

УДК:611-018.54:616.24-002+616.36-003.826

**В.И. Торопчин****ВЛИЯНИЕ АНТИГОМОТОКСИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ***ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»*

**Торопчин В.И.** Вплив антигомтоксичних препаратів на показники цитокинового профілю крові хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому хронічної втоми при проведенні медичної реабілітації // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 147-151.

Вивчено вплив антигомтоксичних препаратів (АГТП) на цитокиновий профіль крові хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі синдрому хронічної втоми (СХВ) у періоді медичної реабілітації (МР). Встановлено, що до початку МР у хворих НАСГ на тлі СХВ відзначалось значне підвищення рівня протизапальних цитокинів (ЦК) у сироватці крові, при цьому рівень протизапальних ЦК змінювався незначно. Застосування АГТП в комплексі МР сприяє нормалізації концентрації вивчених ЦК в сироватці крові хворих НАСГ на тлі СХВ.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, синдром хронічної втоми, антигомтоксичні препарати, цитокини, медична реабілітація.

**Торопчин В.И.** Влияние антигомтоксических препаратов на показатели цитокинового профиля крови больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне синдрома хронической усталости при проведении медицинской реабилитации // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 147-151.

Изучено влияние антигомтоксических препаратов (АГТП) на цитокиновый профиль крови больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне синдрома хронической усталости (СХУ) в периоде медицинской реабилитации (МР). Установлено, что до начала МР у больных НАСГ на фоне СХУ отмечалось значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ЦК) в сыворотке крови, при этом уровень противовоспалительных ЦК изменялся незначительно. Применение АГТП в комплексе МР способствует нормализации концентрации изученных ЦК в сыворотке крови больных НАСГ на фоне СХУ.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, синдром хронической усталости, антигомтоксические препараты, цитокины, медицинская реабилитация.

**Toropchin V.I.** Influence of antihomotoxic preparations on blood cytokines profile of the patients with nonalcoholic steatohepatitis on background of chronic fatigue syndrome in medical rehabilitation period // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 147-151.

The effect of the antihomotoxic preparations on the blood cytokine profile in the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) on background of chronic fatigue syndrome (CFS) in medical rehabilitation (MR) period. Established that before MR period in the patients with NASH on background CFS was noted significantly increased levels of proinflammatory cytokines (CK) at the blood serum, and the level of antiinflammatory CK changed significantly. The use of antihomotoxic preparations in the MR complex provided to normalize the studied CK concentration in the serum of the patients with NASH on background CFS.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, chronic fatigue syndrome, energetic metabolism, antihomotoxic preparations, cytokines, medical rehabilitation.

**Вступлення.** Неалкогольний стеатогепатит являється однією з ключових проблем сучасної гепатології ввиду збільшення захворюваності осіб молодого, найбільш трудоспроможного віку, високої ймовірності ймовірності прогресування захворювання, особливо при наявності супутніх захворювань, з наступною трансформацією в фіброз або цирроз печінки [2, 6, 7, 8, 13].

Клінічний досвід показує, що НАСГ нерідко поєднується з синдромом хронічної втоми (СХУ), патогенез якого тісно пов'язаний з порушеннями імунного та метаболічного гомеостазу, і суттєво обтяжує клінічне перебіг хронічних захворювань печінки [10]. Коморбідна патологія в формі НАСГ на фоні СХУ має тенденцію до тривалого перебігу з частими загостреннями і нерідко формуванням резистентності до традиційних методів лікування, що слід розглядати

як свідчення суттєвого ослаблення захисних систем організму, зокрема імунної системи [10].

СХУ в даний час як хронічне патологічне стан, характеризується наявністю постійного почуття втоми, яке не тільки довго зберігається, але й посилюється і супроводжується зниженням умовної та фізичної працездатності, субфебрилітетом, збільшенням і чутливістю при пальпації заднієї частини лімфатических вузлів (положительний симптом Дранніка-Фролова), нерідко розвитком соматоформних депресивних реакцій на фоні симптомокомплексів астено-невротического або психовегетативного реєстрів [3, 4, 16, 17]. В патогенетическому плані характерним для СХУ являється поряд з нейроендокринними порушеннями суттєвими і прогресуючими змінами імунних і цитогенетических показників [4]. Данне

обстоятельство требует разработки рациональных подходов к терапии СХУ с обязательным проведением иммунокоррекции и иммунореабилитации [4].

