

УДК 616.567-957.345.857-02

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОКОРЕГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ
З СИНДРОМОМ ЕКОЛОГІЧНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ, КОМОРБІДНИЙ
З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ
ТА ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ***ДРАННІК Г.М.¹, КУРЧЕНКО А.І.¹, ФРОЛОВ В.М.², ЛОСКУТОВА І.В.², БИКАДОРОВ В.І.²*¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця²ДЗ «Луганський державний медичний університет»

В сучасних умовах у зв'язку з несприятливою екологічною ситуацією, у регіонах України та інших країн СНД з розвинутою промисловістю, зокрема Донбасі, виявлено наявність у багатьох мешканців так званого синдрому екологічного імунодефіциту (СЕІ) [1, 2]. У патогенетичному плані формування СЕІ пов'язують з негативним впливом на імунну систему людини ксенобіотиків, тобто хімічно шкідливих речовин, які містяться у відходах та викидах великих промислових підприємств горновугільної, металургійної, коксохімічної, хімічної та машинобудівної промисловості [3, 4]. Клінічний досвід показує, що у мешканців екологічно несприятливих регіонів наявність СЕІ нерідко сполучається з хронічною патологією гепатобіліарної системи (ГБС) у вигляді жирової хвороби печінки (ЖХП) та хронічного безкам'яного холецистита (ХБХ) [5, 6]. За останні роки метаболічні аспекти ЖХП та ХБХ підлягали детальному вивченню [7, 8], в той же час імунологічні механізми формування такої коморбідної патології залишаються практично не визначеними. Зокрема, важливим можна вважати вивчення цитокінового профілю крові (ЦПК) хворих з даною коморбідною патологією, оскільки саме цитокінам (ЦК) в теперішній час надається важливе значення як регуляторам міжклітинний взаємодій в імунній системі [9, 10].

Відомо, що макрофагальна фагоцитуюча система (МФС) має суттєву роль у продукції ЦК [1, 11]. Тому ми вважали доцільним поряд з ЦПК проаналізувати функціональний стан МФС в обстежених хворих на СЕІ, коморбідний з ХБХ та ЖХП.

При розробці програми імунокорекції та імуноабілітації хворих на СЕІ, коморбідний з ХБХ та ЖХП нашу увагу привернула можливість застосування сучасних імуноактивних препаратів з групи нуклеїнових кислот [12], зокрема, сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату [13], який характеризується високою імуномодулюючою активністю та водночас сприяє покращенню синтеза нуклеїнових кислот та білку у паренхімі печінки [14]. Тому можна вважати доцільним вивчення можливостей корекції ЦПК та функціонального стану МФС у

хворих на СЕІ, коморбідний з ХБХ та ЖХП, за допомогою вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату.

Нуклеїнат – це вітчизняний препарат природного походження, діючою речовиною якого є екстракт дріжджової РНК високого ступеня очищення, що володіє значною біологічною активністю та оказує виражену імуотропну дію [14]. Встановлено, що нуклеїнат є істинним імуномодулятором, який поперед усього позитивно впливає на клітини фагоцитарної системи й природні кілери (НК-клітини) [13]. Для теми нашої статті дуже важливо, що нуклеїнат регулює продукцію клітинами макрофагально-моноцитарного ряду низки ЦК: ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF α й γ -інтерферону; при цьому важливою фармакологічною дією нуклеїнату є його здатність підсилювати саме активність макрофагальної фагоцитуючої системи [15]. Крім того, встановлено, що нуклеїнат поряд з імуномодулюючою дією водночас володіє протизапальною активністю [16], що важливо для корекції імунітету у хворих з наявністю запальних процесів, зокрема ХБХ. Нуклеїнат характеризується також наявністю детоксуючої, антиоксидантної й мембраностабілізуючої активності, що робить його корисним у комплексному лікуванні хронічних інфекцій різної етіології [17].

Виходячи з важливої ролі досліджень рівня ЦК та функціонального стану МФС у клінічній практиці [18] та наявності кореляційних зв'язків в системі цитокінів [10] ми вважали доцільним проаналізувати вплив нуклеїнату саме на показники ЦПК та МФС в обстежених хворих з СЕІ, коморбідним з ХБХ та ЖХП.

