітей з переважанням діареї та наявністю дисбактеріозу (Чумак А.А., 2014).

СПК на сучасному етапі розвитку проблеми розглядається як поліетіологічне захворювання. Не зважаючи на широке розповсюдження СПК, його етіопатогенез до кінця не розшифровано. Відсутня і єдина схема терапії, яка б змогла забезпечити ефективний контроль над цією хворобою. За даними вітчизняних та закордонних авторів тривалої клінічної ремісії можна досягти лише у 10 - 20 % пацієнтів (Гриневич Ю.А., 2006; Коляда Т.І., Бруснік С.В., 2007). Близько 60 % пацієнтів із СПК, не зважаючи на проведений курс лікування продовжують відчувати біль у черевній порожнині, страждають від надмірного газоутворення та нестійкого стільця (Бельмер С.В., 2016).

Безперервні спроби розробити ефективну схему лікування СПК з пролонгованою дією поки не дали суттєвих результатів ні для жодного варіанту перебігу захворювання. Тому розробка ефективних методів терапії дітей із СПК є актуальним та затребуваним для науки та практичної охорони здоров'я.

Одним з важливих напрямків у підході до лікування дітей хворих на СПК, які зазнали впливу малих доз радіації, є запропоноване автором нове вирішення поставленої проблеми шляхом розробки методів корекції імунних розладів та відновлення мікробіоценозу кишківника на підставі аналізу динаміки імунних показників, отриманих при проведенні комплексу клініко-імунологічних обстежень дітей та підлітків, що проживають в зоні впливу Чорнобильської АЕС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика "Вивчення порушень імунного статусу з урахуванням факторів кооперації у алергологічних хворих та розробка специфічної і неспецифічної імуномодуляції в комплексній терапії" (держреєстраційний номер 0105U003862).

Мета і завдання дослідження. *Мета* – підвищення ефективності лікування дітей та підлітків із СПК і діареєю (СПК-Д) та дисбіозом, що зазнали впливу малих доз радіації на підставі вивчення стану імунітету за допомогою включення до комплексної терапії імунокорегуючих засобів.

Завдання дослідження:

1. Встановити дозу опромінення (^{137}Cs) дітей і підлітків України з синдромом подразненого кишківника на фоні дисбіозу, які мешкають на радіоактивно-забрудненій території.

2. Визначити характер порушень в окремих ланках імунітету у дітей та підлітків із синдромом подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом, які мешкають на радіоактивно-забрудненій території.

3. Вивчити цитокіновий статус дітей та підлітків із синдромом подразненого кишківника з діареєю на фоні дисбіозу.

4. Визначити ступінь порушення мікробіоценозу кишківника у дітей та підлітків з СПК-Д та дисбіозом.

5. Визначити особливості та характер клінічного перебігу СПК-Д та дисбіозом у дітей та підлітків, які мешкають на радіоактивно-забрудненій території (РЗТ) у порівнянні з їх однолітками хворими на СПК-Д із дисбіозом, які мешкають на незабрудненій території.

6. Встановити ефективність застосування в комплексному лікуванні дітей з СПК-Д та дисбіозом Поліоксидонія, Лациуму та Біфіформ-комплексу.

Об'єкт дослідження: синдром подразненого кишківника з діареєю у дітей та підлітків при впливі малих доз радіації на фоні дисбіозу кишківника з порушеннями імунного статусу.

Предмет дослідження: імунологічні (субпопуляції лімфоцитів, імуноглобуліни, фактор некрозу пухлини-альфа та цитокіновий профіль) показники в процесі лікування хворих із синдромом подразненого кишківника з діареєю на фоні дисбіозу, мікробіологічний склад фекалій, нові терапевтичні підходи до імунокорекції при використанні імуномодуляторів.

Методи дослідження: загальноклінічні, функціональні, радіологічні, імунологічні, імуноферментні, мікробіологічні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше показана значимість проблеми синдрому подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом у дітей та підлітків України, які мешкають на радіоактивно-забрудненій території внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Вперше показано, що СПК з діареєю та дисбіозом у дітей та підлітків, що мешкають на забрудненій радіонуклідами території, перебігає на тлі дисфункції імунної системи, зниження у периферичній крові вмісту $CD3^+$, $CD4^+$ -клітин, підвищення кількості $CD22^+$ -клітин, дисбалансу Т- і В-лімфоцитів, $CD4^+/CD8^+$ -клітин, зниження фагоцитарної здатності лейкоцитів, розладів у цитокіновій мережі, підвищення концентрації у сироватці крові ІЛ-1 α , ІЛ-4, ФНП- α , дисбалансу ІЛ-4/ІНФ- γ , підвищення рівня ІgЕ, ЦІК. У дітей із СПК-Д та ДБ, які мешкають на незабрудненій території, імунні розлади торкаються тільки підвищення рівня у периферичній крові ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α , дисбалансу ІЛ-4/ІНФ- γ , підвищення вмісту ІgЕ.

Показано, що порушення в імунному статусі дітей посилює перебіг СПК-Д та сприяє розвитку дисбіозу кишківника.

Вперше науково-обґрунтовано застосування Поліоксидонія у складі традиційної терапії для лікування дітей та підлітків з СПК-Д та дисбіозом.

Доведено, що застосування імуномодулятора Поліоксидонія у комплексній терапії дітей із СПК-Д та дисбіозом, що зазнали радіаційного впливу, сприяє підвищенню її ефективності, відновлює імунореактивність організму.

По закінченню курсу лікування у дітей спостерігається відновлення балансу Т/В-лімфоцитів, $CD4^+/CD8^+$ -клітин, ІЛ-4/ІНФ- γ , нормалізується рівень у периферичній крові $CD3^+$, $CD4^+$ -клітин, знижується концентрація ЦІК та ІgЕ, підвищується рівень ІgА, нормалізується вміст ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α , підвищується фагоцитарна здатність (ФЧ, ФІ, БЦ) лейкоцитів крові.

За клінічними проявами хвороби у 40,9 % дітей, що приймали Поліоксидоній, Лациум та Біфіформ-комплекс, спостерігався відмінний результат (ефективність лікування 5 балів), що показує - больові симптоми і діарея не спостерігалися, працездатність не порушувалася. У 45,5 % пацієнтів отримано добрий ефект (4 бали) - больовий симптом зник в процесі лікування, але періодично турбувала діарея. Працездатність хворих повністю зберігалася. Задовільний ефект (3 бали) відзначений у 13,6 % хворих.

Доведена ефективність відновлення мікробіоценозу кишківника у дітей з СПК-Д, що зазнали радіаційного впливу, при застосовуванні поряд з Поліоксидонієм пробіотиків Лациум та Біфіформ-комплексу.

Встановлено, що тільки у комплексі з імуномодулятором Поліоксидонієм пробіотики Лациум та Біфіформ-комплекс спроможні відновлювати мікробіоценоз кишківника дітей із СПК-Д та дисбіозом.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження зазначили, що у дітей та підлітків, які мешкають на РЗТ, синдром подразненого кишківнику з діареєю та дисбіозом перебігає на тлі розладів в системі імунітету.

Отримані данні дозволили запропонувати включати в комплексне лікування дітей та підлітків з СПК-Д на фоні дисбіозу імуномодулятор Поліоксидоній, пробіотик Лациум і Біфіформ – комплекс.

Розроблений підхід дозволяє підвищити ефективність лікування, швидке відновлення імунореактивності організму та мікробіоценозу кишківника.

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес на кафедрі клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 20.01.2014 р.), в практику роботи Українського спеціалізованого диспансера радіаційного захисту населення МОЗ України (акт впровадження від 21.01.2014 р.).

Особистий внесок дисертанта. Автор самостійно, в повному обсязі виконав імунологічні дослідження за темою дисертації, провів клінічне обстеження обраного контингенту хворих, запропонував та оцінив ефективність розроблених способів імунокорекції хворих із синдромом подразненого кишківника з діареєю на фоні дисбіозу кишківника. Провів статистичну обробку отриманих результатів та їх аналіз, сформулював висновки роботи та практичні рекомендації, здійснив їх впровадження в клінічну практику.

Персональний внесок автора у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів роботи. Основні результати дослідження та положення дисертації були представлені на конференціях з клінічної імунології та алергології, на науково-практичних конференціях Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації: Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 6th Annual Conference of the German Society for Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKL). – Leipzig, Germany, October 7 – 10, 2009; VIII Київській щорічній конференції «Актуальні питання алергології, клінічної та лабораторної імунології», м. Київ, 15-16 жовтня 2009 р.; міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічних та імунозалежних захворювань в Україні та місті Києві», м. Київ, 18-19 березня 2010 р.; міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної, лабораторної імунології та алергології: перспективи розвитку», м. Київ, 31 березня - 1 квітня 2011 р.; 25th Annual Conference «Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)», Melbourne, Australia, 10-13 September 2014; European academy of allergy & clinical immunology, Helsinki, Finland, 17-21 June 2017.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць (1 – одноосібно), з них 11 статей (4 - у наукових фахових виданнях України, 7 - у міжнародних виданнях), 4 тез доповідей на науковий міжнародних конгресах та конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 133 сторінках машинописного тексту; включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаних джерел літератури складають 194 роботи, з них 89 кирилицею і 105 - латиницею. Матеріал дисертації ілюстрований 23 таблицями та 7 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи досліджень. Робота заснована на аналізі результатів обстеження 145 дітей і підлітків хворих на синдром подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом, з яких було сформовано дві групи. Основну групу склали 75 дітей і підлітків, у яких був діагностований СПК-Д, що перебігає на фоні дисбіозу кишківника. Діти і підлітки проживали в зоні Чорнобильської АЕС на радіаційно-забруднених територіях, проходили стаціонарне обстеження в Українському спеціалізованому диспансері радіаційного захисту населення МОЗ України. Дана Державна установа з 1986 року надає амбулаторно-консультативну допомогу дітям і дорослим, і стаціонарну дітям від 1-го року до 18 років, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, і які проживають на інших екологічно-забруднених територіях України. Порівняльну групу склали 70 дітей і підлітків із СПК-Д та дисбіозом кишківника, які проживали на екологічно-чистій території в місті Києві. За віковим та статевим складом основна та порівняльна групи дітей і підлітків були ідентичні.