В настоящее время пересматриваются подходы к лечению и медицинской реабилитации больных НАСГ, в том числе при наличии сопутствующих заболеваний, причем становится очевидным, что в ряде случаев целесообразным является включение в комплексную терапию стеатогепатитов наряду с препаратами гепатопротекторного действия также средств с антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью [2, 6, 7]. Однако детально данный вопрос не изучен, в частности не разработаны рациональные подходы к коррекции нарушений иммунологического гомеостаза у больных коморбидной патологией в виде НАСГ на фоне СХУ. При разработке данной проблемы наше внимание привлекла возможность применения в комплексной терапии данной сочетанной патологией антигипоксических препаратов с учетом их многогранного позитивного воздействия [15].

**Связь работы с научными программами, темами:** работа выполнялась в соответствии с основным планом комплексной научно-исследовательской работы (НИР) ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и представляет собой фрагмент темы НИР «Хронические невирусные заболевания печени (стеатоз, неалкогольный стеатогепатит), сочетанные с синдромом хронической усталости: патогенез, клиника, лечение, медицинская реабилитация» (№ госрегистрации 0110U009463).

**Целью** работы было изучение влияния комбинации АГТП Галиум Хеель и Берберис Гоммакорд на показатели цитокинового профиля крови (ЦПК) больных НАСГ на фоне СХУ.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением было 84 больных НАСГ на фоне СХУ возрасте от 23 до 50 лет, из них было 38 мужчин и 46 женщин. Для реализации цели работы пациенты, находившиеся под наблюдением, были разделены на две группы - основную (44 больных) и группу сопоставления (40 лиц), рандомизированные по возрасту, полу, а также тяжестью течения НАСГ и стадии СХУ. Все обследованные больные проживали в условиях крупного промышленного региона с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что отрицательно влияло на состояние их здоровья.

Диагноз НАСГ был установлен в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения (Приказ МЗ Украины № 271 от 2005 г. „Об утверждении протоколов предоставления медицинской помощи по специальности «Гастроэнтерология»») [9]. В исследование не были включены пациенты, которые согласно данным анамнеза злоупотребляли алкогольными напитками и находились на учете у врача-нарколога, либо имели опыт введения наркотических ве-

ществ.

СХУ был диагностирован на основании стандартных критериев [4].

Все больные НАСГ на фоне СХУ получали общепринятые средства медицинской реабилитации согласно стандартизированных протоколов диагностики и лечения болезней органов пищеварения (Приказ МЗ Украины № 271 от 2005 г. „Об утверждении протоколов предоставления медицинской помощи по специальности «Гастроэнтерология»») [9]. Пациенты основной группы в комплексе медицинской реабилитации дополнительно получали комбинацию АГТП Галиум Хеель внутрь по 20-25 капель 3 раза в день за 15 минут до еды в течение 3-4 недель подряд и Берберис Гоммакорд сублингвально по 10-15 капель 3 раза в день за 15 минут до приема пищи на протяжении такого же периода времени.

Галиум Хеель - АГТП, в состав которого входят вещества растительного, минерального и животного происхождения. 100 мл капель содержат: Galium aparine Д3, Galium mollugo Д3 по 4 мл, 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. Галиум Хеель обладает дезинтоксикационным, лимфодренажным, иммунокорректирующим и противовоспалительным действием [15].

Берберис Гоммакорд - 100 мл капель содержат: 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. Берберис Гоммакорд является АГТП, который восстанавливает дезинтоксикационную функцию печени, оказывает гепатопротекторный, мембраностабилизирующий, регенерационный и антиоксидантный эффекты, основанные на активации защитных сил организма и нормализации нарушенных функций за счет веществ растительного, минерального и животного происхождения, входящих в состав данного препарата [15].

Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования, у больных, находившихся под наблюдением, изучали показатели ЦПК, а именно концентрации провоспалительных цитокинов (ЦК) (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) и противовоспалительного ЦК (IL-4) в сыворотке крови. Исследование ЦК осуществлялось методом ИФА на лабораторном оборудовании фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе на иммуноферментном анализаторе PR 2100. Концентрацию ЦК (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6) в крови определяли с помощью реагентов производства ООО „Протеиновый контур”

(ProCon) (РФ – СПб) [12].

Данное клиническое испытание проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской Декларации. Статистическую обработку полученных цифровых данных осуществляли на персональном компьютере Intel Core 2 Duo с использованием одно- и многофакторного дисперсионного анализа (применялись пакеты лицензионных программ Microsoft Windows<sup>XP</sup> professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica). При этом обязательно учитывались основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях лечебных препаратов [5].