Метою роботи було вивчення впливу сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату на показники ЦПК та МФС у хворих на СЕІ, коморбідним з ХБХ та ЖХП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

Під наглядом знаходилося 83 хворих із встановленим діагнозом ХБХ віком від 21 до 58 років. Усі хворі були розподілені на дві групи – основну (42 хворих) та зіставлення (41 пацієнт). Діагноз ХБХ був виставлений за даними анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (в тому

числі досліджень вмісту жовчі після проведення дуоденального зондування) і результатів ультразвукового дослідження (УЗД) стану органів черевної порожнини виходячи з стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення [19]. В обох групах проводилося загальноприйняте лікування ХБХ, який в більшості випадків знаходився у фазі помірного загострення, або нестійкої клінічної ремісії хронічного патологічного процесу у ЖМ. Крім того, хворі основної групи з метою імунокорекції додатково отримували нуклеїнат усередину по 0,25-0,5 г (1-2 капсули) 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 3-4 тижнів поспіль. Пацієнти групи зіставлення під час проведення лікування в якості гепатопротектору вживали переважно препарати розторопши плямістої – силібор або карсил.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що знаходилися під наглядом, вивчали концентрацію ЦК: IL-1 β , IL-2, ФНП- α , IL-6 та IL-4 у сироватці крові, що проводилося за допомогою ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100. Концентрацію ЦК визначали за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ «Протеиновый контур» (ProCon) (РФ – СПб), а саме тест-систем ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), ProCon IL2 (ИЛ-2), ProCon TNF α (ФНП α), ProCon IL4 (ИЛ-4), ProCon IL6 (ИЛ-6) [20] у відповідності до інструкцій фірми-виробника; норми показників ЦК вивчали у регіоні, де постійно мешкали обстежені хворі [21].

Для аналізу функціонального стану МФС досліджували фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ), що здійснювали чашечковим методом [22]; при цьому в якості тест-об'єкту використовували живу добову культуру *Staph. aureus*, штам 505. Підраховували наступні показники ФАМ: ФЧ – кількість поглинутих бактеріальних клітин на 1 моноцит, ФІ – відсоток моноцитів, які приймають участь у фагоцитарній реакції, ІА – число мікробних клітин, фіксованих на 100 моноцитах та ІП – відсоток перетравлених мікробних клітин від загального їх числа, поглинутих 100 моноцитами [1].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo з допомогою багатфакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica, при цьому урахували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [23].

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування в обстежених хворих на СЕІ з неповною ремісією або помірним загостренням хронічної патології ГБС спостерігалась однотипова клінічна картина, яка характеризувалася загальною слабкістю, нездужанням, тяжкістю в правому підребер'ї, гіркотою в роті, обкладенням язика білим, жовтуватим або брунатним нальотом, наявністю позитивних симптомів Ортнера і Кера, в окремих випадках – субіктеричністю склер. При помірному загостренні ХБХ та ЖХП у хворих з СЕІ наголошувалося також істотне зниження апетиту, нудота, нерідко закрепи або чергування обстипації і діарейного синдрому. При проведенні УЗД органів черевної порожнини в усіх обстежених хворих спостерігалися характерні зміни сонографічної картини, а саме дифузна гепатомегалія, внаслідок чого відмічалось збільшення косоного верхнього розміру усієї печінки на 20–29 мм, дифузна однорідна гіперлунощільність паренхіми печінки у вигляді так званої «білої печінки», погіршення візуалізації та порушення ангіоархітекτονіки печінкових вен, погіршення візуалізації капсули печінки та границі між нею та жировою тканиною, потовщення стінки ЖМ (частіше в межах 3-6 мм), наявність біліарного сладжу в його порожнині, нерідко двоконтурність тіні стінки ЖМ; досить часто виявлялася деформація міхура спайками та перетинками.

