

## ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНАЦІЇ ЕНЕРЛІВУ ТА НУКЛЕКСА

Торопчин В.І.

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**Вступ.** Дані сучасної медичної статистики свідчать, що в теперішній час у структурі хронічної патології печінки одним з найбільш розповсюджених захворювань є неалкогольна жирова хвороба печінки [1, 14, 18], яка характеризується поступовою трансформацією стеатоза у неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [14, 17, 23]. За останні роки встановлено, що в умовах екологічно несприятливих регіонів з високим рівнем забруднення довкілля хімічно чужорідними речовинами (ксенобіотиками) або радіонуклідами хронічна патологія печінки нерідко сполучається з синдромом хронічної втоми (СХВ) [19, 20]. При цьому наявність СХВ та його прогресування негативно впливає як на загальний стан, так і на функціональні показники активності печінкової паренхіми у хворих з хронічною патологією печінки [2, 20]. Це відповідає сучасній точці зору про переважну коморбідність або поліморбідність хвороб гастроентерологічного профілю [25]. Тому можна вважати актуальним вивчення особливостей патогенезу НАСГ, що перебігає на тлі СХВ, та розробку раціональних підходів до корекції виявлених порушень з боку імунного та метаболічного гомеостазу.

Згідно з останніми дослідженнями, суттєву роль в патогенезі багатьох хронічних хвороб мають порушення з боку системи цитокінів (ЦК) [5, 22]. Встановлена діагностична цінність вивчення рівней ЦК у крові хворих для клінічної практики [4]. При цьому встановлено наявність кореляційних взаємозв'язків у системі ЦК [6, 22]. Щодо патогенезу НАСГ та СХВ дана проблема залишається недостатньо відомою, хоча відомо, що імунні зсуви мають суттєве значення в патогенетичних механізмах формування СХВ [5, 19, 24]. Тому можна вважати доцільним проаналізувати патогенетичне значення змін з боку цитокінового профілю крові (ЦПК) у хворих з НАСГ на тлі СХВ.

При розробці конкретних патогенетично обґрунтованих підходів до лікування хворих з НАСГ на тлі СХВ нашу увагу привернула можливість застосування препаратів есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ), для яких встановлена терапевтична ефективність при хронічній патології печінки різного генезу [7, 12]. Можна вважати також доцільним вивчити терапевтичний ефект застосування нуклеїнових препаратів, які володіють як імунокорегуючою, так і метаболічною дією [9]. Зокрема, ми вважали перспективним вивчення ефективності при лікуванні хворих з НАСГ на тлі СХВ сучасного препарату нуклексу, для якого встановлений позитивний ефект хворих на хронічну патологію гепатобіліарної системи, зокрема покращення показників енергетичного метаболізму у хворих на хронічний вірусний гепатит С, низького ступеня активності, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом [3]. З препаратів групи ЕФЛ нашу увагу привернув енерлів.

Енерлів – препарат, основними складовими якого є ЕФЛ, що отримують з сої посівної (код

АТС А05В А50). Вважають, що принципом дії ЕФЛ є прискорення відновлення клітин печінки, стабілізація клітинних мембран, гальмування окислення ліпідів в пероксидні сполуки і пригнічення синтезу колагену. Препарати ЕФЛ є мембранотропними засобами, причому в механізмі їх гепатопротекторних властивостей важлива роль належить замісному ефекту [7]. Препарати ЕФЛ востановлюють структуру та функції клітинних мембран та забезпечують гальмування процесів деструкції клітин. Гепатопротективна дія досягається за рахунок безпосереднього вбудовування молекул ЕФЛ у фосфоліпідний бішар мембран ушкоджених гепатоцитів, що призводить до відновлення його бар'єрної функції. Грунтуючись на численних експериментальних даних, що підсумовують результати застосування ЕФЛ при хронічній патології печінки, спектр активності ЕФЛ можна представити в наступному вигляді: відновлення цілості мембран гепатоцитів, активізація мембранних фосфоліпідзалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти, поліпшення метаболізму ліпідів в ході синтезу ліпопротеїнів в печінці, та відновлення нормального функціонального стану біомембран [8, 10]. Показаннями для призначення препаратів ЕФЛ є пошкодження печінки, викликані різноманітними речовинами (при алкогольному стеатозі в тому числі); токсиконутритивні порушення печінки, в результаті неправильного харчування; хронічні гепатити; легкі форми гіперхолестеринемії, якщо лише дієта та інші немедикаментозні заходи не дають достатнього ефекту [12].