**Полученные результаты и их обсуждение.**

На момент начала медицинской реабилитации обследованные нами больные НАСГ на фоне СХУ предъявляли жалобы на постоянную общую слабость, недомогание, быструю утомляемость при выполнении своих привычных профессиональных и бытовых обязанностей, резкое снижение физической и умственной работоспособности, нарушения сна в виде поверхностного сна с частыми просыпаниями ночью и затрудненным засыпанием вечером, или, наоборот, ранним просыпанием среди ночи, снижение аппетита, повышенную раздражительность и эмоциональную лабильность, неустойчивость настроения, общее снижение жизненного тонуса. Пациенты нередко также предъявляли жалобы на диффузную головную боль тупого, ноющего характера, головокружение, снижение объема памяти, ухудшение запоминания текущих событий. При объективном обследовании больных обращала внимание значительное выражение вегетативных расстройств, характеризующихся наличием функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (неустойчивость артериального давления с его значительными колебаниями, синусовой аритмии, периодически возникающих болей в области сердца), наличием устойчивого красного или смешанного дермографизма, "мраморности" кистей и предплечий, похолодание конечностей. В соматическом плане у больных СХУ часто

регистрировался субфебрилитет, особенно вечером, а также увеличение и чувствительность или даже умеренная болезненность заднешейных лимфатических узлов (положительный симптом Дранника-Фролова), что в патогенетическом плане было следствием персистенции вирусных агентов, в частности герпесвирусов [17]. В целом согласно данным клинического обследования у больных регистрировался астено-невротический, реже астено-депрессивный, и в отдельных случаях - астено-фобический или астено-ипохондрический симптомокомплекс на фоне выраженной вегетативной дисфункции, что соответствует данным литературы [4, 16, 17].

При клиническом обследовании у пациентов, находившихся под наблюдением, выявлялось увеличение и чувствительность или умеренная болезненность заднешейных лимфоузлов (положительный симптом Дранника-Фролова). Кроме того, больные жаловались на наличие тяжести в правом подреберье, нередко также горечь во рту. При объективном исследовании у пациентов, находившихся под наблюдением, была выявлена субиктеричность склер, наличие обложенности языка белым или желтоватым налетом, умеренное увеличение размеров печени (в границах 2-5 см), чувствительность печеночного края при пальпации. По данным сонографического исследования органов брюшной полости установлено а новлена наличие увеличения размеров печени, повышение или неровность эхогенности паренхимы, размытый или стертый сосудистый рисунок, нечеткая визуализация диафрагмального контура печени, то есть изменения, которые характерны для НАСГ.

При иммунологическом исследовании до начала проведения курса медицинской реабилитации у больных НАСГ на фоне СХУ, отмечалось достоверное повышение концентрации провоспалительных ЦК IL-1β и TNFα в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительного ЦК IL-4 (табл. 1).

**Таблица 1.** Показатели ЦПК у больных НАСГ на фоне СХУ до начала медицинской реабилитации (M±m)

Показатели	Норма	Группы больных		P
		Основная (n=44)	Сопоставления (n=40)	
IL-1β, пг/мл	18,8±2,0	45,3±2,8***	45,0±2,6***	>0,05
TNFα, пг/мл	39,6±2,2	68,1±3,1***	66,8±2,9***	>0,05
IL-4, пг/мл	47,2±1,6	63,7±2,2*	63,2±2,1*	>0,05
IL-1β/IL-4	0,4±0,03	0,71±0,04***	0,71±0,02***	>0,05
TNFα /IL-4	0,84±0,04	1,07±0,03**	1,06±0,03**	>0,05

**Примечания:** в таблице 1 и 2 достоверность разницы относительно нормы: \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; столбец P – достоверность разницы между соответствующими показателями основной группы и группы сопоставления.

Как отображено в таблице 1, в основной группе концентрация IL-1β была в этот период в среднем в 2,41 раза выше нормы (P<0,001) и составляла (45,3±2,8) пг/мл, содержание TNFα превышало значения нормы в 1,71 раза и дос-

тигало значений (68,1±3,1) пг/мл (P<0,001), Одновременно наблюдались разнонаправленные изменения концентрации противовоспалительного ЦК - IL-4, при этом у преобладающего количества больных этот показатель

умеренно превышал норму, что обусловило незначительное (в 1,35 раза) превышение значений данного показателя относительно нормы ( $P<0,05$ ), составляя при этом ( $63,7\pm 2,2$ ) пг/мл. Исходя из этого, коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, были достоверно выше нормы: индекс  $IL-1\beta/IL-4$  - в среднем в 1,78 раза ( $P<0,001$ ),  $TNF\alpha/IL-4$  - в 1,27 раза ( $P<0,05$ ). Это свидетельствовало о превалировании в сыворотке крови больных НАСГ на фоне СХУ основной группы провоспалительных свойств крови над противовоспалительными.