75 дітей і підлітків основної групи (1 група) розподілялися на дві вікові підгрупи: 34 пацієнта віком від 10 до 13,9 років (1 а підгрупа: 47 % хлопчиків і 53 % дівчаток), 41 пацієнт у віці від 14 до 18 років (1 б підгрупа: 46 % хлопчиків і 54 % дівчаток). Групу порівняння склали 36 пацієнтів у віці від 10 до 13,9 років (2 а підгрупа: 45 % хлопчиків і 55 % дівчаток), 34 пацієнта віком від 14 до 18 років (2 б підгрупа: 46 % хлопчиків і 54 % дівчаток). Контрольну групу (3 група) склали 30 практично здорових дітей і підлітків, які проживають в місті Києві, їх також було розділено на дві вікові підгрупи: 16 дітей у віці від 10 до 13,9 років (3 а підгрупа: 45 % хлопчиків і 55 % дівчаток), 14 дітей у віці від 14 до 18 років (3 б підгрупа: 46 % хлопчиків і 54 % дівчаток). Всім хворим виконували загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові. Визначали рівні глюкози, тимолову пробу, загальний холестерин, білірубін, печінкові ферменти (АЛТ, АСТ).

Діагностика СПК-Д будувалася на клінічній оцінці скарг хворого, відповідно до критеріїв Меннінга і Римських критеріїв. Згідно Римським критеріям IV (2016), діагноз СПК-Д встановлювали за наявності рецидивуючого абдомінального болю, який спостерігався в середньому раз на тиждень за останні 3 місяця, що пов'язаний з двома або більш критеріями:

дефекацією, зміни частоти випорожнень, зміною форми випорожнень на протязі останніх 3 місяців з загальною тривалістю скарг не менш 6 місяців.

У залежності від типу випорожнень відокремлювали 4 види (типи) СПК – з переважанням запору (СПК-З), з переважанням діареї (СПК-Д), змішаний (СПК-З) та неспецифічний (СПК-Н). У практиці часто спостерігається гетерогенність симптомів та «переміщення» одного і того ж пацієнта з одного виду СПК до іншого. По цьому у роботі було досліджено найбільш поширену групу дітей - з синдромом подразненого кишечника з переважанням діареї та наявністю дисбактеріозу.

При верифікації діагнозу виключали так звані «симптоми тривоги»: зниження рівня гемоглобіну та заліза у крові, лейкоцитоз, прискорене ШОЕ, нічну симптоматику, зниження маси тіла, зміну показників біохімічних та імунологічних проб.

Показники активності цезію-137 у досліджених дітей вимірювали за допомогою методу спектродозиметрії (прилад Гамма-поліус, Москва). Основне завдання клінічної дозиметрії полягало у кількісному описі просторового та часового розподілу поглиненої енергії випромінювання в тілі опроміненого хворого.

Імунологічне обстеження включало дослідження показників імунітету - кількість, субпопуляційний склад і функціональний стан лімфоцитів CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD22⁺, кількість імуноглобулінів А, М, G, Е, ЦІК та цитокінів (ІЛ-1α, ІЛ-4, ФНП-α, ІФН-γ) в периферичній крові.

Субпопуляції лімфоцитів визначали на лазерному проточному цитофлюориметрі Becton Dickinson Facscalibur (USA) з використанням триколірних наборів CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺ лімфоцитів. Завис нейтрофілів крові отримували шляхом поділу клітин на градієнті щільності фіколл - верографін 1,119 г/см³. Клітини підраховували в камері Горяєва і доводили їх кількість до робочого розведення. Для визначення поглинальної здатності нейтрофільних гранулоцитів щодо часток латексу застосовували метод С. Г. Потапової із співавт. (1999).

Сироватковий вміст досліджуваних цитокінів визначали спектрофотокolorиметричним методом з використанням набору реактивів для імуноферментного аналізу (ІФА) фірм IBL (Гамбург, Німеччина) (ІЛ-1α, ІЛ-4, ІФН-γ) і Innogenetics NV (Бельгія) (ФНП-α) на напівавтоматичному спектрофотокolorиметричному аналізаторі Statfax фірми Labsystems (Фінляндія), на якому по збудованій лінійній залежності концентрації досліджуваних цитокінів від оптичної щільності визначали значення вмісту досліджуваних речовин у дослідних зразках.

Визначення імуноглобулінів різних класів проводили за методом Mancini et al., 1969.

Визначення рівня загального IgE проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів, що випускаються

Ставропольським НВО "Алерген" (Росія). Облік результатів проводили на фотометрі типу "Мультискан" (Фінляндія) при довжині хвилі 492 нм.

Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали в сироватці крові методом преципітації в 3,5 % поліетиленгліколі з молекулярною масою 6000 Дальтон з подальшою спектрофотометрією при довжині хвилі 450 нм.

Для оцінки дисбіозу кишечника у досліджених дітей використовували бактеріологічний метод (Барсук А. Л., 2000). Критерієм ступеню дисбіозу було зниження кількості біфідо-бактерій менше 10^8 КУО/г фекалій; зниження кількості лактобацил менше 10^6 КУО/г; зниження загальної кількості кишкової палички та кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями менше 10^6 КУО/г; поява кишкової палички із зміненими властивостями (лактозонегативні, із зміненими ферментативними властивостями) в кількості більш 10 % від загального їх числа; вміст ентерококів в кількості більше 10^6 КУО/г; поява гемолітичної мікрофлори (кишкова паличка, стафілокок); наявність умовно-патогенних грам негативних паличок роду *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*; вміст грибів роду *Candida* більше 10^2 КУО/г; наявність золотистих стафілококів; вміст епідермальних стафілококів більш 10^5 КУО/г; вміст клостридій більш 10^5 КУО/г.

Критерії ступеню вираженості мікробіологічних порушень у дітей основної групи при дисбіозі представлені в Уніфікованому клінічному протоколі медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення (Затверджено Наказом МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59):

1 ступінь мікробіологічних порушень у дітей старше 1 року характеризувалася зниженням вмісту біфідобактерій нижче 10^8 КУО/г, лактобактерій – до 10^5 - 10^6 КУО/г, типових ешерихій – до 10^6 КУО/г або підвищенням типових ешерихій (можливо) – до 10^9 - 10^{10} КУО/г.

2 ступінь мікробіологічних порушень у дітей старше 1 року характеризувалася зниженням вмісту біфідобактерій до нижче 10^7 КУО/г, лактобактерій – до 10^4 КУО/г та нижче, підвищення вмісту гемолітичних ешерихій або інших умовно-патогенних бактерій – до 10^5 - 10^7 КУО/г або виявлення асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів в концентрації – до 10^4 - 10^5 КУО/г.

3 ступінь мікробіологічних порушень у дітей старше 1 року характеризувалася зниженням вмісту біфідобактерій до 10^6 КУО/г, лактобактерій – нижче 10^4 КУО/г, виявлення асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів в концентрації – до 10^7 - 10^8 КУО/г та наявністю грибкової флори 10^3 - 10^4 КУО/г.

4 ступінь мікробіологічних порушень у дітей старше 1 року характеризувалася зниженням вмісту біфідобактерій до 10^6 КУО/г, лактобактерій – нижче 10^4 КУО/г або відсутністю, виявлення асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів в концентрації вище 10^8 КУО/г та наявністю грибкової флори вище 10^4 КУО/г.

Ефективність лікування та імунокорекції було вивчено у 41 пацієнта основної групи (у віці 14 – 18 років), у яких спостерігались розлади в імунному стані та ДБ кишківника, серед них 22 пацієнтам цієї групи на фоні базисної терапії призначали Поліоксидоній, Лациум і Біфіформ-комплекс. Поліоксидоній (ПО) внутрішньом'язово по 0,06 грамів три дні поспіль, потім через день ще 5 - 7 ін'єкцій, і повторний курс по 0,06 грамів 2 рази на тиждень ще 10 ін'єкцій. Контролем імунологічних досліджень слугували 20 практично здорових осіб - донорів крові.

Групу порівняння склали 19 пацієнтів основної групи, які отримували тільки базисну терапію для лікування дітей із СПК-Д згідно з протоколом МОЗ України № 471 від 10.08.2007 р., яка включала препарати терпкої, обволікаючої дії та адсорбенти. У випадку їх неефективності призначали агоніст мюоніоїдних рецепторів (лоперамід), пре та пробіотики, а також ферментативні препарати (панзинорм, панкреатин, креон) у дозах за віком.

Обидві групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю перебігу СПК-Д із дисбіозом кишківника.

Для корекції кишкового дисбіозу хворим із СПК-Д на фоні дисбіозу кишківника призначали про- і пребіотики залежно від ступеня дисбіозу, а також з урахуванням основної терапії. Пацієнтам, яким за показаннями проводилася терапія антибіотиками, призначали пробіотик Лациум. До складу Лациума входять комбінація живих пробіотичних бактерій не менш 1×10^9 КУО/г *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*. Лациум призначали на термін 10 - 14 днів, після чого рекомендували Біфіформ – комплекс, до складу якого входить пребіотик інουλін 450 мг (з кореня *Cichorium int.*) і пробіотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) - 1×10^9 КУО, *Lactobacillus acidophilus* (LA - 5) - 1×10^8 КУО, *Bifidobacterium lactis* (BB - 12) - 1×10^9 КУО.

Дітям із СПК-Д з дисбіозом призначали диференційовану дієту з урахуванням характеру випорожнення: при діарейному синдромі на 10 - 14 днів рекомендували бульйони, рисову кашу, м'ясні тефтелі, чорний чай, сухарі, з поступовим розширенням раціону, а також призначали ферментні препарати (Креон 10000).

Ефективність лікування оцінювали за клінічними ознаками, змінами в імунному статусі та показниками мікробіоценозу кишківника.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з визначенням показників достовірності за Стьюдентом та ймовірності відмінностей. Для виявлення взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз. Обробку результатів виконували на Windows XP з використанням програми для статистичної обробки даних SPSS 12. Достовірність результатів вважалась встановленою, якщо ймовірність такої дорівнювала не менше 95 % ($P < 0,05$).

Результати власних досліджень. Встановлено, що діти і підлітки із СПК-Д та ДБ, що мешкають на РЗТ, акумулювали дозу опромінення ^{137}Cs $48,7 \pm 14,5 - 50,8 \pm 13,5$ μCi , що в разі перевищує дозу, яку отримували діти, що проживають на незабрудненій території (табл.1).

Таблиця 1

Показники активності ^{137}Cs у вікових підгрупах дітей та підлітків із СПК-Д та ДБ у порівнянні з групою контролю

Групи пацієнтів	Кількість пацієнтів, n	Вік пацієнтів	Cs-137, μCi
<i>Основна група</i>			
1a	34	10 - 13,9	$50,8 \pm 13,5^{*,**}$
1б	41	14 - 18	$48,7 \pm 14,5^{*,**}$
<i>Група порівняння</i>			
2a	36	10 - 13,9	$25,2 \pm 1,3$
2б	34	14 - 18	$24,9 \pm 1,3$
<i>Контрольна група</i>			
3a	16	10 - 13,9	$24,6 \pm 0,9$
3б	14	14 - 18	$24,7 \pm 0,6$

Примітки: 1) * - статистично підтверджена різниця ($P < 0,05$) у порівнянні із контрольною групою, 2) ** - статистично підтверджена різниця ($P < 0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Імунологічні дослідження встановили, що у дітей та підлітків основної групи (підгрупа 1a та 1б) у периферичній крові спостерігалось достовірне ($P < 0,05$) зниження вмісту CD3^+ та CD4^+ - клітин, підвищення кількості CD22^+ - клітин, порушення балансу між Т- і В-лімфоцитами та $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ - клітинами, зниження фагоцитарної здатності нейтрофілів, підвищення концентрації у сироватці крові IgE та ЦІК (табл. 2, 3).

У цитокіновій мережі відзначалось підвищення рівней ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП- α та порушення балансу ІЛ-4/ІНФ- γ (табл.4). Встановлено, що глибина зрушень у цитокіновій мережі значно більш у пацієнтів основної групи, ніж у групи порівняння. Достовірні відмінності торкались рівня підвищення усіх вивчених прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП- α), та відношення ІЛ-4/ІНФ- γ .

У дітей та підлітків групи порівняння в підгрупах 2a та 2б імунні порушення спостерігались тільки у мережі цитокінів і торкались підвищення рівня у периферичній крові ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП- α , дисбалансу між ІЛ-4 і ІНФ- γ та підвищення рівня IgE (табл. 2, 4). У цій групі пацієнтів не відмічалось розладів дисбалансу Т-/В-лімфоцитів, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ -клітин та достовірних змін у фагоцитарній активності лейкоцитів крові (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Показники імунітету пацієнтів із СПК-Д та ДБ основної та порівняльної груп

Показники	Основна група, n=75		Група порівняння, n =70		Контрольна група n=30	
	1а, n=34	1б, n=41	2а, n=36	2б, n=34	3а, n=16	3б, n=14
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	5,2±0,56	5,4±0,61	6,1±0,39	6,3±0,28	6,1±0,34	6,3±0,25
Лімфоцити, x10 ⁹ /л	15,6±0,31 ^{*,**}	15,9±0,33 ^{*,**}	20,0±0,19	19,0±0,19	26,0±0,16	27,0±0,15
%	30,1±1,8	29,6±1,8	33,6±1,6	32,0±1,4	34,2±1,2	32,8±1,1
CD3 ⁺ - кл., %	50,1±2,7 ^{*,**}	51,3±2,8 ^{*,**}	58,1±3,1	60,3±3,2	58,6±3,0	62,1±3,1
CD4 ⁺ - кл., %	30,3±1,7 ^{*,**}	30,5±1,8 ^{*,**}	36,9±1,8	39,0±1,9	38,8±1,6	39,9±1,6
CD8 ⁺ - кл., %	20,9±1,5	21,1±1,6	21,0±1,6	21,3±1,7	21,2±1,3	20,1±1,1
CD16 ⁺ - кл., %	13,1±0,9	12,7±0,8	12,4±0,8	12,3±0,8	12,5±0,7	12,1±0,7
CD22 ⁺ - кл., %	24,3±1,4 ^{*,**}	24,9±1,3 ^{*,**}	20,8±1,8	20,6±1,7	19,5±1,2	18,1±1,0
CD3/CD22 ⁺ -кл.	2,0±1,2 ^{*,**}	2,0±1,2 ^{*,**}	2,8±1,5	2,9±1,6	3,0±1,5	3,4±1,7
CD4/CD8 ⁺ - кл.	1,4±0,1 ^{*,**}	1,5±0,1 ^{*,**}	1,7±0,1	1,7±0,1	1,8±0,1	1,9±0,1
IgA, г/л	1,2±0,2	1,1±0,2	1,3±0,2	1,2±0,2	1,3±0,1	1,3±0,1
IgM, г/л	1,3±0,2	1,5±0,2	1,2±0,2	1,3±0,2	1,1±0,1	1,3±0,1
IgG, г/л	12,2±2,7	11,9±2,3	13,2 ± 3,1	12,7±1,8	12,0 ±1,0	12,3±1,1
IgE, ng/ml	221,9± 27,4 ^{*,**}	224,7± 27,1 ^{*,**}	138,5± 14,6 [*]	140,6± 15,9 [*]	65,3±3,1	71,3±4,5

Примітки: 1) * - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів із СПК-Д і ДБ та контрольною групою; 2) ** - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів основної та порівняльної груп.

Таблиця 3

Фагоцитарна здатність нейтрофілів та концентрація ЦК в периферичній крові пацієнтів із СПК-Д та ДБ основної та порівняльної груп

Групи пацієнтів		Кількість обстежених пацієнтів	Показники		
			ФП, %	ФЧ, ум.од.	ЦК, ум.од.
Основна група	1а	n = 34	58±3,3 ^{*,**}	4,3±0,5 ^{*,**}	73,5±7,6
	1б	n = 41	61,5±4,2 ^{*,**}	4,6±0,5 ^{*,**}	75,3 ±7,7 ^{*,**}
Порівняльна група	2а	n = 36	69,5±4,3	5,8±0,6 [*]	40,6±2,8
	2б	n = 34	73,4±4,5	6,2±0,6	43,1±2,9
Контрольна група	3а	n = 16	70,7±3,9	6,0±0,6	39,8±2,6
	3б	n = 14	74,8±4,0	6,3±0,6	40,9±2,7

Примітки: 1) * - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів із СПК-Д і ДБ та контрольною групою; 2) ** - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів основної та порівняльної груп.

Таблиця 4

**Концентрація цитокінів у периферичній крові пацієнтів із СПК-Д та ДБ
основної та порівняльної груп**

Показники	Основна група, n=75		Група порівняння, n=70		Контрольна група, n=30	
	1а, n=34	1б, n=41	2а, n=36	2б, n=34	3а, n=16	3б, n=14
ІЛ-1α, пкг/мл	97,5±10,8 ^{*,**}	101,3±11,9 ^{*,**}	69,8±6,8 [*]	71,4±7,5 [*]	30,1±3,4	29,8±3,3
ФНП-α, пкг/мл	100,7±11,3 ^{*,**}	112,6±12, ^{*,**}	70,6±8,4 [*]	78,0±8,9 [*]	50,9±5,2	56,2±5,3
ІЛ-4, пкг/мл	56,1±5,1 ^{*,**}	59,2±6,3 ^{*,**}	39,8±4,4 [*]	43,2±4,6 [*]	25,7±2,7	27,1±2,9
ІНФ-γ, пкг/мл	5,8±0,6 [*]	6,4±0,7 [*]	7,1±0,8 [*]	7,2±0,8 [*]	8,8±0,9	9,2±0,9
ІЛ-4/ІНФ-γ	7,9±0,8 ^{*,**}	9,2±0,9 ^{*,**}	5,6±0,6 [*]	6,0±0,6 [*]	2,9±0,3	2,9±0,3

Примітки: 1) * - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів із СПК-Д і ДБ та контрольною групою; 2) ** - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів основної та порівняльної груп.