При біохімічному обстеженні хворих на СЕІ, коморбідним з ХБХ та ЖХП, було встановлено, що рівень загального білірубину в більшості випадків знаходився біля верхньої межі норми або незначно її перевищував (20,3-22,6 мкмоль/л); при цьому вміст прямого (зв'язаного) білірубину був вірогідно підвищений та складав від 4,8 до 9,8 мкмоль/л. В низці випадків відмічено помірне збільшення активності сироваткових амінотрансфераз, особливо АлАТ, в межах 0,89-1,26 ммоль/л, активність АсАТ складала 0,55-1,12 ммоль/л. В цілому отримані данні свідчили про помірне порушення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки.

При проведенні імунологічного обстеження були виявлені однотипові зсуви показників ЦПК та їхнього співвідношення до початку лікування в обох групах хворих на СЕІ коморбідним з ХБХ та ЖХП (табл.1).

Так, концентрація прозапальних ЦК - IL-1 β , IL-2, IL-6 та ФНП α була підвищена відносно норми: в основній групі концентрація IL-1 β перевищувала значення норми в середньому в 1,5 рази ($P < 0,001$), складаючи при цьому в середньому (28,2 \pm 1,2) пг/мл, а у групі зіставлення – в 1,49 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи при цьому в середньому (28,1 \pm 1,1) пг/мл. Концентрація IL-2 в основній групі перевищувала значення норми

в середньому в 1,36 рази ($P < 0,001$), складаючи при цьому в середньому ($28,3 \pm 0,9$) пг/мл, а у групі зіставлення – в 1,39 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи при цьому в середньому ($28,9 \pm 2,7$) пг/мл. Концентрація ФНП α в основній групі перевищувала значення норми в середньому в 1,31 рази ($P < 0,001$), складаючи при цьому в середньому ($51,7 \pm 2,0$) пг/мл, у групі зіставлення в 1,29 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи при цьому в середньому ($51,2 \pm 1,8$) пг/мл. Рівень IL-6 у кро-

ві був вище норми у осіб основної групи в 1,2 рази ($P < 0,001$) та досягав значення в середньому ($29,2 \pm 1,1$) пг/мл, а у осіб групи зіставлення – в 1,23 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи ($30,1 \pm 0,9$) пг/мл. У той же час не було виявлено вірогідних розбіжностей між показниками IL-1 β , IL-2, ФНП α та IL-6 в основній групі та групі зіставлення ($P > 0,05$), що свідчить про однакове вираження зсувів концентрації прозапальних ЦК в обох обстежених групах.

Таблиця 1

Показники ЦПК хворих на СЕІ, коморбідний з ХБХ та ЖХП, до початку лікування ($M \pm m$)

Показники ЦПК	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,7	28,2 \pm 1,2*	28,1 \pm 1,1*	< 0,1
IL-2, пг/мл	20,8 \pm 1,4	28,3 \pm 0,9*	28,9 \pm 1,3*	< 0,1
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,0	51,7 \pm 2,0*	51,2 \pm 1,8*	< 0,1
IL-6, пг/мл	24,4 \pm 1,2	29,2 \pm 1,1*	30,1 \pm 0,9*	< 0,1
IL-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	48,1 \pm 1,3	48,2 \pm 1,4	< 0,1
IL-2/IL-4	0,44 \pm 0,03	0,59 \pm 0,02***	0,6 \pm 0,02***	< 0,1
IL-1 β /IL-4	0,4 \pm 0,03	0,59 \pm 0,03***	0,58 \pm 0,03***	< 0,1
ФНП α /IL-4	0,84 \pm 0,04	1,07 \pm 0,07**	1,06 \pm 0,02***	< 0,1
IL-6/IL-4	0,52 \pm 0,03	0,61 \pm 0,02**	0,62 \pm 0,02***	< 0,1

Примітка: в табл. 1-4 вірогідність відмінностей стосовно норми * – при $P < 0,05$, ** – при $P < 0,01$, *** – при $P < 0,001$; стовпчик P – вірогідність розбіжностей між показниками основної групи та групи зіставлення.