Аналогичные результаты были получены при обследовании пациентов группы сопоставления. Действительно, концентрация  $IL-1\beta$  в крови больных группы сопоставления была выше нормы в среднем в 2,39 раза ( $45,0\pm 2,6$  пг/мл;  $P<0,001$ ),  $TNF\alpha$  - в 1,69 раза ( $66,8\pm 2,9$  пг/мл;  $P<0,001$ ). Уровень  $IL-4$  в сыворотке крови был в большинстве случаев также умеренно повышенным - в среднем в 1,34 раза ( $P<0,05$ ) и составлял ( $63,2\pm 2,1$ ) пг/мл.

Исходя из указанных изменений уровня ЦК в сыворотке крови, коэффициент  $IL-1\beta/IL-4$  у больных группы сопоставления был повышен относительно нормы в 1,78 раза ( $P<0,001$ ),

$TNF\alpha/IL-4$  - в 1,26 раза ( $P<0,05$ ),  $IL-6/IL-4$  - в 1,58 раза ( $P<0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о существенном превалировании в сыворотке крови больных группы сопоставления в этот период обследования провоспалительных потенциалов над противовоспалительными. Таким образом, выявленные изменения ЦК больных НАСГ на фоне СХУ в обеих группах в этот период обследования были однотипными.

При проведении клинического мониторинга было установлено, что при применении комбинации АГТП Галиум Хеель та Берберис Гоммакорд в комплексе медицинской реабилитации больных НАСГ на фоне СХУ основной группы способствовало более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания по сравнению с пациентами группы сопоставления, получавших только общепринятые средства. При повторном исследовании показателей ЦК после завершения лечения было установлено позитивное влияние комбинации АГТП у больных основной группы на динамику ЦК в сыворотке крови. Действительно, в основной группе больных, которая получала данную комбинацию, препаратов отмечалась четко выраженная тенденция к нормализации как концентрации ЦК в крови, так и соотношения между ними (табл. 2).

**Таблица 2.** Показатели ЦК у больных НАСГ на фоне СХУ после завершения курса медицинской реабилитации ( $M\pm m$ )

Показатели	Норма	Группы больных		P
		Основная (n=44)	Сопоставления (n=40)	
$IL-1\beta$ , пг/мл	$18,8\pm 2,0$	$19,6\pm 2,7$	$34,5\pm 2,4^{**}$	$<0,05$
$TNF\alpha$ , пг/мл	$39,6\pm 2,2$	$41,0\pm 2,4$	$55,9\pm 2,3^{**}$	$<0,05$
$IL-4$ , пг/мл	$47,2\pm 1,6$	$47,7\pm 2,2$	$58,2\pm 2,0^*$	$<0,05$
$IL-1\beta/IL-4$	$0,4\pm 0,03$	$0,41\pm 0,04$	$0,59\pm 0,02^*$	$<0,05$
$TNF\alpha/IL-4$	$0,84\pm 0,04$	$0,86\pm 0,03$	$0,96\pm 0,03^*$	$<0,05$

В группе сопоставления, которая получала только общепринятые средства медицинской реабилитации, наблюдалось существенно менее выраженная позитивная динамика показателей со стороны ЦК, поэтому сохранялись достоверные различия концентрации изученных в этот период обследования ЦК по сравнению с нормой. Так, уровень  $IL-1\beta$  на момент завершения курса медицинской реабилитации в среднем в 1,84 раза превышал соответствующий показатель нормы ( $P<0,001$ ),  $TNF\alpha$  - в 1,41 раза ( $P<0,01$ ), концентрация противовоспалительного  $IL-4$  оставалась в 1,23 раза выше нормы ( $P<0,05$ ). Исходя из этого коэффициенты, которые характеризуют соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, у пациентов группы сопоставления на момент завершения медицинской реабилитации также были достоверно повышенными:  $IL-1\beta/IL-4$  - в 1,58 раза ( $P<0,01$ ),  $TNF\alpha/IL-4$  - в 1,14 раза ( $P<0,05$ ).

Таким образом, у больных НАСГ на фоне СХУ до начала медицинской реабилитации выявлен дисбаланс ЦК в сыворотке крови - существенное увеличение провоспалительных ( $IL-1\beta$  и  $TNF\alpha$ ) и умеренное повышение концентрации

противоспалительного ЦК ( $IL-4$ ). Использование в комплексе медицинской реабилитации больных НАСГ на фоне СХУ, комбинации АГТП Галиум Хеель и Берберис Гоммакорд способствует нормализации уровня изученных показателей ЦК. Это можно считать патогенетически значимым в плане предупреждения дальнейшего прогрессирования патологических изменений печени у пациентов с данной патологией.

**Обсуждение.** Применение в комплексе медицинской реабилитации больных НАСГ на фоне СХУ, комбинации АГТП Галиум Хеель и Берберис Гоммакорд способствует позитивной динамике показателей ЦК пациентов с данной патологией, в частности, обеспечивает нормализацию соотношения ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, что в клиническом плане соотносится с достижением клинико-биохимической ремиссии заболевания.

#### Выводы:

1. До начала медицинской реабилитации больных НАСГ на фоне СХУ отмечалось достоверное повышение концентрации провоспалительных ЦК в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалитель-

ного ЦК ІІ-4.

2. Коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, до начала лечения пациентов, находившихся под наблюдением, были достоверно выше нормы.

3. Применение комбинации АГТП Галиум Хеель и Берберис Гоммакорд способствовало более быстрому достижению клинико-биохимической ремиссии, а в патогенетическом плане – нормализацию ЦПК больных НАСГ на фоне СХУ.

4. У больных основной группы, получавших

общепринятые средства медицинской реабилитации на момент завершения медицинской реабилитации, несмотря на положительную динамику изученных показателей сохранялись нарушения со стороны показателей ЦПК.

5. Таким образом, исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным, целесообразным и клинически перспективным применение комбинации АГТП Галиум Хеель и Берберис Гоммакорд в комплексе медицинской реабилитации больных НАСГ на фоне СХУ.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. **Бабак О.Я.** Проблема фиброгенеза неалкогольной жировой болезни печени. / О.Я. Бабак // Современная гастроэнтерология. - 2007. - № 4. - С. 4-10.
2. **Бабак О.Я.** Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Украинский терапевтический журнал. - 2006. - № 3. - С. 4-9.
3. **Волошин О.И.** Синдром хронической усталости: диагностические и лечебно-профилактические аспекты / О.И. Волошин, О.В. Пишак, В.Л. Васюк // Фитотерапия. - 2005. - № 1. - С. 3 – 10.
4. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.
5. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
6. **Мехтиев С.Н.** Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук // Лечащий врач. - 2008. - №2. - С. 29-37.
7. **Павлов Ч.** Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения / Ч. Павлов, И. Бакунин // Врач. - 2007. - № 10. - С. 24-28.
8. **Сайфутдинов Р.С.** Неалкогольный стеатогепатит / Р.С. Сайфутдинов // Практическая медицина. - 2008. - № 32. - С. 22-24.
9. Стандартизированные протоколы диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения: методические рекомендации / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк [и др.]** – Киев, 2005. – 56 с.
10. **Степанов Ю.М.** Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Современная гастроэнтерология. - 2006. - № 3 (29). - С. 4 – 7.
11. **Совалкин В.И.** Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени / В. И. Совалкин, Г.Р. Бикбавова // Гепатология. - 2005. - № 1. - С. 4-7.
12. Тест системы ProCon ІІ1β (ІІ1-1β), TNFα (ФНОα), ІІ4 (ІІ4) / [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
13. **Филиппов Ю.А.** Основные показатели гастроэнтерологической заболеваемости в Украине / Ю.А. Филиппов, И.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроэнтерология: межвед. сб. - Днепропетровск, 2006. - Вып. 37. - С. 3 – 9.
14. **Фролов В.М.** Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунология и аллергология. - 1998. - № 1. - С. 69-81.
15. Biotherapeutic Index. Ordinatio Antihomotoxica at Materia Medica / Biologische Helmmittel Heel GmbH, 2006. - 366 p.
16. **Engleberg N.C.** Chronic fatigue syndrome / In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. - Chap 131.
17. **Santhouse A.** Chronic fatigue syndrome / A. Santhouse, M. Hotopf, A.S. David // BMJ. - 2010. - Vol. 340. - p. 738.

Надійшла 24.03.2013 р.  
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак