

УДК 611-018.54:616.24-002+616.36-003.82  
© Торопчин В.І., 2012

## ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ В ДИНАМІЦІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГОМОТОКСИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Торопчин В.І.

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**Вступ.** В останні роки, як в Україні так і в інших країнах світу спостерегається тенденція до суттєвого зростання хронічної патології печінки та гепатобіліарної системи (ГБС) в цілому, що призвело до виходу цієї групи захворювань на одне з найбільш провідних місць у загальній структурі патології внутрішніх органів [9, 22]. Згідно з даними сучасних статистичних та епідеміологічних досліджень, які присвячені загальному огляду захворюваності населення України на внутрішні хвороби, досить значну питому вагу в структурі хронічної патології печінки невірусного генезу займає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що в теперішній час трактується як найбільш важлива складова неалкогольної жирової хвороби печінки [4, 8]. Поширеність НАСГ, за даними сучасної медичної статистики, в загальній популяції дорослого населення вагається різних країнах світу від 3 до 58%, та в середньому складає біля 23% [19, 29, 30]. Наводяться дані, що в європейських країнах НАСГ діагностують приблизно у 11% пацієнтів, яким проводять біопсію печінки у зв'язку з підвищеним рівнем амінотрансаминаз сироватки крові [30]. Встановлено, що НАСГ дуже часто перебігає на тлі інших патологічних станів, виходячи з цього, відмічається формування коморбідних та навіть поліморбідних патологічних станів [32, 33].

Клінічний досвід показує, що перебіг хронічної патології ГБС часто супроводжується розвитком межевих психопатологічних станів, зокрема синдромом хронічної втоми (СХВ) [11]. СХВ клінічно характеризується поєднанням поліморфних астеничних, субдепресивних, неврастенічних, нейродіакулляторних розладів. при клінічному обстеженні та ретельному зборі анамнезу у всіх хворих на СХВ встановлено зростання частоти ГРВІ, ангін, які, як правило, мають змішану вірусно-бактеріальну етіологію, а також загострень хронічної фонової патології ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, гайморит) [10]. СХВ також характеризується зниженням фізичної та розумової працездатності, безсонням вночі та сонливістю вдень, підвищеною стомлюваністю, часто немотивованою тривогою, погіршення пам'яті на текучі події, періодичним субфебрилітетом, першінням і болем у горлі, пов'язаним із наявністю хронічного тонзиліту та фарингіту, почастищення випадків рецидивуючого герпесу внаслідок наявності хронічної персистуючої герпетичної інфекції [14]. Ця обставина особливо важлива для патогенезу СХВ, оскільки відомо, що вірус простого герпесу (ВПГ) при тривалому збереженні в організмі внаслідок його персистенції сприяє подальшому пригніченню імунітету, особливо його клітинної ланки, і в той же час нерідко обумовлює підвищення алергічного настрою організму у зв'язку з активацією В-клітинної ланки імунітету [20]. В цілому виявлені імунні зрушення у хворих СХВ характеризуються стійкою Т-лімфопенією

(зниженням тотальної популяції Т-клітин), дисбалансом складу субпопуляції Т-лімфоцитів, частіше за типом відносної гіперсупресії (близько 75% обстежених), рідко за типом гіпосупресії (15 – 20% в різних вікових і професійних групах) [10, 26]. Для осіб з гіпосупресорним варіантом вторинної імунологічної недостатності (підвищення коефіцієнту CD4/CD8 до 3,0 і вище) нерідко характерне також підвищення рівня Ig [10, 27]. Встановлено, що наявність СХВ несприятливо впливає на стан печінкової паренхіми та може сприяти прогресуванню її хронічної патології; у свою чергу, тривалий перебіг хронічної патології печінки призводить до прогресування СХВ [11, 14, 25].

Лікування та медична реабілітація НАСГ є досить складною проблемою сучасної гастроентерології та гепатології [8, 19]. Це пов'язане з необхідністю призначення патогенетично обґрунтованих засобів при лікуванні НАСГ, та при цьому однак, уникати поліпрагмазії [30]. Відомо, що печінка є основним органом метаболізму ліків синтетичного походження, які потрапляють до організму хворого [4]. В той же час при тривалому призначенні хворим на НАСГ або на стеатоз печінки синтетичних гепатопротекторів можлива активація процесів ліпопероксидації та розвиток аутоімунного компонента, що в клінічному плані викликає загрозу формування токсико-алергічного медикаментозного гепатиту. Виходячи з цього, за останні роки значна кількість дослідників та практичних лікарів при розробці раціональних підходів терапії хронічних хвороб печінки, зокрема НАСГ, надає перевагу застосуванню препаратів природного походження, які не викликають небажаних побічних ефектів, в тому числі токсичних та токсико-алергічних реакцій [1, 2]. В цьому плані одним з найбільш перспективних напрямлень у лікуванні хронічної патології печінки слід вважати антигомотоксичну терапію, яка може успішно комбінуватися з загальноприйнятими препаратами гепатопротекторної дії та взагалі діючими стандартами лікування [3, 5-7, 15, 16].

Як було раніше встановлено, у хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, констатувалися зміни з боку показників клітинної ланки імунітету, переважно за відносним супресорним варіантом [1, 14]. Крім того, на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятих засобів у таких пацієнтів не відбувається повного відновлення вивчених показників: нерідко зберігається Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+), відмічається зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також суттєве пригнічення функціональної активності Т-клітин за даними РБГЛ з ФГА [11, 14]. Збереження у хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, вторинного імунodefіцітного стану,

зумовлює доцільність призначення при лікуванні коморбідної патології у вигляді НАСГ на тлі СХВ імуноактивних препаратів, дія яких спрямована на нормалізацію виявлених порушень з боку імунного статусу.

Встановлено, що застосування антигомотоксичних препаратів (АГТП) у хворих з хронічною патологією печінки та ГБС в цілому сприяє прискоренню досягнення повноцінної клініко-біохімічної ремісії, а в патогенетичному плані забезпечує модуляцію функцій імунної системи та водночас оказує прямий гепатопротекторний ефект [5, 16].

При розробці раціональної програми лікування хворих на НАСГ нашу увагу привернула можливість застосування комбінації метаболічно активних АГТП, а саме Галіум-хеель та Берберіс гоммакорд. Оскільки основні механізми фармакологічної дії даних препаратів пов'язані з нормалізацією імунних та метаболічних процесів [3, 31] ми вважали важливим проаналізувати вплив комбінації АГТП Галіум-хеель та Берберіс гоммакорд на показники клітинної ланки імунітету у крові хворих з даною коморбідною патологією.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася у відповідності до основного плану комплексної науково-дослідницьких робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» 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 АГТП Галіум-хеель та Берберіс гоммакорд на показники клітинної ланки імунітету у крові хворих з НАСГ на тлі СХВ.

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням було 84 хворих діагнозом НАСГ, сполучений з СХВ віком від 23 до 50 років, з них було 43 чоловіка (51,2%) та 41 жінка (48,8%). Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи – основну (44 особи) та групу зіставлення (40 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 [17].

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 [18]. 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 діагно-

стовано на підставі стандартних критеріїв [11, 14].

Всі обстежені хворі на НАСГ, сполучений з СХВ, отримували загальноприйняті засоби медичної реабілітації у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [18]. При цьому проводилася сучасна дієтотерапія НАСГ [2]. Пацієнти основної групи в комплексі медичної реабілітації додатково отримували комбінацію АГТП Галіум-Хеель внутрішньом'язово по 20-25 крапель 3 рази на день за 15 хвилин до прийому їжі протягом 3-4 тижнів поспіль та Берберіс-Гоммакорд сублінгвально по 10-15 крапель 3 рази на день за 15 хвилин до прийому їжі також протягом 4 – 5 тижнів поспіль [13].

Галіум-Хеель - 100 мл крапель містять: Galium aparine Д3, Galium mollugo Д3 по 4мл, Sedum acre Д3, Sempervivum tectorum Д4, Clematis recta Д4, Thuja occidentalis Д3, Caltha palustris Д3, Ononis spinosa Д4, Juniperus communis Д4, Hedera helix Д4, Betula alba Д2, Saponaria officinalis Д4, Echinacea angustifolia Д5, Calcium fluoratum Д8, Phosphorus Д8, Aurum metallicum Д10, Argentum metallicum Д8, Apis mellifica Д12, Acidum nitricum Д6, Pyrogenium-Nosode Д6 по 5 мл, Urtica urens Д3 [31]. Галіум-Хеель є антигомотоксичним препаратом з дезінтоксикаційною, антиексудативною, імунокоригуючою, протизапальною дією [16]. Це біологічний лікарський засіб, до складу якого входять речовини рослинного, мінерального та тваринного походження. Дія препарату базується на активації захисних сил організму і нормалізації його функцій. Галіум-Хеель є базовим дренажним препаратом, який надає лімфодренажну дію, усуває набряк міжклітинного пространства і активує виведення з нього токсинів. Завдяки цьому він відновлює умови для нормалізації метаболізму клітин і чутливості їх до стимул-реакцій нейро-імунно-ендокринної систем, одночасно препарат підвищує біодоступність тканин для дії будь-яких інших препаратів, що дозволяє підвищити ефективність терапії та скоротити терміни лікування [5, 31].