До початку проведення лікування у хворих на СЕІ, сполученим з ХБХ на тлі ЖХП відзначалися різноспрямовані зсуви з боку концентрації протизапальних ЦК, а саме IL-4. Так, концентрація IL-4 у крові обстежених до початку проведення лікування була збільшена у середньому в 1,02 рази вище у основній групі ($P < 0,05$) і складала при цьому ($48,1 \pm 1,3$) пг/мл, в групі зіставлення кратність підвищення цього показника також була в 1,02 рази вище стосовно норми ($P < 0,05$) та він дорівнював ($48,2 \pm 1,4$) пг/мл.

До початку проведення лікування коефіцієнти, які відображають співвідношення ЦК у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними. Так, кратність збільшення коефіцієнту IL-2/IL4 відносно норми склала в основній групі 1,34 рази ($P < 0,01$), в групі зіставлення в 1,36 рази ($P < 0,01$), коефіцієнту IL-1 β /IL-4 від-

носно норми в основній групі збільшився у 1,48 рази ($P < 0,01$), в групі зіставлення – в 1,45 рази ($P < 0,01$), ФНП α /IL-4 – відповідно в середньому в 1,27 рази в основній групі ($P < 0,01$) та в 1,26 рази – в групі зіставлення ($P < 0,01$), IL-6/IL-4 – відповідно в середньому в 1,17 рази в основній групі ($P < 0,01$) та в 1,19 рази – в групі зіставлення ($P < 0,01$). Таким чином, в обох групах обстежених хворих на ХБХ на тлі СЕІ та ЖХП, до початку проведення лікування відмічено переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

У результаті проведення імунологічних досліджень було встановлено, що у всіх хворих з СЕІ, сполученим з ХБХ на тлі ЖХП, до початку лікування мають місце чітко виражені порушення з боку МФС, що документується зниженням показників ФАМ, особливо ІП (табл. 2). Відомо, що зниження ІП є ознакою незавершеності фагоцитарної реакції [1, 22].

Таблиця 2

Показники ФАМ у хворих на СЕІ, коморбідний з ХБХ та ЖХП, до початку лікування ($M \pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
ФІ (%)	28,6 \pm 0,8	14,7 \pm 0,8***	15,1 \pm 0,9***	> 0,1
ФЧ	4,0 \pm 0,06	2,2 \pm 0,09***	2,3 \pm 0,08***	> 0,1
ІА (%)	16,9 \pm 0,6	11,3 \pm 0,6***	11,5 \pm 0,5***	> 0,1
ІП (%)	26,5 \pm 0,9	12,5 \pm 0,6***	12,7 \pm 0,8***	> 0,1

З таблиці 2 видно, що ФІ в основній групі до початку проведення лікування був знижений в середньому в 1,95 рази стосовно норми ($P < 0,001$), в групі зіставлення – в 1,89 рази ($P < 0,001$). Показник ФЧ в цей період обстеження був нижче норми в середньому в 1,82 рази в основній групі ($P < 0,001$) та в 1,74 рази – в групі зіставлення ($P < 0,001$). Відповідно цьому ІА до початку лікування був нижче норми в основній групі в 1,5 рази ($P < 0,01$) та в групі зіставлення – в 1,47 рази ($P < 0,001$). При цьому ІП складав в основній групі в середньому ($12,5 \pm 0,6$)%, що було в 2,12 рази нижче норми ($P < 0,001$) та в групі зіставлення – ($12,8 \pm 0,8$)%, тобто кратність зниження ІП складала в цієї групі 2,07 рази ($P < 0,001$). При порівняльно-

му аналізі не було відмічено вірогідних розбіжностей між фагоцитарними показниками в основній групі та групі зіставлення ($P > 0,1$), що свідчить про однотиповість цих груп в імунологічному плані.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення лікування було встановлено, що в основній групі (яка отримувала нуклеїнат) мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників ЦПК, що характеризувалася зниженням концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β та ФНП α) на фоні помірного зменшення вмісту протизапальних ЦК (IL-4), у зв'язку з чим коефіцієнти IL-2/IL-4, IL-1 β /IL-4, ФНП α /IL-4 та IL-6/IL-4 підвищувалися до верхньої межі норми (табл. 3).

Таблиця 3

ЦПК хворих на СЕІ, коморбідний з ХБХ та СП після завершення лікування (M \pm m)

Показники ЦПК	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,7	18,9 \pm 0,9	24,9 \pm 1,1*	<0,05
IL-2, пг/мл	20,8 \pm 1,4	21,1 \pm 0,8	27,4 \pm 1,2*	<0,05
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,0	40,9 \pm 1,3	45,7 \pm 1,1*	<0,05
IL-6, пг/мл	24,4 \pm 1,2	24,3 \pm 1,0	29,3 \pm 0,9*	<0,05
IL-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	47,4 \pm 2,0	47,6 \pm 2,1	<0,1
IL-2/IL-4	0,44 \pm 0,03	0,45 \pm 0,04	0,58 \pm 0,04***	<0,05
IL-1 β /IL-4	0,4 \pm 0,03	0,4 \pm 0,02	0,52 \pm 0,02***	<0,01
ФНП α /IL-4	0,84 \pm 0,04	0,86 \pm 0,03	0,96 \pm 0,03***	<0,01
IL-6/IL-4	0,52 \pm 0,03	0,51 \pm 0,02	0,62 \pm 0,03***	=0,05

Так, як відображено у таблиці 3, концентрація IL-1 β у крові осіб основної групи на момент завершення лікування дорівнювала в середньому ($18,9 \pm 0,9$) пг/мл, ($P > 0,05$), вміст IL-2 – ($21,1 \pm 0,8$) пг/мл ($P > 0,05$), вміст ФНП α – ($40,9 \pm 1,3$) пг/мл ($P > 0,05$), IL-6 – ($24,3 \pm 1,0$) пг/мл ($P > 0,05$), IL-4 – ($47,4 \pm 2,0$) пг/мл ($P > 0,05$), що вірогідно від норми не відрізнялося. Зниження індексів IL-2/IL-4, IL-1 β /IL-4, ФНП α /IL-10, IL-6/IL-4 свідчило про нормалізацію співвідношення між прозапальним та протизапальним ЦК у основній групі осіб.

У групі зіставлення мала місце незначна тенденція до відновлення показників ЦПК, однак суттєво менша, ніж у осіб основної групи. Тому після завершення курсу лікування у обстежених цієї групи вивчені показники ЦПК суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, вміст IL-1 β в осіб групи зіставлення в цей період обстеження залишався у 1,32 рази вище норми ($P < 0,01$), концентрація IL-2 – також в 1,32 рази вище норми ($P < 0,01$), концентрація ФНП α – в 1,15 рази вище норми

($P < 0,01$), концентрація IL-6 – в 1,2 рази вище норми ($P < 0,01$). Концентрація протизапального ЦК IL-4 в осіб групи зіставлення на момент завершення лікування залишалася в межах норми ($P < 0,05$), коефіцієнт IL-2/IL-4 у осіб групи зіставлення на момент завершення лікування був в 1,32 рази вище норми ($P < 0,05$), коефіцієнт IL-1 β /IL-4 у осіб групи зіставлення на момент завершення лікування був підвищений в 1,3 рази ($P < 0,05$), коефіцієнти ФНП α /IL-4 – в 1,14 рази вище норми ($P < 0,05$) та IL-6/IL-4 – в 1,19 рази вище норми ($P < 0,05$). Отже, після завершення курсу лікування за допомогою нуклеїнату в основній групі відмічається практично повна нормалізація ЦПК.

При повторному проведенні імунологічного обстеження хворих, які були під наглядом, після завершення основного курсу лікування у хворих основної групи було встановлено чітко виражений позитивний ефект нуклеїнату, який характеризувався суттєвим покращенням та навіть нормалізацією проаналізованих показників ФАМ (табл. 4).

Показники ФАМ у хворих на СЕІ, коморбідний з ХБХ та ЖХП, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
ФІ (%)	28,6±0,8	27,6±0,5	19,1±0,6**	<0,05
ФЧ	4,0±0,06	3,9±0,04	2,6±0,06**	<0,05
ІА (%)	16,9±0,6	16,7±0,5	13,1±0,4*	<0,05
ІП (%)	26,5±0,9	25,6±0,7	18,7±0,6*	<0,05

Як відображено у таблиці 4, в основній групі обстежених хворих середні значення усіх вивчених фагоцитарних показників на момент завершення лікування досягають норми ($P > 0,1$). При цьому кратність збільшення ФІ відносно вихідного значення складало в цієї групі 1,88 рази ($P < 0,01$), ФЧ – 1,78 рази ($P < 0,01$), ІА – 1,48 рази ($P < 0,05$) та ІП – 2,0 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення за цей же період також відзначена позитивна динаміка у вигляді збільшення фагоцитарних показників відносно вихідних значень, однак суттєво менш виражена. Тому кратність збільшення ФІ склала при цьому стосовно вихідного значення цього показника 1,26 рази ($P < 0,05$), ФЧ – 1,13 рази ($P > 0,05$), ІА – 1,14 рази ($P > 0,05$) та ІП – 1,47 рази ($P < 0,01$). Отже, тільки значення ФІ та ІП у хворих групи зіставлення вірогідно збільшувалися. При цьому фагоцитарні показники у пацієнтів групи зіставлення залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми: ФІ – у 1,5 рази ($P < 0,05$), ФЧ – в 1,54 рази ($P < 0,05$), ІА – в 1,29 рази ($P < 0,05$), ІП – в 1,42 рази ($P < 0,05$). Таким чином, в основній групі хворих (яка отримувала нуклеїнат) в ході лікування була досягнута практично повна нормалізація фагоцитарних показників, які характеризують функціональний стан МФС, в той час як в групі зіставлення (хворі якої отримували лише загальноприйнятну терапію) позитивна динаміка показників ФАМ була менш значуща, та тому вивчені фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче як відповідних показників норми так і аналогічних показників у пацієнтів основної групи.

Таким чином, одержані дані свідчать про патогенетичну обґрунтованість та перспективність використання сучасного метаболічно імуноактивного препарату нуклеїнату з метою оптимізації імунокорекції хворих на СЕІ, сполучений з ХБХ на тлі ЖХП.

ВИСНОВКИ

1. В усіх обстежених хворих на СЕІ відмічалася типова клінічна картина помірного загострення або нестійкої ремісії хронічної коморбідної патології ГБС, яка характеризувалася за-

гальною слабкістю, нездужанням, наявністю тяжкості в правому підребер'ї, гіркотою у роті, обкладенням язика білим, жовтуватим або брунатним нальотом. В більшості випадків виявлялися помірно позитивні симптоми Кера та Ортнера, в деяких випадках спостерігалася субіктеричність склер. В разі помірного загострення ХБХ та ЖХП у хворих з СЕІ також мале місце істотно зниження апетиту, нудота, закрепи або чергування закрепів та проносів.

- До початку лікування хворих на СЕІ, коморбідним з ХБХ та ЖХП, виявлено дисбаланс показників ЦПК, що полягав у збільшенні концентрації прозапальних ЦК у сироватці крові на тлі незначного підвищення рівня протизапальних ЦК. Так, концентрація ІЛ-1 β в основній групі перевищувала норму в середньому в 1,5 рази, в групі зіставлення – в 1,49 рази; ІЛ-2 в основній групі – в 1,36 рази, у групі зіставлення – в 1,39 рази; ФНП α в основній групі – в 1,31 рази та в 1,29 рази в групі зіставлення; ІЛ-6 у осіб основної групи – в 1,2 рази, а у осіб групи зіставлення – в 1,23 рази, ІЛ-4 – в 1,02 рази в обох групах хворих.
- Коефіцієнти, які відображають співвідношення у крові ЦК з прозапальною та протизапальною активністю, до початку проведення лікування були суттєво підвищеними. Так, кратність збільшення коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-4 відносно норми склала в основній групі 1,34 рази, в групі зіставлення в 1,36 рази, коефіцієнту ІЛ-1 β /ІЛ-4 відносно норми в основній групі збільшився у 1,48 рази, в групі зіставлення – в 1,45 рази, ФНП α /ІЛ-4 – відповідно в середньому в 1,27 рази в основній групі та в 1,26 рази – в групі зіставлення, ІЛ-6/ІЛ-4 – відповідно в середньому в 1,17 рази в основній групі та в 1,19 рази – в групі зіставлення.
- При імунологічному обстеженні у хворих на СЕІ, коморбідний з ХБХ та ЖХП, до початку лікування виявлені порушення пригнічення функціональної активності МФС, що характеризується зниженням показників ФАМ: ФІ в основній групі був знижений в середньому в 1,95 рази стосовно норми, в групі зістав-

лення – в 1,89 рази; ФЧ було нижче норми в середньому в 1,82 рази в основній групі та в 1,74 рази – в групі зіставлення; ІА до початку лікування був нижче норми в основній групі в 1,5 рази та в групі зіставлення – в 1,47 рази. Найбільш суттєво знижувався ІП, який в основній групі в середньому був в 2,12 рази нижче норми та в групі зіставлення – в 2,07 рази, що свідчило про незавершеність фагоцитарної реакції моноцитів/макрофагів.

5. При включенні сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату до комплексу лікування хворих на СЕІ, коморбідний з ХБХ та ЖХП, основної групи з метою імунокорекції було встановлено, що в ході лікування в більшості випадків відмічалось практично повна нормалізація проаналізованих показників ЦПК та ФАМ, що свідчить про відновлення імунологічного гомеостазу.
6. В обстежених пацієнтів групи зіставлення на момент завершення загальноприйнятого лікування (без використання імуноактивних препаратів) вивчені показники ЦПК та ФАМ залишалися вірогідно зміненими стосовно як норми, так і відповідних показників у основній групі досліджених, а саме: вміст ІЛ-1 β та ІЛ-2 у крові залишався у 1,32 рази вище норми, рівень ФНП α – в 1,15 рази, концентрація ІЛ-6 – в 1,2 рази, коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 – в 1,32 рази, індекс ІЛ-1 β /ІЛ-4 – в 1,3 рази ($P < 0,05$), коефіцієнт ФНП α /ІЛ-4 – в 1,14 рази, коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-4 – в 1,19 рази. Показники ФАМ у хворих групи зіставлення після завершення лікування були вірогідно нижче, ніж у осіб з основної групи та менш відповідних значень норми. Так, показник ФІ залишався нижче норми в середньому в 1,5 рази ($P < 0,05$), ФЧ – в 1,54 рази ($P < 0,05$), ІА – в 1,29 рази ($P < 0,05$), ІП – в 1,42 рази ($P < 0,05$). Це свідчило про збереження пригнічення активності МФС у пацієнтів групи зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняте лікування.
7. Виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату з метою імунокорекції в комплексі лікування хворих з наявністю СЕІ, коморбідного з ХБХ та ЖХП.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – [4-е изд.]. – Киев: Полиграф Плюс, 2010. – 482 с.
2. Дука Е.Д. Иммунопатогенетические аспекты синдрома экологической дезадаптации / Е.Д. Дука // Иммунология та алергологія. – 1998. - № 1. – С. 82-84.

3. Димитриев Д.А. Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему / Д.А. Димитриев, Е.Г. Румянцева // Гигиена и санитария. – 2002. – № 1. – С. 68-71.
4. Киреева И.С. Гигиеническая оценка риска загрязнения атмосферного воздуха промышленных городов Украины для здоровья населения / И.С. Киреева, И.А. Черниченко, О.Н. Литвиненко // Гигиена и санитария. – 2007. – № 1. – С. 17-21.
5. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
6. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скирда // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59.
7. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб.: изд-во «Крылов», 2008. – 192 с.
8. Choudhury M. Reduced mitochondrial function in obesity-associated fatty liver: SIRT3 takes on the fat / M. Choudhury, K.R. Jonscher, J.E. Friedman // Aging (Albany NY). – 2011. – Vol. 3(2). – P. 175 - 178.
9. Дранник Г.Н. Строение и функции иммунной системы / Г.Н. Дранник // Клініч. імунологія, алергологія, інфектологія. – 2006. – № 1 (02) – С. 14 – 18.
10. Жданов А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А.В. Жданов, Г.Т. Сухих, М.П. Давидова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 9. – С. 309-311.
11. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакций воспаления и иммунитета / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30-43.
12. Иммунокорректирующие препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова. – Київ: Здоров'я, 1994. – 232 с.
13. Андріюг Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андріюг // Здоров'я України. – 2007. - № 17 (174). – С. 54-55.
14. Нуклеїнат: інструкція для медичного застосування / затверджена Наказом МОЗ України від 17.08.2007 р., № 483.
15. Показники макрофагально/моноцитарної фагоцитуючої системи у хворих на синдром хронічної втоми при застосуванні сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату / Г.М. Дранник, В.М. Фролов, М.О. Пересадін, І.В.

- Лоскутова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 63-66.
16. Патент України № 66416. МПК7 А61Р7/00, А61Р37/00. Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК / З.Ю. Ткачук – № 200911219; заявл. 05.11.09; опубл. 25.03.10, Бюл. № 6.
 17. Дранник Г.Н. Иммунокоррекция и иммуно-реабилитация при синдроме хронической усталости и иммунной дисфункции / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // Імунологія та алергологія. – 2005. - № 3. – С. 72-73.
 18. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
 19. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Сост.: Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інш.] - Київ, 1999. - 56 с.
 20. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), IL2 (ИЛ 2), TNF α (ФНО α), IL4 (ИЛ-4), IL6 (ИЛ-6) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
 21. Прилуцкий А.С. Содержание отдельных цитокинов в сыворотке крови здоровых лиц / А.С. Прилуцкий, Э.А. Майлян, Д.А. Лесниченко // Імунологія та алергологія. – 2008. – № 2. – С. 136-137.
 22. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // Лабораторное дело. – 1990. – № 9. – С. 27 - 29.
 23. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ИММУНОДЕФИЦИТА, КОМОРБИДНЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, В.И. Бикадоров

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

²ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Проанализована эффективность иммунокорректирующей терапии больных с синдромом экологического иммунодефицита (СЭИ), коморбидным

с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и жировой болезнью печени (ЖБП). Установлено, что у больных СЭИ, сочетанным с ХБХ и ЖБП отмечается дисбаланс показателей цитокинового профиля крови, который характеризовался существенным повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов (ЦК), а именно IL-1 β , IL-2, ФНО α , IL-6 при незначительном увеличении уровня противовоспалительного ЦК IL-4; при этом индексы, которые характеризуют соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью - IL-2/IL-4, IL-1 β /IL-4, ФНО α /IL-10, IL-6/IL-4 были существенно повышены, что свидетельствовало о превалировании провоспалительных свойств крови над противовоспалительными; отмечалось также угнетение показателей фагоцитарной активности моноцитов. Применение современного отечественного иммуноактивного препарата нуклеината с целью иммунокоррекции больных СЭИ, коморбидным с ХБХ и ЖБП, способствует нормализации изученных иммунологических показателей.

RESUME

EFFICIENCY OF IMMUNOCORRECTIVE THERAPY AT THE PATIENTS WITH ECOLOGICAL IMMUNODEFICIENCY SYNDROME, COMORBIDE WITH CHRONIC UNCALCULOSIS CHOLECYSTITIS AND FATTY LIVER DISEASE

G.M. Drannik, A.I. Kurchenko, V.M. Frolov, I.V. Loskutova, V.I. Bykadorov

National Medical University (Kiev)
SG «Lugansk state medical university»

The efficiency of immunocorrective therapy at the patients with ecological immunodeficiency syndrome (EIS), comorbide with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) and fatty liver disease (FLD) was analysed. It was set that at the patients with EIS, comorbide with CUC and FLD, took place dysbalance of cytokine blood profile that characterized increase of proinflammatory cytokines (CK) level such as IL-1 β , IL-2, TNF α , IL-6 and insignificant increase of antiinflammatory CK IL-4, and indexes, that characterized correlation proinflammatory and antiinflammatory CK - IL-2/IL-4, IL-1 β /IL-4, TNF α /IL-10, IL-6/IL-4 was mightifically increased that witnesseth prevalence proinflammatory blood properties before antiinflammatory; infience decrease of monocytes phagocytic activity. Application of modern domestic immunoactive preparation nucleinas to immunocorrection of the patients with EIS, comorbide with CUC and FLD, provided normalisation of studied immunological indexes.