Нуклекс зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/5066/01/02) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 752 від 01.09.2010 р [11]. Активний інгредієнт нуклексу складається з високоочищеної РНК, виділеної з дріжджів [9]. В основі фармакотерапевтичних ефектів препарату лежать наступні механізми: стимуляція процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних ферментів і протеїнів, посилення мітохондріальної активності клітин кісткового мозку, пришвидшення процесів регенерації, підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимуляції синтезу макроергічних сполук [3].

Оскільки основні механізми фармакологічної дії як енерліву, так і нуклексу пов'язані з нормалізацією імунного та метаболічного статусу хворих [10, 11] ми вважали важливим проаналізувати вплив комбінації даних препаратів на ЦПК хворих з НАСГ на тлі СХВ, оскільки ми розраховували на сумачий та навіть взаємне потенціювання позитивних рис фармакологічної активності цих обох препаратів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася у відповідності до основного плану науково-дослідницьких робіт

(НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Хронічні невірусні захворювання печінки (стеатоз, неалкогольний стеатогепатит), поєднані з синдромом хронічної втоми: патогенез, клініка, лікування, медична реабілітація» (№ держреєстрації 0110U009463).

**Метою** роботи було вивчення впливу комбінації препарату ЕФЛ енерліву та метаболічно активного засобу природного походження нуклексу на ЦПК хворих з НАСГ на тлі СХВ.

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням було 78 хворих діагнозом НАСГ, сполучений з СХВ. Вік обстежених пацієнтів складав від 23 до 50 років, з них було 32 чоловіка (41%), 46 жінок (59%). Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи – основну (40 особи) та групу зіставлення (38 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу НАСГ та стадією СХВ. Всі обстежені хворі постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [8]. Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [13]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) – ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою методу ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога, або мали досвід введення наркотичних речовин. Наявність СХВ було діагностовано на підставі критеріїв, розроблених відомим імунологом, професором Г.М. Дранніком [5, 19].

Всі обстежені хворі на НАСГ, сполучений з СХВ, отримували загальноприйняте лікування [13, 14]. Терапія хворих з наявністю НАСГ включала дієтичне харчування та медикаментозне лікування, а саме призначення гепаторотекторів рослинного походження (карсілу або сілібору), есенціальних фосфоліпідів (ессенціале Н), полівітамінів. В цілому лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [13]. Крім того, хворі основної групи додатково отримували нуклекс по 250-500 мг (тобто по 1-2 капсули) 3-4 рази на день (добова доза 1,0-1,5 г) протягом 20-25 діб поспіль [11]. Енерлів призначали по 2 капсули 3 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль [12].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [16], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів

та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали показники ЦПК, а саме методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100. Концентрацію прозапальних ЦК (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6) та протизапальних ЦК (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ „ПроТЕИНовий контур” (ProCon) (РФ – СІБ): ProCon ІЛ1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), ProCon TNF $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ProCon ІЛ2 (ІЛ-2), ProCon ІЛ4 (ІЛ-4), ProCon ІЛ6 (ІЛ-6), ProCon ІЛ10 (ІЛ-10) [15].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo 3,0 методом одно – і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science); при цьому ураховувалися особливості використання статистичних методів у клінічних випробуваннях ефективності лікарських препаратів [21].