Берберіс-гоммакорд – 100 мл крапель містять: Berberis Д2, Berberis Д10, Berberis Д30, Berberis Д200 по 0,4 мл; Colocynthis Д2, Colocynthis Д10, Colocynthis Д30, Colocynthis Д200, Veratrum Д3, Veratrum Д10, Veratrum Д30, Veratrum Д200 по 0,3 мл [31]. Берберіс-гоммакорд є антигомотоксичним препаратом, що відновлює дезінтоксикаційну функцію печінки, має гепатопротекторну, мембраностабілізуючу, жовчогінну, регенеруючу, метаболічну, антиоксидантну дію, що базуються на активації захисних сил організму і нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального та тваринного походження, які входять до складу препарату [5, 15].

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 [21], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, β-ліпопротеїдів та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби.

Для реалізації мети дослідження поряд із загальноприйнятим обстеженням всім хворим здійснювали імунологічне дослідження, спрямоване на аналіз стану клітинної ланки імунітету. При цьому аналізували вміст у периферійній крові популяцій Т- (CD3+) та В-лімфоцитів (CD22+), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+), який вивчали у цитотоксичному тесті [23] із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ НВЦ виробництва "МедБиоСпектр" (РФ – Москва). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, CD4+ – до популяції Т-хелперів/індукторів, CD8+ – до Т-супресорів/кілерів, CD22+ – до В-клітин [14]. Виразовували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts). Оцінка імунологічних зсувів здійснювалась методом "імунологічного компасу" з урахуванням співвідношення між субпопуляціями Т-хелперів та Т-супресорів [24]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом [12] з використанням фітогемаглютиніну як неспецифічного мітогену (ФГА). Результати дослідження показників клітинної ланки імунітету у обстежених хворих були зіставлені з даними, отриманими при обстеженні 25 практично здорових осіб, порівняних за статтю та віком.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [28].

#### Отримані результати та їхнє обговорення.

На момент початку медичної реабілітації у більшості обстежених нами хворих на НАСГ на тлі СХВ відмічалось астенична або астено-невротична симптоматика, така, як загальна слабкість увечері, залишалися незначне нездужання, стомлюваність при виконанні своїх звичних професійних, зниження фізичної і розумової працездатності, порушення сну у вигляді поверхневого сну з утрудненим засипанням з вечора, зменшення апетиту, емоційна лабільність. Пацієнти нерідко також пред'являли скарги на дифузний головний біль тупого, ниючого характеру, запаморочення, зниження об'єму пам'яті, погіршення запам'ятовування поточних подій. При об'єктивному обстеженні хворих звертала увагу значне вираження вегетативних розладів, що характеризувалось функціональними порушеннями з боку серцево-судинної системи (нестійкість артеріального тиску з його значними комбінаціями у вигляді тимчасового підвищення або, навпаки, зниження, по типу вегето-судинної дистонії, синусної аритмії, періодично виникаючих болів у області серця), наявністю стійкого червоного або змішаного дермографізму, „мармуровості” кистей і передпліч, похолодання кінцівок, акроціанозу, ціанозу губ і т.д. У соматичному плані у хворих на СХВ нерідко реєструвався субфебрилітет, особливо ввечері, а також збільшення і чутливість або навіть помірна болочість задньошийних лімфатичних вузлів (по-

зитивний симптом Дранніка-Фролова), що в патогенетичному плані було наслідком персистенції в них вірусних агентів, зокрема герпесвірусів [11]. В цілому відповідно до даних клінічного обстеження у хворих реєструвався астено-невротичний, рідше астено-депресивний, та в окремих випадках – астено-фобічний, астено-іпохондричний або астено-обсесивний симптомокомплекс на фоні вираженої вегетативної дисфункції, що відповідає даним літератури [26, 27].

При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірна 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 частини хворих відмічалось також субіктеричність або незначна жовтяничність склер, у решти відмічено наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича).

За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірність 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 на НАСГ, сполучений з СХВ, в більшості випадків мало місце встановлено вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у сироватці крові, переважно за рахунок фракції прямого білірубину, підвищення активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби; у частини хворих – помірне підвищення активності екскреторних ферментів - ГГТП та ЛФ.