Слід зазначити, що у пацієнтів основної групи обох вікових підгруп на відміну від пацієнтів групи порівняння розлади у цитокіновій мережі знаходились у прямому зв'язку зі зниженням вмісту CD3⁺ та CD4⁺- клітин в периферичній крові, порушенням балансу Т-/В- лімфоцити, CD4⁺/CD8⁺-клітин, зниженням фагоцитарної активності лейкоцитів крові.

Вивчення клінічного перебігу захворювання показало, що у пацієнтів основної групи (підгрупи 1а (n=34) та 1б (n=41)) у порівнянні з групою порівняння (підгрупи 2а (n=36) та 2б (n=34)) біль внизу живота була відповідно у 52,9 %, 51,2 % та 44,4 %, 41,2 % дітей; по всьому животі спостерігалась у 29,4 %, 29,3 % та 11,1 %, 14,7% дітей. Біль частіше носила тупий і спастичний характер (відповідно у 35,2 %, 39,0% та 26,5%, 26,9% пацієнтів 1а і 1б підгруп), у групі порівняння відповідно 16,7%, 14,7% та 11,1%, 17,6%. У пацієнтів підгруп 2а і 2б біль носила легкий, короткотривалий характер. У хворих основної групи випорожнення були частішими ніж у хворих груп порівняння.

Вивчання мікробіоценозу кишківника дітей та підлітків, які мешкають на РЗТ, засвідчило, що в основній групі підгрупах 1а і 1б переважали діти з дисбіозом II та III ступенів, їх загальна чисельність складала відповідно 85,2 % та 85,5 %, I ступеня – 11,7% та 12,1%, IV ступеня – 2,9% - 2,4% (рис.1).

У дітей порівняльної групи в підгрупах 2а та 2б розлади в мікробіоценозі кишківника були меншими. Діти цих підгруп мали переважно дисбіоз I та II ступеня (загальна кількість дітей складала відповідно 80,5 % та 79,3 %) (рис.1). Дітей з IV ступенем дисбіозу у цих підгрупах не спостерігалось. При порівнянні дітей основної групи (підгрупи 1а, 1б) з дітьми групи порівняння (підгрупи 2а та 2б) видно, що у основній групі значно менше дітей з дисбіозом

I ступеня і значно більше дітей з дисбіозом III ступеня, що свідчить за те, що у дітей, які мешкають на РЗТ СПК-Д перебігає на тлі більш значних порушень у мікробному складі кишківника.

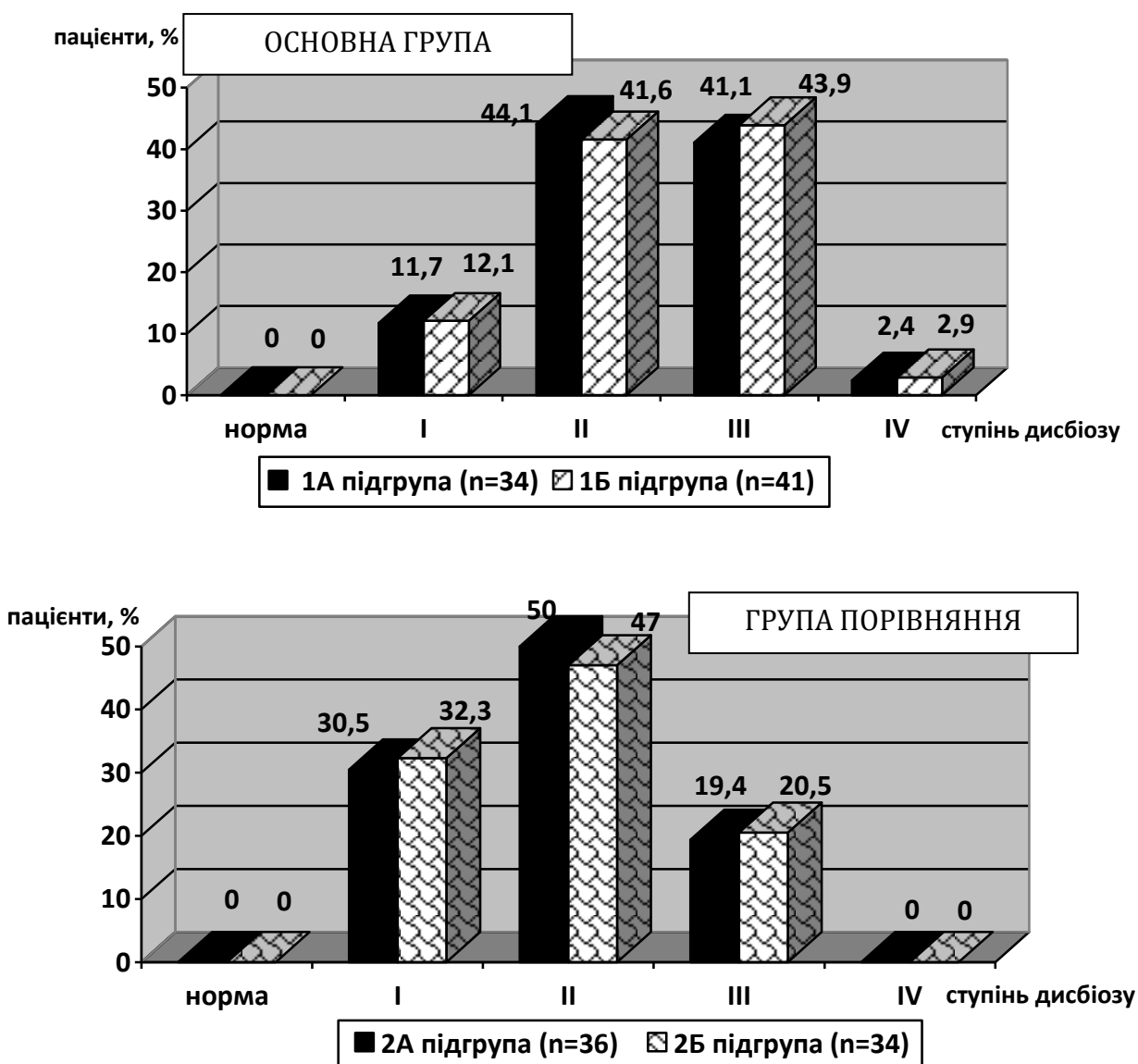


Рис. 1. Стан дисбіозу кишківника дітей із СПК та ДБ основної та порівняльної груп

Отримані дані обґрунтовують необхідність проведення імунокорегуючої терапії у хворих на СПК-Д та ДБ. Було встановлено, що 40,9 % хворих на СПК-Д та ДБ, які отримували Поліоксидоній, Лациум та Біфіформ-комплекс відмічався відмінний результат (ефективність лікування становить 5 балів). У пацієнтів нормалізувалися випорожнення, зникали метеоризм, болі у животі та прояви травного дискомфорту, у калі не виявлялося патологічних домішок, зберігався повсякденний життєвий ритм та здатність до відвідування школи. У 45,5 % хворих розроблена терапія дала добрий ефект (4 бала). У пацієнтів відмічалася нормалізація випорожнень, зникнення метеоризму, больового

синдрому, патологічних домішок у калі не виявлялось. Повсякденний життєвий ритм та здатність до відвідування школи у хворих повністю зберігалися. Задовільний ефект (3 бали) відмічався у 13,6 % хворих.

У пацієнтів групи порівняння, які отримували тільки базисну терапію відмінний результат (5 балів) не спостерігався у жодного хворого, добрий ефект (4 бали) – у 15,7 % хворих, задовільний (3 бали) – у 84,3 % хворих.

У хворих, які отримували Поліоксидоній у комплексі з Лациумом та Біфіформ-комплексом, що мали клінічний ефект 4 та 5 балів після завершення лікування відмічалось підвищення до рівня осіб контрольної групи вмісту у периферичній крові CD3⁺ та CD4⁺ - клітин, нормалізація індексу Т-/В-лімфоцитів, CD4⁺/CD8⁺-лімфоцити, зниження концентрації ЦІК та ІgЕ, нормалізація вмісту ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП-α, індексу ІЛ4/ІНФ-γ, підвищення фагоцитарної здатності лейкоцитів крові (табл. 6, 7).