**Результати та їх обговорення.** На момент початку лікування більшість обстежених нами хворих на НАСГ на тлі СХВ скаржилися на наявність постійного відчуття стомлюваності, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало навіть після тривалого відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання наголошувалися у переважній більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тупого дифузного болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко мав місце періодично виникаючий субфебрилітет, переважно ввечері. При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірні болісність задньошийних лімфовузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова). Крім того, хворі скаржилися на наявність тяжкості в правому підребер'ї, нерідко також гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні відмічалось збільшення розмірів печінки, яка виступала на 3-4 см з-під краю реберної дуги, її ущільнення, чутливість печінкового краю при пальпації. У 55 хворих (70,5%) відмічалось також субіктеричність або незначна жовтяничність склер, у решти відмічено наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича). В цілому ця клінічна симптоматика відповідала наявності хронічної патології печінки у вигляді стеатогепатиту [1], поєданого з СХВ [5]. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірності ехогенності паренхіми, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки, тобто зміни, які були характерні для стеатогепатиту.

При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубину в межах 5,6-9,9 мкмоль/л, в той же час вміст загального білірубину в сироватці крові у 52 осіб був біля верхньої межі норми та лише в 26 пацієнтів помірно її перевищував (22,5-28,6 мкмоль/л); акти-

вність АлАТ була збільшена в межах 0,9-1,8 ммоль/ г.л, АсАТ також підвищена та складала 0,6 – 1,45 ммоль/ г.л. У частини обстежених хворих відмічено також помірне збільшення активності ЛФ та ГГТП. Було характерно підвищення показника тимолової проби в межах 6,5-8,2 од. В цілому за даними клініко-біохімічного дослідження у хворих, які були під наглядом, відмічався стан помір-

ного загострення НАСГ або нестійкої ремісії хронічної патології печінки.

У результаті проведених імунологічних досліджень до початку лікування осіб, хворих з НАСГ на тлі СХВ, було встановлено вірогідні порушення з боку показників ЦПК, що були однотипові в обох групах обстежених, які знаходилися під наглядом – основній та зіставлення (табл. 1).

Таблиця 1. ЦПК хворих з НАСГ на тлі СХВ до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=38)	
ЛІ-1β, пг/мл	18,8±1,2	47,2±1,8***	46,9±1,9***	>0,05
ФНІα, пг/мл	39,6±2,2	73,0±2,3***	72,8±2,2***	>0,05
ЛІ-2, пг/мл	20,8±2,1	44,8±1,7***	43,9±1,8***	>0,05
ЛІ-4, пг/мл	47,2±1,6	58,1±1,6*	57,7±1,5*	>0,05
ЛІ-6, пг/мл	22,7±1,6	40,2±1,5**	39,8±1,7**	>0,05
ЛІ-10, пг/мл	17,2±1,3	25,9±1,2*	25,4±1,1*	>0,05
ЛІ-1β/ЛІ-10	1,09±0,04	1,82±0,06**	1,85±0,05**	>0,05
ФНІα/ ЛІ-10	2,3±0,03	2,82±0,05**	2,87±0,05**	>0,05
ЛІ-2/ЛІ-4	0,44±0,03	0,77±0,03**	0,76±0,04**	>0,05

Примітки: в табл. 1, 2 вірогідність різниці стосовно норми: \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; стовпчик P – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками основної групи та групи зіставлення.

Так, концентрація прозапальних ЦК - ЛІ-1β, ЛІ-2 та ФНІα була підвищена відносно норми: в основній групі концентрація ЛІ-1β перевищувала значення норми в середньому в 2,51 рази (P<0,001), складаючи при цьому в середньому (47,2±1,8) пг/мл, а у групі зіставлення – в 2,49 рази (P<0,001), дорівнюючи при цьому в середньому (46,9±1,9) пг/мл. Рівень ФНІα у крові був вище норми у осіб основної групи в 1,84 рази (P<0,001) та досягав значення в середньому (73,0±2,3) пг/мл, у осіб групи зіставлення також в 1,81 рази (P<0,001) перевищував норму, дорівнюючи при цьому (72,8±2,2) пг/мл. Концентрація ЦК ЛІ-6 була збільшена у 1,77 рази відносно норми у основній групі та складала (40,2±1,5) пг/мл; у групі зіставлення - у 1,75 рази та дорівнювала (39,8±1,7) пг/мл (P<0,05). Вміст ЛІ-2 у пацієнтів основної групи дорівнював (44,8±1,7) пг/мл, що перевищувало значення норми для даного показника в середньому у 2,15 рази (P<0,001). В групі зіставлення концентрація ЛІ-2 до початку проведення лікування перевищувала значення норми для даного показника у середньому в 2,11 рази (P<0,001) та складала при цьому (43,9±1,8) пг/мл. До початку лікування у обстежених хворих з НАСГ на тлі СХВ, концентрація ЛІ-4 була збільшена у середньому в 1,23 рази у основній групі (P<0,05) і складала при цьому (58,1±1,6) пг/мл, в групі зіставлення кратність

підвищення цього показника складала в 1,22 рази стосовно норми (P<0,05) та він дорівнював (57,7±1,5) пг/мл. Концентрація ЦК ЛІ-10 була збільшена у 1,51 рази відносно норми у основній групі та в 1,48 рази у групі зіставлення (P<0,05).

До початку проведення лікування коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними. Так, кратність збільшення коефіцієнту ЛІ-1β/ЛІ-10 відносно норми складала в основній групі 1,67 рази (P<0,01), в групі зіставлення – в 1,69 рази (P<0,01), ФНІα/ЛІ-10 – відповідно в середньому в 1,23 рази в основній групі (P<0,01) та в 1,25 рази – в групі зіставлення (P<0,01), коефіцієнт ЛІ-2/ЛІ-4 – в 1,75 рази в основній групі (P<0,01) та в 1,73 рази – в групі зіставлення (P<0,01). Таким чином, в обох групах обстежених осіб, хворих з НАСГ на тлі СХВ.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення лікування було встановлено, що в основній групі мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників ЦПК, що характеризувалася зниженням концентрації прозапальних ЦК на фоні помірного зменшення вмісту протизапальних ЦК, у зв'язку з чим коефіцієнти ЛІ-1β/ЛІ-10 та ФНІα/ЛІ-10 підвищувалися до верхньої межі норми (табл. 2).

Таблиця 2. ЦПК хворих з НАСГ на тлі СХВ після завершення лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=38)	
ЛІ-1β, пг/мл	18,8±1,2	19,2±1,5	36,5±1,7**	<0,05
ФНІα, пг/мл	39,6±2,2	41,3±1,6	59,6±1,9**	<0,05
ЛІ-2, пг/мл	20,8±2,1	21,1±2,0	35,9±1,8*	<0,05
ЛІ-4, пг/мл	47,2±1,6	47,8±1,4	54,4±1,3*	<0,05
ЛІ-6, пг/мл	22,7±1,6	23,3±1,7	34,3±1,2*	<0,05
ЛІ-10, пг/мл	17,2±1,3	17,6±1,2	23,5±1,1*	<0,05
ЛІ-1β/ЛІ-10	1,09±0,04	1,09±0,03	1,55±0,03*	<0,05
ФНІα/ ЛІ-10	2,3±0,03	2,35±0,04	2,54±0,03*	<0,05
ЛІ-2/ЛІ-4	0,44±0,03	0,44±0,04	0,66±0,03*	<0,05

Так, як відображено у таблиці 2, концентрація ЛІ-1β у крові осіб основної групи на момент завершення лікування знизилася у порівнянні з вихідним значенням у 2,46 рази та дорівнювала в середньому (19,2±1,5) пг/мл, вміст ФНІα зменшився в ході лікування в 1,77 рази та складав (41,3±1,6) пг/мл, рівень ЛІ-2 знизився в 2,12 рази та дорівнював в середньому (21,1±2,0) пг/мл, концентрація ЛІ-4 понизилася в 1,22 рази та складала (47,8±1,4) пг/мл, ЛІ-6 – в 1,73 рази стосовно вихідного значення та дорів-

нювала (23,3±1,7), ЛІ-10 – в 1,47 рази та складала (17,6±1,2) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося. Зниження індексів ЛІ-1β/ЛІ-10, ЛІ-2/ЛІ-4 та ФНІα/ЛІ-10 свідчило про нормалізацію співвідношення між прозапальними та протизапальними ЦК у основній групі осіб. Таким чином, після завершення курсу лікування за допомогою комбінації енерліфу та нуклексу в основній групі відмічається практично повна нормалізація ЦПК.

У групі зіставлення мала місце лише незначна

тенденція до відновлення показників ЦПК, однак суттєво менша, ніж у осіб основної групи. Тому після завершення курсу лікування у обстежених цієї групи показники ЦПК суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, вміст ІЛ-1 $\beta$  в осіб групи зіставлення в цей період обстеження знизився в середньому в 1,28 рази відносно висхідного значення, досягаючи значення (36,5 $\pm$ 1,7) пг/мл, але при цьому залишався у 1,94 рази вище норми та в 1,9 рази більше відповідного показника у основній групі осіб (P<0,01), концентрація ФНП $\alpha$  в осіб групи зіставлення в ході терапії зменшилася в середньому в 1,36 рази, досягаючи значення (53,6 $\pm$ 1,9) пг/мл, але при цьому залишалася у 1,35 рази вище норми та в 1,3 рази більше відповідного показника у основній групі осіб (P<0,05), рівень ІЛ-2 знизився в середньому в 1,22 рази, досягаючи значення (35,9 $\pm$ 1,8) пг/мл, але при цьому залишався у 1,72 рази вище норми та в 1,7 рази більше відповідного показника у основній групі осіб (P<0,01), концентрація ІЛ-4 на момент завершення курсу лікування залишалася вище нормальних значень у 1,15 рази та більше відповідного показника у основній групі осіб в 1,14 рази (P<0,05), знижуючись в ході лікування лише в 1,06 рази, рівень ІЛ-6 зменшився в ході терапії лише в 1,16 рази та дорівнював (34,3 $\pm$ 1,2) пг/мл, та був при цьому в 1,51 рази вище норми та в 1,47 рази більше значень в основній групі; вміст ІЛ-10 в крові осіб групи зіставлення знизився в ході терапії в 1,08 рази, складаючи (23,5 $\pm$ 1,1) пг/мл, та при цьому залишався в 1,37 рази вище норми та в 1,34 більше відповідного показника у основній групі (P<0,05), коефіцієнт ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 у осіб групи зіставлення на момент завершення лікування був в 1,42 рази більше норми (P<0,05), знизившись в ході терапії в 1,19 рази, ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 понизився в ході терапії 1,13 рази, але при цьому залишався в 1,1 рази більше норми (P<0,05), коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 зменшився в ході лікування в 1,15 рази та при цьому складав (0,66 $\pm$ 0,03), що було в 1,5 рази вище норми (P<0,05). Отже, як видно з отриманих даних, у осіб групи зіставлення, незважаючи на позитивну динаміку, нормалізації вивчених показників ЦПК не відбувалося.

Отже, отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим застосування комбінації препарату ЕФЛ енерліву та метаболічно активного засобу природного походження нуклексу в комплексі лікування хворих з НАСГ на тлі СХВ. Встановлено, що застосування комбінації енерліву та нуклексу сприяє нормалізації ЦПК таких осіб. Це має патогенетичне значення в плані відновлення показників імунологічного гомеостазу, що забезпечує зменшення ймовірності подальшого прогресування хронічної патології ГБС.

#### Висновки:

1. Більшість обстежених хворих на НАСГ на тлі СХВ до початку лікування скаржилися на наявність постійного відчуття стомлюваності, загальної слабкості, нездужання, підвищеної дратівливості, емоційної лабільності, зниження апетиту, тупого дифузного болу в м'язах і в суглобах, періодично виникаючий субфебрилітет, переважно ввечері, в низці випадків – на наявність тяжкості в правому підбер'ї, також гіркоту у роті. При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірна болісність задньошийних лімфовузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова). При об'єктивному обстеженні відмічалася збільшення розмірів печінки, яка виступала на 3-4 см з-під краю реберної дуги, її ущільнення, чутливість печінкового краю при

пальпації. У 55 хворих (70,5%) відмічалася також субіктеричність або незначна жовтяничність склер, у решти відмічено наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича).

2. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність наявності збільшення розмірів печінки, нерівномірності її контурів, підвищення або нерівномірності ехогенності паренхіми з наявністю дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки; у частини хворих – розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубіна в межах 5,6-9,9 мкмоль/л, в той же час вміст загального білірубіну в сироватці крові у 52 осіб (76,7 %) був біля верхньої межі норми та лише в 26 пацієнтів (33,3 %) помірно її перевищував (22,5-28,6 мкмоль/л); активність АлАТ була збільшена в межах 0,9-1,8 ммоль/г-л, АсАТ також підвищена та складала 0,6-1,45 ммоль/г-л. У частини обстежених хворих відмічено також помірне збільшення активності ЛФ та ГТТЛ. Було характерно підвищення показника тимолової проби в межах 6,5-8,2 од.

3. При проведенні імунологічного дослідження у хворих з НАСГ на тлі СХВ, до початку лікування було виявлено значне підвищення рівня прозапальних ЦК у сироватці крові, при цьому рівень проти-запальних ЦК змінювався незначно. Так, в основній групі концентрація ІЛ-1 $\beta$  перевищувала значення норми в середньому в 2,51 рази, а у групі зіставлення – в 2,49 рази; рівень ФНП $\alpha$  у крові був вище норми у осіб основної групи в 1,84 рази, а у осіб групи зіставлення – в 1,81, вміст ІЛ-2 – в 2,15 рази у основній групі та в 2,11 рази у групі зіставлення; концентрація ІЛ-6 був більше норми в середньому в 1,77 рази, а у групі зіставлення – в 1,75 рази; рівень ІЛ-4 у крові був збільшений у середньому в 1,23 рази у основній групі, а в групі зіставлення – в 1,22 рази стосовно норми; концентрація ІЛ-10 у крові була збільшена у 1,51 рази відносно норми у основній групі так в 1,48 рази у групі зіставлення.

4. Встановлено, що до початку лікування пацієнтів з НАСГ на тлі СХВ, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними: в основній групі коефіцієнт ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 був збільшений в 1,67 рази стосовно норми, в групі зіставлення – в 1,69 рази, коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 – в 1,75 рази в основній групі та в 1,73 рази – в групі зіставлення; коефіцієнт ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 – відповідно в середньому в 1,23 рази в основній групі та в 1,25 рази – в групі зіставлення, що свідчить про превалювання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

5. Використання у комплексі лікування хворих з НАСГ на тлі СХВ, комбінації енерліву та нуклексу обумовило позитивну динаміку клінічних та імунологічних показників у хворих основної групи, сприяло прискоренню досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС. Так, концентрація ІЛ-1 $\beta$  у крові осіб основної групи в ході лікування знизилася у порівнянні з висхідним значенням у 2,46 рази, вміст ФНП $\alpha$  – в 1,77 рази, рівень ІЛ-2 – в 2,12 рази, концентрація ІЛ-4 понизилася в 1,22 рази та складала, ІЛ-6 – в 1,73 рази стосовно висхідного значення, ІЛ-10 – в 1,47 рази, що вірогідно від норми не відрізнялося. Зниження індексів ЦПК ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10, ІЛ-2/ІЛ-4 та ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 в ході лікування свідчило про нормалізацію співвід-

ношення між прозапальними та протизапальними ЦК у основній групі осіб.

6. У хворих групи зіставлення, відмічалася лише помірна позитивна динаміка, та тому на момент завершення лікування вивчені імунологічні показники залишалися вірогідно вище норми: вміст ІЛ-1 $\beta$  - у 1,94 рази, концентрація ФНП $\alpha$  - в 1,35 рази, концентрація ІЛ-2 - у 1,73 рази, концентрація ІЛ-4 - у 1,15 рази, рівень ІЛ-6 - у 1,51 рази, вміст ІЛ-10 - у 1,37 рази, коефіцієнт ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 - в 1,42 рази, ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 - в 1,1 рази, ІЛ-2/ІЛ-4 - в 1,5 рази.

7. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клініч-

но перспективним використання у комплексній терапії хворих з НАСГ на тлі СХВ, комбінації енерліву та нуклексу, оскільки при цьому досягається прискорення нормалізації клініко-біохімічних показників та ліквідація загострення хронічних патологічних процесів у печінці.

8. Перспективою подальших досліджень можна вважати продовження вивчення механізмів лікувальної дії комбінації препарату ЕФЛ енерліву та метаболічно активного засобу природного походження нуклексу при лікуванні хворих з НАСГ на тлі СХВ, зокрема їхній можливий вплив на показники клітинної ланки імунітету.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. **Бабак О.Я.** Причини і метаболіческие последствия неалкогольной жировой болезни печени / **О.Я. Бабак** // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 4 (54). - С. 8-16.
2. **Волошин О.І.** Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / **О.І. Волошин, О.В. Пішак, В.Л. Васюк** // Фітотерапія. - 2005. - № 1. - С. 3 - 10.
3. Вплив комбінації сучасного фітозасобу авеолу та препарату природного походження нуклексу на показники енергетичного метаболізму у хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності, сполучений з хронічним некалькульозним холестазом / **В.М. Фролов, Я.А. Соцька, Т.П. Гарник, І.В. Білоусова** [та інш.] // Фітотерапія. Часопис. - 2011. - № 1. - С. 3-10.
4. **Демьянов А.В.** Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / **А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев** // Цитокины и воспаление. - 2003. - Т. 2, № 3. - С. 20 - 33.
5. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология / **Г.Н. Дранник**. - [4-е изд.]. - Киев, Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.
6. **Жданов А.В.** Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / **А.В. Жданов, Г.Т. Сухих, М.П. Давидова** // Биолотень экспериментальной биологии и медицины. - 2003. - № 9. - С. 309-311.
7. **Звягинцева Т.Д.** Эссенциальные фосфолипиды в гастроэнтерологии / **Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай, А.В. Дергачева** // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 2 (16). - С. 51 - 56.
8. **Иванова Л.Н.** Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / **Л.Н. Иванова**. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.
9. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / **А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова**. - Киев: Здоров'я, 1994. - 232 с.
10. **Козачок М.М.** Роль та місце есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних дифузних хвороб печінки / **М.М. Козачок, Г.В. Осюдо, Т.В. Куц** // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 4 (30). - С. 95 - 101.
11. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09.2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
12. Место комбинированных препаратов эссенциальных фосфолипидов и витаминных в лечении больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / **И.И. Дегтярёва, Н.Н. Козачок, А.И. Ткачук, И.Н. Скрыпник** // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 5 (15). - С. 66 - 73.
13. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк** [та інш.]. - Київ, 2005. - 56 с.
14. **Степанов Ю.М.** Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / **Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова** // Здоров'я України. - 2004. - № 18 (103). - С. 20 - 21.
15. Тест системи ProCon ІЛ1 $\beta$  (ІЛ1- $\beta$ ), ProCon TNF $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ProCon ІЛ2 (ІЛ2), ProCon ІЛ4 (ІЛ4), ProCon ІЛ6 (ІЛ6), ProCon ІЛ10 (ІЛ10) [Електронний ресурс]. - Режим доступа: <http://www.prote.spb.ru/russian.html>.
16. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации // Под. ред. **Л.Л. Громашевской**. - Киев: МЗ України, 1990. - 64 с.
17. **Фадеев Г.Д.** Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / **Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко** // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 1. - С. 8 - 13.
18. **Філіппов Ю.О.** Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / **Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук** // Гастроентерологія: міжвід. зб. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.
19. **Фролов В.М.** Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / **В.М. Фролов, Г.Н. Дранник** // Иммунология та аллергология. - 1998. - № 1. - С. 69 - 81.
20. **Фролов В.М.** Синдром хронічної втоми: загадка та реалії / **В.М. Фролов, Н.О. Удовика** // Мистецтво лікування. - 2008. - № 7 (53). - С. 80-85.
21. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / **В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев**. - [2-е изд., доп.]. - СПб.: ВМЕА, 2005. - 292 с.
22. **Ярилин А.А.** Система цитокинов и прилипы ее функционирования в норме и при патологии / **А.А. Ярилин** // Иммунология. - 1997. - № 5. - С. 7-14.
23. **Brunt E.M.** Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / **E.M. Brunt** // Sem. Liv. Dis. - 2001. - Vol. 21. - P. 3-16.
24. **Chitturi S.** Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / **S. Chitturi, G. Farrell** // Seminars in Liver Disease. - 2001. - Vol. 21 (1). - P. 27-41.
25. **Elshstein N.** Polymorbidity in gastroenterological practice / **N. Elshstein** // Acta Medico. - 2006. - № 5. - P. 70-73.

**Торопчин В.І.** Цитокиновий профіль крові хворих з неалкогольним стеатогепатитом на тлі синдрому хронічної втоми при застосуванні комбінації енерліву та нуклекса // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 1. - С. 148-152.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі синдрому хронічної втоми (СХВ) виявлена зсуви з боку показників цитокинового профілю крові (ЦПК). Встановлено, що включення до комплексу лікування комбінації енерліву та нуклексу сприяє нормалізації показників ЦПК поряд з прискоренням досягнення клініко-біохімічної ремісії НАСГ. Це свідчить про патогенетичну обґрунтованість застосування комбінації енерліву та нуклексу в лікуванні хворих з коморбідною патологією у вигляді НАСГ на тлі СХВ.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, синдром хронічної втоми, цитокиновий профіль крові, енерлів, нуклекс, лікування.

**Торопчин В.И.** Цитокиновый профиль крови больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне синдрома хронической усталости при применении комбинации энерлива и нуклекса // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 1. - С. 148-152.

У больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне синдрома хронической усталости (СХУ) было выявлено сдвиги со стороны показателей цитокинового профиля крови (ЦПК). Установлено, что применение комбинации энерлива и нуклекса способствует нормализации показателей ЦПК наряду с ускорением достижения клинико-биохимической ремиссии НАСГ. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической обоснованности применения комбинации энерлива и нуклекса в лечении больных с коморбидной патологией в виде НАСГ на фоне СХУ.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, синдром хронической усталости, цитокиновый профиль крови, енерлив, нуклекс, лечение.

**Toropchin V.I.** Blood cytokines profile at the patients with nonalcoholic steatohepatitis on background of chronic fatigue syndrome at application of enerliv and nuclex combination // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 1. - С. 148-152.

At the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) on background of chronic fatigue syndrome (CFS) estimation of blood cytokines profile (BCP) was detected. It was set that enerliv and nuclex application provided normalization BCP along increase to clinical-biochemical remission of NASH. The data testifies to pathogenic validity of using the enerliv and nuclex combination to the treatment of the patients with comorbide pathology such as NASH on background of CFS.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, chronic fatigue syndrome, blood cytokines profile, nuclex, treatment.

Надійшла 22.11.2011 р.  
Рецензент: проф. Л.М.Іванова