При проведенні імунологічних досліджень у осіб з НАСГ, сполучений з СХВ, було встановлено, що у більшості обстежених до початку медичної реабілітації мають місце порушення з боку показників клітинної ланки імунітету. Вказані імунні порушення принципово характеризувались вірогідним зменшенням показника РБТЛ з ФГА, що свідчило про пригнічення функціонального стану Т-лімфоцитів, наявністю Т-лімфопенії різного ступеня вираженості та дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у суттєвому зменшенні числа CD4+-клітин (Т-хелперів/індукторів) на фоні помірного зниження числа Т-супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцитів), в той час вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження, як це відображено у таблиці 1.

До початку медичної реабілітації хворих з НАСГ, сполучений з СХВ, кількість лімфоцитів з фенотипом CD3+ складала в абсолютному вирахованні у пацієнтів основної групи в середньому  $(0,86 \pm 0,03) 109/л$ , що було менше значення норми  $(1,32 \pm 0,03) \cdot 109/л$  в середньому в 1,53 рази ( $P < 0,01$ ), у осіб групи зіставлення –  $(0,87 \pm 0,03) 109/л$ , тобто в 1,52 рази ( $P < 0,01$ ). У відносному вирахованні в основній групі кількість CD3+-клітин знижувалася в середньому в 1,29 рази стосовно норми  $(69,5 \pm 1,7)\%$  і складала  $(53,7 \pm 1,8)\%$ , в групі зіставлення – в середньому в 1,28 рази та дорівнювала  $(54,1 \pm 1,9)\%$  ( $P < 0,01$ ).

**Таблиця 1.** Клітинні показники імунітету в обстежених хворих з НАСГ, сполучений з СХВ до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=44)	зіставлення (n=40)	
CD3+, % 10 <sup>9</sup> /л	69,5±1,7	53,7±1,8**	54,1±1,9***	>0,1
	1,32±0,05	0,86±0,03**	0,87±0,03**	>0,1
CD4+, % 10 <sup>9</sup> /л	45,3±1,3	32,9±1,3**	33,2±1,5**	>0,05
	0,86±0,02	0,53±0,02**	0,53±0,04**	>0,1
CD8+, % 10 <sup>9</sup> /л	22,1±0,77	20,5±0,7	20,3±0,8	>0,1
	0,42±0,02	0,33±0,01*	0,32±0,02**	>0,1
CD4/CD8	2,05±0,06	1,61±0,04***	1,66±0,03***	>0,05
CD22+, % 10 <sup>9</sup> /л	21,6±0,9	21,1±0,7	20,8±0,9	>0,05
	0,41±0,02	0,34±0,01*	0,33±0,01*	>0,1
РБТЛ %	65,5±2,2	52,6±2,1***	52,9±2,3***	>0,1

**Примітка:** у таблицях 1 та 2 вірогідність розбіжностей відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - при P<0,01, \*\*\* - при P<0,001; P – показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

У обстежених хворих з НАСГ, сполучений з СХВ, до початку медичної реабілітації мав місце дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження числа лімфоцитів з хелперною активністю (CD4+). При цьому число Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+ складало в основній групі – (32,9±1,3)%, що було менш норми в середньому в 1,38 рази; в групі зіставлення цей показник складав (33,2±1,5)%, що було нижче норми в середньому в 1,36 рази (P<0,01). Абсолютна кількість Т-хелперів/індукторів до початку лікування складала в основній групі (0,53±0,02)·10<sup>9</sup>/л, в групі зіставлення – (0,53±0,04)·10<sup>9</sup>/л при нормі (0,86±0,02)·10<sup>9</sup>/л (P<0,01), що було менш нормальних значень в середньому в 1,62 рази відповідно (P<0,01). Число Т-супресорів/кілерів (Т-клітин з фенотипом CD8+) у хворих з НАСГ, сполучений з СХВ, складало в абсолютному вирахованні (0,33±0,01)·10<sup>9</sup>/л в основній групі та (0,32±0,02)·10<sup>9</sup>/л у групі зіставлення, що було нижче норми в середньому в 1,27 та у 1,31 рази відповідно (P<0,05); та у відносному вирахованні (20,5±0,7)% в основній групі, в групі зіставлення – (20,3±0,8)%(P=0,05).

Внаслідок дисбалансу субпопуляцій Т-хелперів/індукторів та Т-супресорів/кілерів імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (Th/Ts) у більшості обстежених з НАСГ, сполучений з СХВ, мав чітку тенденцію до зниження, складаючи (1,61±0,04) в основній групі, що було нижче норми в середньому в 1,27 рази (P<0,05). В групі зіставлення імунорегулятор-

ний індекс CD4/CD8 складав (1,66±0,03), що було менше норми в 1,23 рази (P<0,05). Рівень В-лімфоцитів у обстежених хворих змінювався незначно. В цілому кількість клітин з фенотипом CD22+ була помірно знижена і становила в середньому в основній групі (21,1±0,7)% та в групі зіставлення (20,8±0,9)%, в абсолютному вирахованні – (0,34±0,01)·10<sup>9</sup>/л в основній групі та (0,33±0,01)·10<sup>9</sup>/л у групі зіставлення, що було нижче норми в середньому в 1,21 та у 1,24 рази відповідно (P<0,05).

При визначенні показників клітинного імунітету, окрім кількісної оцінки вмісту основних популяцій та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, була проаналізована також функціональна активність Т-клітин. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування був в основній групі в середньому в 1,25 рази нижче норми (P<0,01) та складав (52,6±2,1)%, в групі зіставлення цей показник складав (52,9±2,3)%, що було менше норми в 1,24 рази (P<0,01).

При повторному імунологічному обстеженні після завершення основного курсу медичної реабілітації було встановлено, що в групі хворих з НАСГ, сполучений з СХВ, яка отримувала комбінацію АГТІ, мала місце чітко виражена позитивна динаміка показників клітинної ланки імунітету, в той час як у хворих групи зіставлення за цей період відмічена суттєво менша позитивна динаміка вивчених імунологічних показників (табл. 2).

**Таблиця 2.** Клітинні показники імунітету в обстежених хворих з НАСГ, сполучений з СХВ, після завершення медичної реабілітації (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=44)	зіставлення (n=40)	
CD3+, % 10 <sup>9</sup> /л	69,5±1,7	69,3±1,6	58,3±1,5*	<0,05
	1,32±0,05	1,25±0,03	0,99±0,03**	<0,01
CD4+, % 10 <sup>9</sup> /л	45,3±1,3	45,1±1,3	36,4±1,1**	<0,01
	0,86±0,02	0,81±0,02	0,62±0,02**	<0,01
CD8+, % 10 <sup>9</sup> /л	22,1±0,77	22,5±0,07	21,3±0,05	>0,1
	0,42±0,02	0,41±0,01	0,36±0,01	<0,05
CD4/CD8	2,05±0,06	2,0±0,03	1,71±0,03**	<0,01
CD22+, % 10 <sup>9</sup> /л	21,6±0,9	21,4±0,8	21,3±0,7	>0,1
	0,41±0,02	0,39±0,01	0,36±0,01	>0,1
РБТЛ %	65,5±2,2	64,2±1,8	53,7±1,9**	<0,01

Згідно цієї таблиці, в основній групі хворих з НАСГ, сполучений з СХВ, після завершення курсу медичної реабілітації концентрація CD3+ клітин у відносному вирахованні складала (69,3±1,6)%, у абсолютному – (1,25±0,03)·10<sup>9</sup>/л, що вірогідно від норми не відрізнялося (табл. 2). У хворих групи зіставлення на момент завершення медичної реабілітації загальний рівень Т-лімфоцитів складав у абсолютному вирахованні (0,99±0,03)·10<sup>9</sup>/л, що було менше норми в 1,33 рази (P<0,01); у відносному вирахованні кількість лімфоцитів з фенотипом CD3+ дорівнювало (58,3±1,5)·10<sup>9</sup>/л, що було менше норми в середньому в 1,2 рази (P<0,05). Вміст

CD4+ лімфоцитів на момент завершення медичної реабілітації хворих групи зіставлення складав в середньому (0,62±0,02)·10<sup>9</sup>/л в абсолютному та (36,4±1,1) % - у відносному вирахованні, що було нижче норми в 1,39 та 1,24 рази відповідно (P<0,05). Число клітин з фенотипом CD8+ у хворих основної групи після завершення курсу медичної реабілітації складало (0,41±0,01)·10<sup>9</sup>/л (при відповідному показнику у групі зіставлення (0,36±0,01)·10<sup>9</sup>/л) в абсолютному та (22,5±0,07)% (у групі зіставлення - 21,3±0,05) % - у відносному вирахованні. Отже, спостерігається виражена більш позитивна динаміка в плані ліквідації дисбалансу субпопуляційного скла-