Таблиця 6

Показники імунітету пацієнтів із СПК-Д та ДБ (основна група) до і після курсу терапії

Показники	Основна група				Конт- рольна група, n=14
	клінічний ефект 4 та 5 балів, n=19		клінічний ефект 3 бали, n=3		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	5,4±0,4	6,4±0,3	5,4±0,6	5,7±0,6	6,3±0,2
Лімфоцити, x10 ⁹ /л	1,5±0,3*	2,0±0,2	1,5±0,3*	1,7±0,3	2,0±0,1
%	29,5±1,8	31,9±1,6	29,6±1,8	30,9±1,8	32,8±1,1
CD3 ⁺ - кл., %	51,2±2,8*	63,6±2,8**	51,1±2,9*	57,6±2,9**	62,1±3,1
CD4 ⁺ - кл., %	30,6±1,8*	40,4±1,7**	30,5±1,8*	36,5±1,8**	39,9±1,6
CD8 ⁺ - кл., %	21,0±1,6	21,2±1,6	21,1±1,6	21,0±1,6	20,1±1,1
CD16 ⁺ - кл., %	12,7±0,8	13,8±0,9	12,7±0,8	12,7±0,8	12,1±0,7
CD22 ⁺ - кл., %	24,9±1,3*	18,3±1,5**	24,9±1,5*	21,5±1,6*	18,1±1,0
CD3/CD22 ⁺ -кл.	2,0±1,2*	3,4±1,4**	2,0±1,2*	2,6±1,3**	3,4±1,7
CD4/CD8 ⁺ - кл.	1,4±0,1*	1,9±0,1**	1,4±0,1*	1,7±0,1**	1,9±0,1
IgA, г/л	1,1±0,2	1,4±0,2	1,2±0,2	1,3±0,2	1,3±0,1
IgM, г/л	1,5±0,2	1,5±0,2	1,5±0,2	1,5±0,2	1,3±0,1
IgG, г/л	11,8±2,3	13,4±2,3	11,9±2,4	12,4±2,3	12,3±1,1
IgE, ng/ml	224,6±27,0*	80,9±8,6**	224,8±27,1*	112,9±18,3**	71,3±4,5
ФП, %	61,5±4,3*	75,0±4,4**	61,4±4,2*	66,1±4,9	74,8±4,0
ФЧ, у.о.	4,6±0,5*	6,5±0,6**	4,6±0,6*	5,3±0,6	6,3±0,6
ЦІК, в.о.	75,5±7,8	41,6±3,5**	75,1±7,7*	60,6±7,1*	40,9±2,7

Примітки: 1) * - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів із СПК-Д і ДБ та контрольною групою; 2) ** - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів із СПК-Д та ДБ до і після проведеної терапії.

У пацієнтів, лікувальний ефект яких складав 3 бали, зміни в імунному статусі були менш виражені. У цій групі дітей на фоні підвищення вмісту у

периферичній крові CD3⁺ та CD4⁺-клітин не відбувалося нормалізації відношення CD4⁺/CD8⁺-клітин, CD3⁺/CD22⁺-клітин, концентрація IgE і ЦІК залишалася вище норми (табл. 6). Наприкінці лікування у сироватці крові залишався підвищений рівень прозапальних цитокінів та відношення ІЛ-4/ІФН- γ було також вище норми (табл. 7).

Таблиця 7

Концентрація цитокінів в периферичній крові пацієнтів із СПК-Д та ДБ (основна група) до та після курсу терапії

Показники	Основна група				Конт- рольна група, n=14
	клінічний ефект 4 та 5 балів, n=19		клінічний ефект 3 бали, n=3		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ІЛ-1 α , пкг/мл	101,3 \pm 11,9*	31,6 \pm 4,5**	101,4 \pm 11,8	57,5 \pm 8,6*,**	29,8 \pm 3,3
ІЛ-4, пкг/мл	59,2 \pm 6,4*	28,9 \pm 3,6**	59,2 \pm 6,3*	36,6 \pm 5,6*,**	27,1 \pm 2,9
ФНП- α , пкг/мл	112,5 \pm 12,3*	62,6 \pm 7,3**	112,7 \pm 12,9	74,3 \pm 9,6*,**	56,2 \pm 5,3
ІФН- γ , пкг/мл	6,4 \pm 0,7*	9,3 \pm 0,9**	6,4 \pm 0,7*	7,6 \pm 0,8	9,2 \pm 0,9
ІЛ-4/ ІФН- γ	9,2 \pm 0,9*	3,1 \pm 0,3**	9,2 \pm 0,9	4,8 \pm 0,6*,**	2,9 \pm 0,3

Примітки: 1) * - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів із СПК-Д і ДБ та контрольною групою; 2) ** - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів із СПК-Д та ДБ до і після проведеної терапії.

На відміну від пацієнтів основної групи у групі порівняння після закінчення терапії не відмічалось нормалізації імунного статусу пацієнтів. У 84,3 % дітей цієї групи утримувався знижений вміст у периферичній крові CD3⁺ та CD4⁺-клітин, порушений баланс між Т- і В-лімфоцитами та CD4⁺/CD8⁺-лімфоцитами, залишалася достовірно підвищена концентрація ЦІК та IgE, знижена фагоцитарна здатність лейкоцитів (табл. 8).

Концентрація у сироватці крові прозапальних цитокінів під впливом базисної терапії хоча достовірно знижувалася, однак рівня норми не досягала. Залишався порушеним баланс ІЛ4/ІФН- γ (табл. 9).

У дітей, у яких клінічний ефект склав у 4 бали, спостерігалась нормалізація у периферичній крові CD3⁺ та CD4⁺-клітин фагоцитарної здатності нейтрофілів, рівня ІЛ-4, ФНП- α , ІФН- γ . Разом з тим, у цих дітей наприкінці терапії зберігався підвищений рівень IgE, ЦІК, порушення балансу ІЛ-4/ІФН- γ , CD3⁺/CD22⁺, CD4⁺/CD8⁺-клітин (табл. 8, 9).

Під впливом запропонованої імунотерапії та призначення Поліоксидонія, Лациуму з Біфіформ-комплексом у хворих відбувалося відновлення мікробіоценозу кишківника.

Таблиця 8

Показники імунітету пацієнтів із СПК-Д та ДБ (група порівняння) до і після проведеного курсу терапії

Показники	Група порівняння				Конт- рольна група, n=14
	клінічний ефект 4 бали, n=3		клінічний ефект 3 бали, n=16		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	5,4±0,6	5,9±0,8	5,4±0,4	5,6±0,7	6,3±0,2
Лімфоцити, x10 ⁹ /л	1,5±0,3*	1,8±0,39	1,5±0,3*	1,7±0,3	2,0±0,1
%	29,6±1,8	31,3±1,9	29,5±1,8	30,7±1,8	32,8±1,1
CD3 ⁺ - кл., %	51,3±2,9*	58,4±2,9**	51,1±2,8*	54,9±2,9*	62,1±3,1
CD4 ⁺ - кл., %	30,6±1,9*	36,1±2,1**	30,6±1,8*	34,4±1,9*	39,9±1,6
CD8 ⁺ - кл., %	21,3±1,7	21,4±1,9	21,1±1,6	21,2±1,6	20,1±1,1
CD16 ⁺ - кл., %	12,9±0,9	13,0±0,9	12,7±0,8	12,6±0,9	12,1±0,7
CD22 ⁺ - кл., %	25,0±1,6*	20,3±2,0**	24,9±1,5*	22,1±1,7*	18,1±1,0
CD3/CD22 ⁺ -кл.	2,0±1,3*	2,8±1,9**	2,0±1,2*	2,6±1,4**	3,4±1,7
CD4/CD8 ⁺ - кл.	1,4±0,1*	1,7±0,1**	1,4±0,1*	1,6±0,1*	1,9±0,1
IgA, г/л	1,2±0,3	1,2±0,3	1,1±0,2	1,2±0,2	1,3±0,1
IgM, г/л	1,6±0,3	1,5±0,3	1,5±0,2	1,5±0,2	1,3±0,1
IgG, г/л	11,9±2,4	12,4±2,6	11,7±2,2	12,0±2,3	12,3±1,1
IgE, ng/ml	230,0±29,0*	131,7±27,3**	224,5±27,1**	165,8±20,4**	71,3±4,5
ФП, %	62,3±4,7*	65,9±7,3	61,4±4,2*	65,0±5,0*	74,8±4,0
ФЧ, у.о.	4,6±0,6*	5,2±0,8	4,6±0,5*	5,0±0,6*	6,3±0,6
ЦК, в.о.	76,1±8,1*	61,9±9,8*	75,1±7,8*	66,4±8,9*	40,9±2,7

Примітки: 1) * - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів із СПК-Д і ДБ та контрольною групою; 2) ** - статистично підтверджена різниця (P<0,05) між показниками пацієнтів із СПК-Д та ДБ до і після проведеної терапії.

До початку лікування у дітей основної групи, що мали після лікування клінічний ефект 4 та 5 балів, у 10,5 % спостерігався дисбіоз I ступеня, у 36,8 % - II ступеня, у 47,3 % - III ступеня, у 5,2 % - IV ступеня. Після лікування III та IV ступінь дисбіозу не виявлялися у жодного пацієнта, II ступінь - у 5,2 % пацієнтів, I ступінь у 15,7 % пацієнтів. У 78,9 % пацієнтів визначався нормальний мікробіоценоз кишківника (рис.2).. У трьох дітей основної групи, у яких клінічний ефект після лікування дорівнював 3 бала, до початку лікування

дисбіоз III ступеня спостерігався у одного, II ступеня – у двох пацієнтів. Після лікування у цих пацієнтів дисбіоз III ступеня не виявлявся ні у жодного, II ступеня – у одного та I ступеня – у двох пацієнтів.

Таблиця 9

Концентрація цитокінів в крові пацієнтів із СПК-Д та ДБ (група порівняння) до та після курсу терапії

Показники	Основна група				Конт- рольна група, n=14
	клінічний ефект 4 бала, n=3		клінічний ефект 3 бала, n=16		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ІЛ-1 α , пкг/мл	103,6 \pm 13,8*	50,3 \pm 9,6 ^{*,**}	101,3 \pm 11,9*	62,0 \pm 8,9 ^{*,**}	29,8 \pm 3,3
ІЛ-4, пкг/мл	60,1 \pm 7,1*	31,7 \pm 5,9 ^{**}	59,2 \pm 6,3*	40,3 \pm 5,9 ^{*,**}	27,1 \pm 2,9
ФНП- α , пкг/мл	113,7 \pm 13,4*	69,3 \pm 9,9 ^{**}	112,7 \pm 12,8*	83,4 \pm 9,9 ^{*,**}	56,2 \pm 5,3
ІФН- γ , пкг/мл	6,5 \pm 0,7*	10,1 \pm 0,9 ^{**}	6,4 \pm 0,7*	7,0 \pm 0,8*	9,2 \pm 0,9
ІЛ-4/ІФН- γ	9,2 \pm 0,9*	3,9 \pm 0,5 ^{*,**}	9,2 \pm 0,9*	5,7 \pm 0,7 ^{*,**}	2,9 \pm 0,3

Примітки: 1) * - статистично підтверджена різниця ($P < 0,05$) між показниками пацієнтів із СПК-Д і ДБ та контрольною групою; 2) ** - статистично підтверджена різниця ($P < 0,05$) між показниками пацієнтів із СПК-Д та ДБ до і після проведеної терапії.

У групі порівняння, пацієнти якої не отримували імунокорегуючу терапію і клінічний ефект після лікування становив 3 бала, відновлення мікробіоценозу кишківника спостерігалось у двох пацієнтів, які до лікування мали I ступінь дисбіозу. Також після терапії знизився відсоток хворих на ДБ II та III ступенів. Відсоток хворих з III ступенем дисбіозу складав 18,7 % (до терапії 43,7 %), з II ступенем – 25,0 % (до терапії 43,7 %), з I ступенем – 43,7 % (до терапії 12,5 %) (рис. 2).. У трьох дітей групи порівняння, у яких після проведеного лікування клінічний ефект дорівнював 4 балам мікробіоценоз відновився у одного пацієнта, у двох інших - з II та III ступенів інвертувався у I ступінь.

Відомо, що мікрофлора кишківника відіграє критичну роль у підтримці його нормального функціонування. Її метаболічна і травна функції включають ферментацію непереварених залишків їжі і слизу, вивільнення енергії з цих залишків, продукцію вітаміну К, абсорбцію іонів. Трофічна ж функція включає контроль проліферації і диференціювання епітеліальних клітин кишківника, а також розвиток і підтримку функціонального балансу імунної системи.

Таким чином, в динаміці терапії Поліоксидонієм на фоні базисного лікування у хворих на СПК-Д та дисбіоз, що мешкають на РЗТ, була виявлена активація клітинної ланки імунітету. Виявлене нами збільшення рівня ІФН- γ після проведеної терапії з включенням поліоксидонію у хворих СПК-Д свідчить

на користь перемикання імунної відповіді з активацією субпопуляцій Th1-клітин і зменшення активності Th2-клітин, відповідальних за диференціювання В-лімфоцитів в IgE - продукуючі плазматичні клітини та підвищення фізіологічної інгібуючої дії ІФН- γ на синтез IgE, що призводить до зменшення продукції IgE.

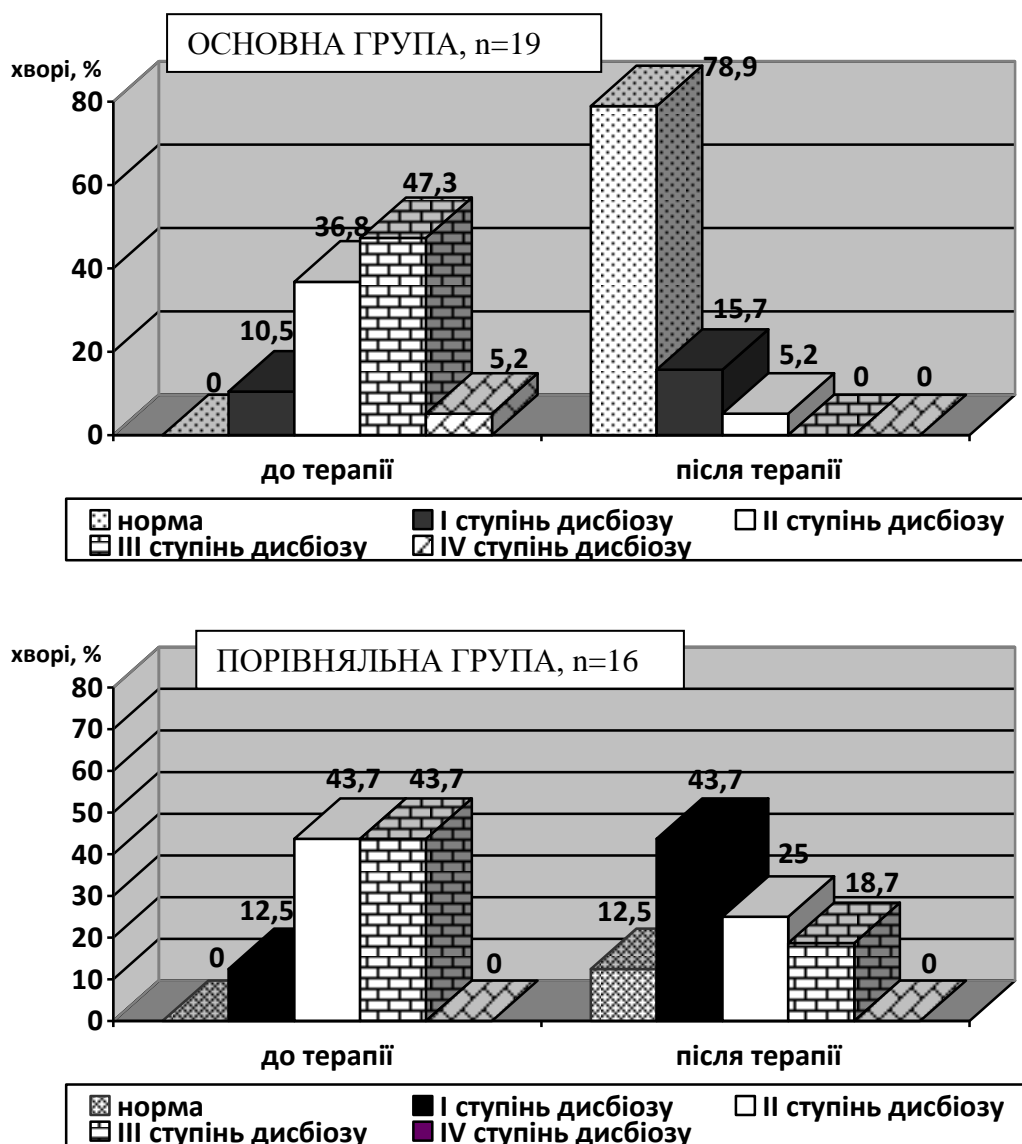


Рис.2. Ступінь дисбіозу кишківника у пацієнтів із СПК-Д і ДБ до і після курсу терапії

Очевидно, що у формуванні СПК-Д також бере участь безліч різних медіаторів запалення, їх функції багато в чому взаємопов'язані, але про перебіг запального процесу з певною часткою ймовірності можна судити за деякими цитокінами, які відіграють центральну роль в патогенезі СПК-Д. До їх числа відносяться інтерферон (ІФН- γ), а також фактор некрозу пухлин (ФНП- α) і інтерлейкін-1 (ІЛ-1 α). Таким чином, у дітей із СПК-Д та дисбіозом комплексне визначення вмісту в сироватці крові ІЛ-1 α , ІЛ-4, ФНП- α та ІФН- γ може

слугувати маркером інтенсивності запальної реакції, в чому визначає ступінь важкості захворювання.

ВИСНОВКИ

У дисертації запропоновано нове вирішення актуальної науково-практичної задачі: підвищення ефективності лікування дітей і підлітків, які зазнали впливу малих доз радіації, із синдромом подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом кишківника шляхом використання в комплексі імунотерапії і фармакотерапії на підставі вивчення стану імунітету, що має істотне значення для клінічної імунології.

1. Встановлено, що діти та підлітки за час проживання на забруднених радіонуклідами територіях акумулюють дозу опромінення ^{137}Cs $48,7 \pm 14,3 - 50,8 \pm 13,5$ μCi , яка перевищує більш ніж в 2 рази дозу, яку отримують діти, що проживають на незабрудненій території.

2. У дітей та підлітків, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях, спостерігаються розлади в імунній системі: відбувається зниження в периферичній крові вмісту CD3^+ , CD4^+ -клітин, підвищення кількості CD22^+ -клітин, дисбаланс Т/В – лімфоцитів, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ -клітин, зниження фагоцитарної здатності лейкоцитів, підвищення рівня IgE, ЦК.

3. У обстежених дітей та підлітків, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях, спостерігається порушення цитокинового статусу, яке характеризується високим рівнем в сироватці крові ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП- α і зниженням вмісту ІНФ- γ в порівнянні з групою контролю, що свідчить про зниження активності Th1- і підвищення активності Th2 - імунної відповіді. У дітей з СПК-Д та ДБ, які проживають на незабрудненій території імунні розлади, торкаються лише підвищення у периферичній крові ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α , дисбалансу ІЛ-4/ІНФ- γ , підвищення вмісту IgE.

4. У дітей 10 – 13,9 років та 14 – 18 років із СПК-Д, які мешкають на РЗТ, дисбіоз кишківника відповідно у 85,2% та 85,5% випадків має II – III ступінь. У дітей, які мешкають на незабрудненій території, у 80,5 % та 79,3 % дисбіоз кишківника менш виражений і відповідає I та II ступеню.

5. У дітей та підлітків, які мешкають на РЗТ, СПК-Д перебігає більш важко, ніж у їх однолітків, що мешкають на незабруднених територіях. У дітей з РЗТ біль внизу та по всьому животі носить тривалий та інтенсивний характер та спостерігались більш частіші випорожнення на добу.

6. При включенні у базисну терапію імуномодулятора Поліоксидонія та Лациума з Біфіформ-комплексом ефективність лікування 5 балів відмічається у 40,9 % підлітків (повне зникнення больових симптомів та дискомфорту кишківника, відновлення працездатності); хороший ефект (4 бали) - у 45,5 % пацієнтів (зниження больових симптомів, відновлення працездатності); задовільний ефект (3 бали) – 13,6 % пацієнтів. У дітей порівняльної групи, які не отримують імунокорегуючу терапію, відмінний результат не відмічається у жодного пацієнта, 4 бали – у 15,7 %, 3 бали – 84,3 %, – що свідчить про доцільність включення імуномодуляторів в комплексне лікування хворих.

7. Запропонована терапія дозволяє у 86,3 % пацієнтів відновити імунний статус, нормалізувати в периферичній крові вміст CD3^+ , CD4^+ , індекс Т/В,

CD4+/CD8+, підвищити до рівня норми фагоцитарну здатність лейкоцитів, знизити в крові рівень ЦК та IgE, нормалізувати цитокиновий баланс, знизити концентрацію у периферичній крові прозапальних цитокінів.

8. Під впливом імунотерапії (Поліоксидонія, Лациума та Біфіформ-комплексу) у 68,1 % хворих відмічається відновлення мікробіоценозу кишківника. Після лікування III та IV ступінь дисбіозу не виявляється у жодного пацієнта, II ступінь - у 9 %, I ступінь – у 22,7 % пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворих дітей та підлітків, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях, необхідно досліджувати на наявність синдрому подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом за допомогою фізикального, лабораторного (біохімічні показники функції печінки, мікробіологічне дослідження фекалій), інструментального (ультразвукова діагностика, реєстрація доз одержуваної радіації) та імунологічних методів дослідження.

2. В імунологічне обстеження дітей та підлітків із синдромом подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом необхідно включати визначення показників клітинного та гуморального імунітету (кількість, субпопуляційний склад і функціональний стан лімфоцитів, функціональний стан нейтрофілів, рівень імуноглобулінів класів А, М, Е, G, циркулюючих імунних комплексів, цитокінів ІЛ-1 α , ІЛ-4, ФНП- α , ІНФ- γ).

3. З метою корекції порушень дисбіозу кишківника у дітей та підлітків із синдромом подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом на тлі базисної терапії слід застосовувати протягом 10-14 днів пробіотик Лациум по 1 пакету 2 рази на добу (у ранці та вечорі). Вміст 1 пакету розчинити в 100 мл кип'ячої води, молока, йогурту або фруктового соку кімнатної температури, залишити та 10 хвилин, ретельно перемішати та випити. Потім рекомендується використовувати Біфіформ-комплекс по 2 таблетки на добу протягом 10 днів внутрішньо під час приймання їжі.

4. При наявності у дітей та підлітків із синдромом подразненого кишківника з діареєю та дисбіозом порушень в імунному стані, кількісних та функціональних змін Т-клітин, зниження рівня ІНФ- γ , фагоцитарної здатності лейкоцитів крові та підвищення рівня ІЛ-1 α і ЦК у крові разом з базисною терапією рекомендується використовувати імуномодулятор Поліоксидоній внутрішньом'язово по 0,06 г 1 раз на добу, 3 дні, потім через день ще 5 - 7 ін'єкцій, і повторний курс по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 10 ін'єкцій.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кузнецова Л. В. Изучение показателей гуморального иммунитета у детей Украины, проживающих на радиоактивно-загрязненной территории по истечении 22 лет после Чернобыльской катастрофы / Кузнецова Л. В., Шейх Саджаде М. Р., Боженко В. Б. // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2–3. – С. 30–33. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

2. Кузнецова Л. В. Клиническая интерпретация показателей Т-лимфоцитарного иммунитета у детей Чернобыля / Кузнецова Л. В., Шейх Саджаде М. Р., Боженко В. Б. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2009. – № 2. – С. 585–591. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

3. Кузнецова Л. В. Клінічна інтерпретація показників Т-лімфоцитарної ланки імунітету у дітей України, що проживають в 4-й зоні після Чорнобильської катастрофи / Кузнецова Л. В., Шейх Саджаде М. Р., Боженко В. Б. // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 1. – С. 41–44. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

4. Кузнецова Л. В. Нарушения показателей иммунного ответа у детей Украины, проживающих в 4-й зоне, по истечении 23 лет после Чернобыльской катастрофы / Кузнецова Л. В., Шейх Саджаде М. Р., Боженко В. Б. // Ліки України. – 2010. – № 2. – С. 28–32. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

5. Effect of ionizing radiation on development process of T-cell population lymphocytes in Chernobyl children / Sheikh Sajjadieh M. R., Kuznetsova L. V., Bojenko V. B. Gydz N. N., Titkova L. K., Vasileva O. U., Uoshenko I. I., Drachyk T. P. // Iran. J. Radiat. Res. – 2009. – Vol. 7 (3). – P. 127–133. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

6. Sheikh Sajjadieh M. R. Affects of ionizing radiation on T-cell population lymphocyte: A risk factor of irritable bowel syndrome / Sheikh Sajjadieh M. R., Kuznetsova L. V., Bojenko V. B. // Toxicology and Industrial Health. – 2010. – Vol. 26 (6). – P. 323–330. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

7. Sheikh Sajjadieh M.R. Low internal radiation alerts innate immune status in Ukrainian children with clinically of irritable bowel syndrome / Sheikh Sajjadieh M. R., Kuznetsova L. V., Bojenko V. B. // Toxicology and Industrial Health. – 2010. – Vol. 26 (8). – P. 525–531. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

8. Sheikh Sajjadieh M.R. Effect of cesium radioisotope on humoral immune status in Ukrainian children with clinical symptoms of irritable bowel syndrome related to Chernobyl disaster / Sheikh Sajjadieh M. R., Kuznetsova L. V., Bojenko V. B. // Toxicology and Industrial Health. – 2011. – Vol. 27 (1). – P. 51–56. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз

отриманих результатів).

9. Sheikh Sajjadieh M.R. Cytokine status in Ukrainian children with irritable bowel syndrome residing in a radioactive contaminated area / Sheikh Sajjadieh M. R., Kuznetsova L. V., Bojenko V. B. // *Iran J Immunol.* – 2012. – Vol. 9 (4). – P. 248–253. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

10. Sheikh Sajjadieh M. R. Dysbiosis in Ukrainian children with irritable bowel syndrome affected by natural radiation / Sheikh Sajjadieh M. R., Kuznetsova L. V., Bojenko V. B. // *Iran J pediat.* – 2012. – Vol. 22 (3). – P. 364–368. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

11. Sheikh Sajjadieh M. R. External human exposure and management immune system in pathogenesis of irritable bowel syndrome / M.R. Sheikh Sajjadieh // *International Journal of Radiation Research.* – 2016. – Vol. 14, No 3. – P. 165–171.

12. Шейх Саджаде М. Р. Действие малых доз радиации на иммунную систему детей Украины: синдром раздраженного кишечника / Шейх Саджаде М. Р., Кузнецова Л. В., Боженко В. Б. // *Актуальні питання алергії, клінічної і лабораторної імунології в Україні : матеріали VIII Київської щорічної науково-практичної конференції, 15 – 16 жовтня 2009 р. – Київ, 2009. – С. 77.* (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

13. Шейх Саджаде М. Р. Действие малых доз радиации на показатели иммунной системы детей Украины / Шейх Саджаде М. Р., Кузнецова Л. В. // *Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічних та імунозалежних захворювань в Україні та місті Києві : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 18 – 19 березня 2010 р. – Київ, 2010. – С. 107.* (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

14. Шейх Саджаде М. Р. Действие малых доз радиации на состояние эффективности неспецифической резистентности иммунного ответа у детей Украины в связи с аварией на Чернобыльской АЭС / Шейх Саджаде М. Р., Кузнецова Л. В., Боженко В. Б. // *Актуальні питання клінічної, лабораторної імунології та алергології: перспективи розвитку: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 31.03.2011 р. – Київ, 2011. – С. 97–98.* (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

15. Sheikh Sajjadieh M. R. Study of affects ionizing radiation on development process of T-cell population lymphocytes in Chernobyl children / Sheikh Sajjadieh M. R., Kuznetsova L. V. // *Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 6th Annual Conference of the German Society for Congress of Clinical Chemistry and*

Laboratory Medicine (DGKL). – Leipzig, Germany, October 7 – 10, 2009. – P. 67. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

АНОТАЦІЯ

Шейх Саджаде Мохаммадреза. Стан імунітету у дітей і підлітків із синдромом подразненого кишківника, які мешкають в зонах радіологічного контролю. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 - імунологія та алергологія (медичні науки). - Державна установа "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України", Харків, 2017.

Робота заснована на аналізі результатів обстеження 145 дітей і підлітків. Основну групу склали 75 дітей і підлітків, у яких був діагностований СПК-Д, що перебігає на фоні дисбіозу кишківника (ДК). Діти і підлітки проживали в зоні Чорнобильської АЕС на радіаційно-забруднених територіях (РЗТ), проходили стаціонарне обстеження в Українському спеціалізованому диспансері радіаційного захисту населення МОЗ України. Порівняльну групу склали 70 дітей і підлітків з СПК-Д та ДК, які проживали на екологічно-чистій території в місті Києві. За віковим та статевим складом основна та порівняльна групи дітей і підлітків були ідентичні.

Встановлено, що діти і підлітки із СПК-Д та ДБ, що мешкають на РЗТ, акумулювали дозу опромінення ^{137}Cs , що в разі перевищує дозу, яку отримували діти, що проживають на незабрудненій території. У цих дітей виявляється розлад і імунній системі, зниження у периферичній крові вмісту CD3^+ , CD4^+ -клітин, підвищення кількості CD22^+ -клітин, дисбалансу Т- і В-лімфоцитів, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ -клітин, зниження фагоцитарної здатності лейкоцитів, розлад у цитокіновій мережі, підвищення концентрації у сироватці крові ІЛ-1 α , ІЛ-4, ФНП- α , дисбалансу ІЛ-4/ІНФ- γ , підвищення рівня ІgE, ЦК.

Під впливом запропонованої імунотерапії та призначення Поліоксидонія, Лациуму з Біфіформ-комплексом у хворих відбувалося відновлення імунореактивності організму та мікробіоценозу кишківника.

Ключові слова: синдром подразненого кишківника, дисбіоз кишківника, радіоактивно-забруднена територія, лімфоцити, інтерлейкін-1 α , інтерлейкін-4, ФНП- α , інтерферон- γ , поліоксидоній.

АННОТАЦИЯ

Шейх Саджаде Мохаммадреза. Состояние иммунитета у детей и подростков с синдромом раздраженного кишечника, которые проживают в зонах радиологического контроля. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.08 - иммунология и аллергология. - Государственное учреждение "Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины", Харьков, 2017.

Работа основана на анализе результатов обследования 145 детей и подростков. Основную группу составили 75 детей и подростков, у которых был диагностирован СРК-Д, что протекает на фоне дисбиоза кишечника (ДК). Дети и подростки проживали в зоне Чернобыльской АЭС на радиационно-загрязненных территориях (РЗТ), проходили стационарное обследование в Украинском специализированном диспансере радиационной защиты населения Минздрава Украины. Сравнительную группу составили 70 детей и подростков с СРК-Д и ДК, которые проживали на экологически чистой территории в городе Киеве. По возрастному и половому составу основной и сравнительной групп детей и подростков были идентичны. Выявлено, что дети и подростки с СРК-Д и ДБ, проживающих на РЗТ, аккумулировали дозу облучения ^{137}Cs , что в разы превышает дозу, которую получали дети, проживающих на незагрязненной территории. У этих детей выявляют расстройство в иммунной системе, снижение в периферической крови содержания CD3^+ , CD4^+ -клеток, увеличение количества CD22^+ -клеток, дисбаланс Т- и В-лимфоцитов, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ -клеток, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, расстройства в цитокиновой сети, увеличение концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 α , ИЛ-4, ФНО- α , дисбаланса ИЛ-4/ИНФ- γ , увеличения уровня IgE, ЦИК.

Под влиянием предложенной иммунотерапии и назначения Полиоксидония, Лациум с Бифиформ-комплексом у больных происходило восстановление иммунореактивности организма и микробиоценоза кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дисбиоз кишечника, радиоактивно-загрязненная территория, лимфоциты, интерлейкин-1 α , интерлейкин-4, ФНО- α , интерферон- γ , полиоксидоний.

SUMMARY

Sheikh Sajjadieh M.R. Immune status in Ukrainian children residing in contaminated area, with irritable bowel syndrome. - Manuscript.

The dissertation for Ph. D. degree for specialization 14.03.08 – immunology and allergology. - State Institution "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, 2017.

Irritable bowel syndrome (IBS) is observed mostly in Ukrainian children and may be related to adverse health effects as a result of the Chernobyl disaster. The aim of this study was to determine the status of immune system in patient with IBS and dysbiosis of the gastrointestinal tract flora exposed to natural radiation with clinical symptom of IBS for effective diagnosis and treatment.

This study included 75 rural children population aged 4-18 years, who lived in a contaminated area exposed to natural environmental radiation with clinical irritable bowel syndrome which categorized in three groups, and 30 rural children participants aged 5-15 years who were living in Kiev with similar age and categorized in three groups without clinical IBS as control group.

Internal radiation activity was measured by gamma-ray spectrometry. Peripheral blood leukocytes were analyzed for B and T-lymphocytes subset such as T-lymphocytes CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , CD22^+ , CD16^+ subset assayed by flow cytometric method, serum concentration of circulation immune complex was

measured by the polyethylene glycol method. Phagocytic activity function was assessed by using latex article and phagocytic index were calculated. Serum immunoglobulins (A, M, G, E) and serum level of cytokine profile (IL-1 α , IL-4, TNF- α , IFN- γ) were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The intestinal bacterial microbiota was assessed by medical microbiologic method with proposed by Sutter.

The mean value of the radioactivity of ^{137}Cs in control group had significantly higher amount of radioactive material and proportions compared with the control group at $P < 0,01$. Dysbiosis was found in 81,3 % of study group, the population levels of Escherichia, Enterococcus, Lactobacillus and Bifid bacterium counts concentration in cecal contents in 61 subjects was significantly less than in control group, respectively, $P < 0,01$). The population levels of Enterobacter, Staphylococcus, Klebsiella, Clostridium, Proteus, Citobacter and Candida was significantly more than in control group, respectively, $P < 0,01$).

Percentage of CD3 $^{+}$ and CD4 $^{+}$ in all study groups decreased significantly in comparison to control group ($p < 0,001$). Percentage of CD8 $^{+}$ increased significantly in all study groups in comparison to control group ($p < 0,05$). The CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ ratio decreased significantly all study groups in comparison to control group ($p < 0,001$). The percentage of CD22 $^{+}$ in study groups is increased significantly in comparison to control group at $p < 0,05$. Reduced serum immunoglobulins levels specially concentration of IgE in all groups have developed in the majority of the participants. Percent of CD16 $^{+}$ cell in groups II and III increased significantly in comparison to control group ($p < 0,05$). Concentration of circulating immune complexes increased significantly in all study groups compared to control group ($p < 0,001$). Phagocytes activity and phagocyte index decreased significantly in all study groups in comparison to control group ($p < 0,001$). A trend towards increased levels of IL-4, IL-1 α and TNF- α was observed in children with clinical irritable bowel syndrome. In these children, IFN- γ levels were lower than that of the control group. In conclusion, the IBS symptoms in Ukrainian children residing in a contaminated area may have stemmed from Th1 to Th2 immune deviation and differential expression of IL-4 and IFN- γ .

Hyperproduction of IgE in result of Th2 activity leads to activation of mast cells synthesizing a number of inflammatory mediators including IFN- γ and IL-1 α . This process plays an important role in development of the pathogenesis of atopic inflammation by immune response in the small and large intestine in patients with IBS.

The effect of polyoxidonium on the correction of immune status was studied in vivo. A total number of 16 children with IBS and dysbiosis aged 14-18 years as a study group received polyoxidonium with basic therapy and 10 children with IBS and dysbiosis in same age received only basic therapy as a control group. The basic therapy is a number of different medications are used to help treat IBS, including antispasmodic medicines and antimotility medicines with pre- and probiotics supplements as like as Laciium.

In study group, contrast to control group for comparison basic therapy and therapy with immunomodulatory drug such as polyoxidonium has been shown an

established increase of the percentage of CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ and decrease in percentage of CD22⁺ in study group significantly at p<0,001. Concentration of IL-4, IL-1 α and TNF- α was decreased and level IFN- γ was increased significantly in comparison to control group and in cause the level of IgE was decreased and stayed near the health subjects.

In result has been noted a positive trend in treatment with immune modulators in patient with IBS with dysbiosis.

Keywords: irritable bowel syndrome, dysbiosis, contaminated area, subpopulation of lymphocytes; interleukin -1 α , interleukin-4, TNF- α , interferon- γ , polyoxidonium.