ду Т-лімфоцитів у хворих основної групи, які приймали комбінацію АГТП у комплексі медичної реабілітації з НАСГ, сполучений з СХВ. Наглядно це виражається у зростанні імунорегуляторного індексу CD4/CD8: в основній групі хворих з НАСГ, сполучений з СХВ, він складав  $2,0 \pm 0,03$ , досягнувши межі норми, тоді як у групі зіставлення цей індекс дорівнював  $1,71 \pm 0,03$ , що було нижче норми в 1,2 рази ( $P < 0,05$ ). Показник РБТЛ після завершення медичної реабілітації в основній групі становив в середньому  $(64,2 \pm 1,8)\%$ , тобто був вище початкового значення у середньому в 1,22 рази ( $P < 0,05$ ). В групі зіставлення кратність зростання показника РБТЛ протягом лікування склала лише 1,2 рази; його збільшення досягло лише  $(53,7 \pm 2,1)\%$ , що було в середньому в 1,22 рази нижче норми та менше показника РБТЛ у хворих основної групи ( $P < 0,05$ ).

Отже, встановлено, що в основній групі хворих, яка отримувала в комплексі медичної реабілітації додатково комбінацію антигомотоксичних препаратів, має місце чітка позитивна динаміка імунологічних показників, а саме зменшення та навіть ліквідація зсувів з боку клітинної ланки імунітету, в той же час, як у групі зіставлення зберігаються вірогідні зсуви імунологічних показників, які свідчать про збереження вторинного імунodefіцитного стану.

За даними диспансерного нагляду після завершення курсу медичної реабілітації тривалість збереження повноцінної клініко-біохімічної ремісії у 35 хворих основної групи (79,5 %) складала поряд 12 місяців (тривалість диспансерного нагляду) та у 9 осіб (20,5 %) – від 6 до 11 місяців. В основній групі тривалість ремісії в більшості випадків була вірогідно менше і становила у 21 пацієнтів (52,5%) від 3 до 6 місяців, у 10 хворих (25,0%) – від 7 до 11 місяців і лише у 9 обстежених (22,5%) – 12 місяців та більше. Таким чином, повноцінна клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих з НАСГ на тлі СХВ, основної групи, які отримували при проведенні медичної реабілітації антигомотоксичні препарати, відмічалася в 3,53 частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення.

Отже, отримані дані свідчать, що застосування комбінації антигомотоксичних препаратів у комплексі лікування хворих з НАСГ на тлі СХВ патогенетично обґрунтоване, клінічно доцільне та перспективне.

#### 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 болю 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 задньощийних 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 хворих відмічалася також субіктеричність або незначна жовтяничність склер, у решти відмічено наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича).
2. За даними сонографічного дослідження орга-

нів черевної порожнини встановлена наявність наявності збільшення розмірів печінки, нерівномірності її контурів, підвищення або нерівномірності ехогенності паренхіми та наявності дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки; у частини хворих – розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків.

3. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих в більшості випадків мало місце встановлено вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові, переважно за рахунок фракції прямого білірубину, підвищення активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби; у частини хворих – помірне підвищення активності екскреторних ферментів - ГГТП та ЛФ.

4. До початку медичної реабілітації хворих з НАСГ, сполучений з СХВ, кількість лімфоцитів з фенотипом CD3+ в абсолютному вирахованні у пацієнтів основної групи в середньому була менше значення норми у 1,53 рази, у осіб групи зіставлення в 1,52 рази, у відносному вирахованні в основній групі цей показник був в 1,29 рази менше стосовно норми, в групі зіставлення – в середньому в 1,28 рази; число Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+ у пацієнтів основної групи було менше норми в 1,38 рази, в групі зіставлення в 1,36 рази, абсолютна кількість Т-хелперів/індукторів до початку лікування було менше нормальних значень в основній групі в 1,62 рази та в групі зіставлення – в 1,62 рази менше норми, число Т-клітин з фенотипом CD8+ в основній групі в абсолютному підрахуванні було нижче норми в середньому в 1,27 та у 1,31 рази в групі зіставлення; імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (Th/Ts) у хворих основної групи був нижче норми в середньому у 1,27 рази та у 1,26 рази в групі зіставлення. Рівень В-лімфоцитів у обстежених хворих змінювався незначно; показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування був в основній групі в середньому у 1,27 рази нижче норми, а в групі зіставлення у 1,23 рази.

5. Застосування у комплексі медичної реабілітації комбінації АГТП Галіум-Хеель та Берберіс-гоммакорд обумовило позитивну динаміку клінічних показників у хворих основної групи, сприяло прискоренню досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС, а також нормалізації вивчених показників клітинної ланки імунітету.

6. Після завершення курсу медичної реабілітації у хворих групи зіставлення концентрація CD3+ -клітин в абсолютному вирахованні було менше норми в 1,33 рази, у відносному вирахованні - в середньому в 1,2 рази; вміст CD4+ -лімфоцитів був нижче норми в 1,39 та 1,24 рази відповідно, число клітин з фенотипом CD8+ у хворих групи зіставлення в абсолютному вирахованні залишався в 1,16 рази менше норми, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був нижче норми в 1,2 рази; показник РБТЛ після завершення медичної реабілітації в групі зіставлення залишався в середньому в 1,22 рази нижче норми.

7. Отримані дані дають підставу вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним застосування у комплексній терапії хворих з НАСГ на тлі СХВ комбінації АГТП Галіум-Хеель та Берберіс-гаммакорд, що буде сприяти підвищенню ефективності медичної реабілітації пацієнтів з вказаною коморбідною патологією.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Алергологія / Ю.В. Вороненко, Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Б.М. Пухлик [та інш.]. – Київ, 2008. – С. 282-307.
2. Анохіна Г.А. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту / Г.А.Анохіна, В.В.Харченко, С.В.Бойко //

- Здоров'я України. – 2009. - № 6/1. – С. 55-56.
3. Бабак О.Я. Антигомотоксическая терапия в клинике внутренних болезней / О.Я. Бабак. - Киев: Книга-плюс, 2006. – 252 с.
4. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалко-

- гольной жировой болезни печени / **О.Я. Бабак** // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
5. **Бабак О.Я.** Особенности антигомтоксической терапии в гепатологии / **О.Я. Бабак, И.Э. Кушнир** // Биологическая терапия. – 2003. – № 3. – С. 3-5.
6. **Бабак О.Я.** Ефективність антигомтоксичної терапії в лікуванні хворих із синдромом хронічної втоми на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи / **О.Я. Бабак, В.М. Фролов, М.О. Пересадин** // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 23-24.
7. **Бабак О.Я.** Роль и место антигомтоксической терапии в лечении болезней печени / **О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова**. – Киев: Книга-плюс, 2008. – 201 с.
8. **Богомолов П.О.** Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / **П.О. Богомолов, Т.В. Павлова** // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 31-39.
9. **Босецкий Н.Н.** Хронические диффузные невризные заболевания печени / **Н.Н. Босецкий** // Врач. – 2008. – № 1. – С. 7-13.
10. **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.
11. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология / **Г.Н. Дранник**. – [4-е изд.]. – Киев: Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
12. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / **Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева** // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 76-78.
13. Комплексные антигомтоксические препараты. – [2-е изд.]. – Киев: Каскад-Медикал, 2004. – С. 129-136.
14. **Кузнецова Л.В.** Клінічна та лабораторна імунологія / **Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, В.Д. Бабаджан**. – Київ, 2012. – С. 468-553.
15. **Москаленко В.Ф.** Антигомтоксическая терапия заболеваний внутренних органов / **В.Ф. Москаленко, Б.К. Шамургия**. – Киев: Книга-плюс, 2006. – С. 342-360.
16. **Никула Т.Д.** Застосування комплексних антигомтоксичних препаратів при захворюваннях гепатобіліарної системи / **Т.Д. Никула, В.О. Мойсєнко, О.В. Быкова** // Биологическая терапия. – 2003. – № 1. – С. 30-33.
17. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / **И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко** [и др.] // Довідки та здоров'я. – 1997. – № 3. – 33 – 35.
18. 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.
19. **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.
20. **Тихонова С.О.** Синдром хронічної втоми: огляд проблеми та перспективи напрямки лікування / **С.О. Тихонова, Г.І. Квігчата, О.О. Гайдукова** // Вісник фармації. – 2007. – № 2. – С. 75-78.
21. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации // Под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
22. **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.
23. **Фролов В.М.** Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин** // Лаборат. дело. – 1989. – № 6. – С. 71-72.
24. **Фролов В.М.** Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова** // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 1. – С. 10 – 13.
25. **Фролов В.М.** Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости / **В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Баридяк** // Архів психіатрії. – 1998. – № 1 (16). – С. 46 – 62.
26. **Фролов В.М.** Проблемы иммунологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / **В.М. Фролов, Г.Н. Дранник** // Иммунология та алергологія. – 1998. – № 1. – С. 69-81.
27. **Фролов В.М.** Синдром хронічної втоми: загадка та реалії / **В.М. Фролов, Н.О. Удовика** // Мистецтво лікування. – 2008. – № 7 (53). – С. 80-85.
28. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / **В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев**. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
29. **Adams L.A.** Nonalcoholic fatty liver disease / **L.A. Adams, P. Angulo, D. Lu, K. Undor**. – 2005. – Vol. 172. – P. 899 – 905.
30. **Brunt E.M.** Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / **E.M. Brunt** // Seminars in Liver Disease. – 2001. – Vol. 21 (1). – P. 3-16.
31. **Ordinatio Antihomotoxica at Materia Medica / Biologische Helmitel Heel GmbH**, 2006. – 452 p.
32. **Van den Akker M.** Multimorbidity in general practice prevalence, incidence and determinations of cooccurring chronic and recurrent diseases / **M. Van den Akker, F. Bruntix, J.F. Metsemakers** // J. Clin. Epidemiol. – 1998. – Vol. 51 (5). – P. 367-375.
33. **Van Weel C.** Comorbidity and guidelines conflicting interests / **Van Weel C.** // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 350-551.

**Торочин В.І.** Показники клітинної ланки імунітету у хворих з неалкогольним стеатогепатитом на тлі синдрому хронічної втоми в динаміці медичної реабілітації при застосуванні антигомтоксичних препаратів // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 193-198.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі синдрому хронічної втоми (СХВ) виявлені істотні зрушення з боку клітинних показників імунітету, як кількісного, так і функціонального характеру, які характеризуються Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4) і імунорегуляторного індексу CD4/CD8, істотним зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Встановлено, що включення до комплексу засобів медичної реабілітації комбінації антигомтоксичних препаратів Галіум-Хеель та Берберіс-гоммакорд сприяє прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії НАСГ, попередженню подальшого прогресування СХВ та водночас забезпечує відновлення показників клітинної ланки імунітету. Це свідчить про патогенетичну обґрунтованість використання комбінації вказаних антигомтоксичних препаратів в комплексі медичної реабілітації хворих з НАСГ на тлі СХВ.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, синдром хронічної втоми, клітинний імунітет, Галіум-Хеель, Берберіс-гоммакорд, медична реабілітація.

**Торочин В.И.** Показатели клеточного звена иммунитета у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне синдрома хронической усталости в динамике медицинской реабилитации при применении антигомтоксических препаратов // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 193-198.

У больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне синдрома хронической усталости (СХУ) выявлены существенные сдвиги со стороны клеточных показателей иммунитета, как количественного, так и функционального характера, которые характеризуются Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно со снижением количества Т-хелперов/индукторов (CD4) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, существенным уменьшением функциональной активности Т-клеток по данным РБТЛ. Установлено, что применение комбинации антигомтоксических препаратов Галіум-Хеель и Берберіс-гоммакорд способствует ускорению достижения клинико-биохимической ремиссии НАСГ и предупреждению дальнейшего прогрессирования СХУ и одновременно обеспечивает восстановление показателей клеточного звена иммунитета. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической обоснованности применения комбинации Галіум-Хеель и Берберіс-гоммакорд в комплексе медицинской реабилитации больных НАСГ на фоне СХУ.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, синдром хронической усталости, клеточный иммунитет, Галіум-Хеель, Берберіс-гоммакорд, медицинская реабилитация.

**Torochin V.I.** Indexes of cellular immunity at the patients with nonalcoholic steatohepatitis on background of chronic fatigue syndrome in dynamic of medical rehabilitation at application of antihomotoxic preparations // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 193-198.

At the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) on background of chronic fatigue syndrome (CFS) substantial changes from the cellular immunity indexes, both quantitative and functional character take place, which are characterized by T-lymphopenia, disbalance of T-lymphocytes subpopulation, mainly with decline of the amount of the T-helper/inductor (CD4) and immunoregular index CD4/CD8, substantial diminishment of functional activity of T-cells by RBTL data. It was set that antihomotoxic preparations Galium-Heel and Berberis-hommacord provided increase to clinical-biochemical remission and normalisation of cellular immunity indexes. The data testifies to nosotropic validity of using the combination Galium-Heel and Berberis-hommacord to the medical rehabilitation of the patients with NASH on background of CFS.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, chronic fatigue syndrome, cellular immunity, Galium-Heel, Berberis-hommacord, medical rehabilitation.

Надійшла 26.03.2012 р.

Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак