

ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ НА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ, ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЕНОСТІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНАЦІЇ АЛЬФА-ЛІПОНУ, ЛІВОЛІНУ ФОРТЕ ТА ІМУПРЕТУ

Трофименко О.М.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Трофименко О.М. Показники цитокінового профілю крові у хворих на стеатоз печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомленості при застосуванні комбінації альфа-ліпону, ліволіну форте та імупрету // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 100-105.

Вивчені показники цитокінового профілю крові (ЦПК) у хворих на стеатоз печінки (СП), поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) на тлі синдрому підвищеної стомленості (СПС) при застосуванні комбінації альфа-ліпону, ліволіну форте та імупрету. Встановлено, що застосування у комплексі лікування хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, комбінації альфа-ліпону, ліволіну форте та імупрету обумовило позитивну динаміку клінічних та імунологічних показників, в тому числі ЦПК, та в цілому сприяло прискоренню досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології гепатобіліарної системи.

Ключові слова: стеатоз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, синдром підвищеної стомленості, цитокіновий профіль крові, альфа-ліпон, ліволін форте, імупрет, лікування.

Трофименко А.Н. Показатели цитокінового профиля крови у больных стеатозом печени, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне синдрома повышенной утомляемости при применении комбинации альфа-липона, ливолина форте и имупрета // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 100-105.

Были изучены показатели цитокінового профиля крови у больных стеатозом печени (СП), сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне синдрома повышенной утомляемости (СПУ) при применении комбинации альфа-липона, ливолина форте и имупрета. Установлено, что применение в комплексе лечения больных СП, сочетанным с ХНХ на фоне СПУ, комбинации альфа-липона, ливолина форте и имупрета обусловило позитивную динамику клинических и иммунологических показателей и в целом способствовало ускорению достижения стойкой клинико-биохимической ремиссии хронической патологии гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: стеатоз печени, хронический некалькулезный холецистит, синдром повышенной утомляемости, цитокіновий профіль крові, альфа-ліпон, ливолин форте, імупрет, лікування.

Trofimenko A.N. Blood cytokines profile at the patients with hepatic steatosis, combined with chronic uncalculosis cholecystitis on background increased facibility syndrome at combination of alpha-lipon, livolin forte and imupret application // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 100-105.

Blood cytokines profile (BCP) at the patients with hepatic steatosis (HS), combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) on background increased facibility syndrome (IFS) at combination of alpha-lipon, livolin forte and imupret application was detected. It was set that combination of alpha-lipon, livolin forte and imupret application in the complex treatment of the patients with HS, combined with CUC on background IFS stipulated the positive dynamics of clinical and immunological indexes such as BCP and on the whole provided acceleration of achievement clinical and biochemical remission of hepatobiliar pathology.

Key words: hepatic steatosis, chronic uncalculosis cholecystitis, increased facibility syndrome, blood cytokines profile, alpha-lipon, livolin forte, imupret, treatment.

Вступ. Стеатоз печінки (СП) в теперішній час є не лише важливою медичною, але також серйозною соціальною та економічною проблемою [2, 14, 15]. За даними сучасних медико-статистичних досліджень, в умовах екологічно несприятливих регіонів, в тому числі великого промислового регіону Донбасу, СП зустрічається вірогідно частіше, ніж у зонах з відносно благоприємною екологічною ситуацією [12]. За останні роки детально проаналізовані біохімічні маркери та молекулярні медіатори СП [18, 19]. Встановлено також, що в теперішній час вельми розповсюдженою патологією гепатобіліарної системи (ГБС) в Україні та інших країнах США є хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [7, 21, 22]. Клінічний досвід показує, що дуже часто СП сполучається з ХНХ, причому наявність хронічної фонової патології жовчного міхура, та перед усього ХНХ, у хворих з СП, обумовлює не тільки різноманіття клінічної картини захворювання, але крім того, має негативний вплив на перебіг патологічного процесу в ГБС [20, 21, 29]. Встановлено, що у патогенезі як ХНХ, так і СП, мають імунні механізми [3, 14], що потребує урахування при проведенні лікування хро-

нічної патології печінки та жовчного міхура [20, 28, 30].

Проведені епідеміологічні та клінічні дослідження дозволили встановити, що хронічна патологія ГБС, що дуже часто сполучається з синдромом підвищеної стомленості (СПС), які в теперішній час розглядається як початкова стадія синдрому хронічної втоми [4, 23]. За останні роки досить детально проаналізовано клінічна значущість СПС у практичній медицині та вивчені його патогенетичні механізми, поперед усього, порушення імунного статусу хворих та формування вторинних імунодефіцитних станів [4, 5, 24, 25]. Встановлено, що при загостренні СП або ХНХ закономірно виникають посилення клінічних симптомів, характерних для СПС, особливо збільшення порушень стану психоемоційної сфери в бік посилення проявів астеничного або астено-депресивного регістру [24, 25]. Однак до теперішнього часу залишаються не вивченими особливості цитокінового профілю крові (ЦПК) у хворих з вказаною сполученою патологією у вигляді СП, поєднаного з ХНХ на тлі СПС, та не розроблені раціональні підходи до терапії хворих з даною коморбідною

патологією. В цьому плані при розробці адекватних лікувальних методів при даній поєднаній патології у вигляді СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС нашу увагу привернула можливість застосування сучасних гепатозахисних препаратів альфа-ліпону та ліволіну форте, а також комбінованого засобу рослинного походження з імуноотропною активністю імупрету.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: стаття є виконувалася у відповідності до основного плану науково-дослідницької роботи (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» та є фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості стеатозу печінки, поєданого з хронічним некалькульозним холециститом і синдромом підвищеної стомленості, лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0110U0091023).

Метою роботи було вивчення ефективності застосування комбінації гепатозахисних препаратів альфа-ліпону та ліволіну форте і комбінованого засобу рослинного походження з імуноотропною активністю імупрету у лікуванні хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом було 114 хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, що знаходилися на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному стаціонарі. Вік пацієнтів складав від 20 до 59 років, чоловіків серед обстежених було 54 (47,4%), жінок - 60 (52,6%). Діагнози СП та ХНХ були встановлені у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [13] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатоканальне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери ВІВ, ВІС та ВІД за допомогою ІФА. При наявності маркерів вірусних гепатитів у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження.

Хворі, які знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи, що рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю перебігу патології ГПС та ступенем СПС - основну (58 пацієнтів) і зіставлення (56 хворих). Лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Київ, 2005) [13], крім того, пацієнти основної групи отримували додатково до загальноприйнятого лікування отримували альфа-ліпон по 0,6 г (2 таблетки) одноразово вранці протягом 1-2 місяців поспіль, ліволін форте по 1 капсулі 2 рази на день протягом 25-30 діб поспіль та фітозасіб імупрет по 15-20 крапель 3 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль.

Альфа-ліпон зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA4766/01/01 та дозволенний для клінічного застосування (Наказ МОЗ України № 499 від 20.07.06 р.) [1]. Альфа-ліпон – це препарат α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти, яка володіє антиоксидантним, антитоксичним, гепатопротекторним ефектами, підвищує стійкість кліток до піроксидів, відіграє важливу роль в роз-

щеплюванні білків, вуглеводів, ліпідів, окисленні жирних кислот, а також позитивно впливає на швидкість основного обміну [10]. Завдяки властивостям α -ліпоєвої кислоти відновлювати запаси глутатіону, попереджати пошкодження мітохондрій, вивільнення цитохрому та загибель клітин, що обумовлені дією цитокінів (TNF- α , IL-2, IL-6) та в цілому нормалізувати окислювально-відновні процеси, призначення цього препарату є патогенетично обґрунтованим при лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією печінки [1, 10].

Ліволін форте – препарат, основними складовими якого є есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), вітаміни групи В і вітамін Е (α -токоферол), причому останні містяться у складі цього засобу в терапевтичних дозах [9]. Препарати ЕФЛ є мембранотропними засобами, причому в механізмі їх гепатопротекторних властивостей важлива роль належить замісному ефекту [11]. 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 фосфоліпідозалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти, поліпшення метаболізму ліпідів в ході синтезу ліпопротеїнів в печінці, та відновлення нормального функціонального стану біомембран [11]. Підтвердженням цього є багаточисельні літературні дані щодо ефективності препаратів ЕФЛ, зокрема ліволіну форте у лікуванні осіб з наявністю алкогольної хвороби печінки, цирозу печінки, неалкогольного стеатогепатиту тощо [11].

Імупрет випускається фірмою «Біонорика АГ» (Німеччина), зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA6909/01/01 стосовно крапель оральних та UA6909/02/01 – стосовно таблеток, вкритих оболонкою) та дозволений для клінічного застосування (Наказ МОЗ України від 17.08.07 р., № 483) [8]. До складу імупрету входять висушені лікарські рослини у вигляді порошку (таблетки) або їхні водно-спиртові екстракти (краплі), а саме: корені алтею лікарського (*Rad. Althaeae officinalis L.*), квітки ромашки аптечної (*Flores Chamomillae officinalis L.*), трава хвощу польового (*Hb. Equiseti arvensis L.*), листя грецького горіха (*Fol. Juglandis regiae L.*), трава деревію звичайного (*Hb. Achilleae millefolii L.*), кора дубу звичайного (*Cortex Querci roburi L.*) трава кульбаби лікарської (*Hb. Taraxaci officinalis Weber*) [6]. Рослинні компоненти, які входять до складу імупрету обумовлюють імунокорегуючий, імуномодуючий, протизапальний, неспецифічний противірусний та бактеріцидний ефекти [27]. Вивчення механізмів фармакологічної дії комбінованого фітозасобу імупрету дозволило встановити, що під впливом цього препарату активується фагоцитарні механізми імунної реактивності – як з боку нейтрофілоцитів, так і макрофагально/моноцитарної ланки імунної відповіді, посилюється продукція факторів ПАР, зокрема лізоциму клітинами макрофагальної фагоцитуючої системи, оптимізується синтез прозапальних (IL-1 β , ФНП α) та протизапальних (IL-10), активується система природних кілерів (NK-клітин) [6, 27].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціо-

нального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [17], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гама-глутамілтрансπεπтидази (ГГТΠ); тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними.

Спеціальне імунологічне дослідження включало вивчення ЦПК за рівнем про- та протизапальних цитокінів (ЦК) у сироватці крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100 на базі імунологічної лабораторії Луганського обласного центру по боротьбі та профілактиці СНІД. Концентрацію ЦК (ФНП α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) у крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ – СПб) [16].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [26].

Отримані результати та їх обговорення. До початку лікування обстежені хворі на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, скаржилися на тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті; у зв'язку з наявністю супутнього ХНХ вони погано переносили жирну або гостру їжу. У частини пацієнтів відмічалися також такі суб'єктивні симптоми як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, пониження пра-

цездатності та інші прояви помірно вираженого астеничного або астено-невротичного регістрів. При об'єктивному дослідженні виявлялася наявність позитивних симптомів Кера та Мерфі, помірне збільшення розмірів печінки (у межах 2-5 см), субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича). У частини хворих відмічалася чутливість печінкового краю при пальпації. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини закономірним було помірне збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірність її лунощільності; при наявності ХНХ – деформація ЖМ спайками або перетинками, потовщення та двоконтурність його стінки, наявність у порожнині ЖМ концентрованої жовчі (детриту) та нерідко зниження його скорочувальної (моторної) реакції на введення пробного сніданку (жовтки двох курячих яєць).

При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених (основної та зіставлення) до початку лікування відмічалися ідентичні зсуви з боку біохімічних показників, більш значні при сполученні водночас загострення як СП, так і ХНХ. Дійсно, в таких хворих мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 рази стосовно норми; $P < 0,05$); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази ($P < 0,001$), активність АлАТ – в 4,6 рази ($P < 0,001$), АсАТ – в 5,2 рази ($P < 0,001$), ЛФ – в 2,8 рази ($P < 0,001$), показник тимолової проби – в 2,7 рази ($P < 0,001$), вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,5 рази ($P < 0,05$). Рівень сироваткового альбуміну в обстежених хворих був знижений у середньому в 1,3 рази ($P < 0,01$).

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

Таблиця 1. ЦПК хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, до початку лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=58)	зіставлення (n=56)	
ІЛ-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,2	46,3 \pm 1,8***	45,9 \pm 1,9***	>0,05
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,2	72,4 \pm 2,6***	71,8 \pm 2,1***	>0,05
ІЛ-2, пг/мл	20,8 \pm 2,1	43,6 \pm 2,1***	42,7 \pm 2,0***	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	57,6 \pm 1,2*	58,2 \pm 1,3*	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	22,7 \pm 1,6	39,5 \pm 1,9	38,7 \pm 2,0	
ІЛ-10, пг/мл	17,2 \pm 1,3	25,6 \pm 1,6*	25,2 \pm 0,05*	>0,05
ІЛ-1 β /ІЛ-10	1,09 \pm 0,04	1,83 \pm 0,19**	1,83 \pm 0,2**	>0,05
ФНП α /ІЛ-10	2,3 \pm 0,03	2,83 \pm 0,07**	2,85 \pm 0,09**	>0,05
ІЛ-2/ІЛ-4	0,44 \pm 0,03	0,76 \pm 0,04	0,81 \pm 0,05	>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 - ІЛ-1 β , ІЛ-2 та ФНП α була підвищена відносно норми: в основній групі концентрація ІЛ-1 β перевищувала значення норми в середньому в 2,46 рази ($P < 0,001$), складаючи при цьому в середньому (46,3 \pm 1,8) пг/мл, а у групі зіставлення – в 2,44 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи при цьому в середньому (45,9 \pm 1,9) пг/мл. Рівень ФНП α у крові був вище норми у осіб основної групи в 1,83 рази ($P < 0,001$) та досягав значення в середньому (72,4 \pm 2,6) пг/мл, а у осіб групи зіставлення – в 1,81 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи (71,8 \pm 2,1) пг/мл.

Концентрація ЦК ІЛ-6 була збільшена у 1,74 рази відносно норми у основній групі та складала (39,5 \pm 1,9) пг/мл; у групі зіставлення - у 1,7 рази та дорівнювала (38,7 \pm 2,0) пг/мл ($P < 0,05$). Вміст ІЛ-2 у пацієнтів основної групи дорівнював (43,6 \pm 2,1) пг/мл, що перевищувало значення норми для даного показника в середньому у 2,1 рази ($P < 0,001$). В групі зіставлення концентрація ІЛ-2 до початку проведення лікування перевищувала значення норми для даного показника у середньому в 2,05 рази ($P < 0,001$) та складала при цьому (42,7 \pm 2,0) пг/мл. До початку

лікування у обстежених хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, концентрація ІЛ-4 була збільшена у середньому в 1,2 рази у основній групі ($P < 0,05$) і складала при цьому $(57,6 \pm 1,2)$ пг/мл, в групі зіставлення кратність підвищення цього показника складала в 1,23 рази стосовно норми ($P < 0,05$) та він дорівнював $(58,2 \pm 1,3)$ пг/мл. Концентрація ЦК ІЛ-10 була збільшена у 1,48 рази відносно норми у основній групі та в 1,47 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 ІЛ-1 β /ІЛ-10 відносно норми складала в основній групі 1,62 рази ($P < 0,01$), в групі зіставлення – в 1,61 рази ($P < 0,01$), ФНП α /ІЛ-10 – відповідно в середньому в

1,65 рази в основній групі ($P < 0,01$) та в 1,61 рази – в групі зіставлення ($P < 0,01$), коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 – в 1,73 рази в основній групі ($P < 0,01$) та в 1,66 рази – в групі зіставлення ($P < 0,01$). Таким чином, в обох групах обстежених осіб, хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС.

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 ІЛ-1 β /ІЛ-10 та ФНП α /ІЛ-10 підвищувалися до верхньої межі норми (табл. 2).

Таблиця 2. ЦПК осіб, хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, після лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=58)	зіставлення (n=56)	
ІЛ-1 β , пг/мл	$18,8 \pm 1,2$	$19,3 \pm 1,5$	$36,1 \pm 1,7$	$> 0,05$
ФНП α , пг/мл	$39,6 \pm 2,2$	$41,4 \pm 1,6$	$53,5 \pm 1,8$	$> 0,05$
ІЛ-2, пг/мл	$20,8 \pm 2,1$	$21,4 \pm 2,0$	$34,8 \pm 1,9$	$> 0,05$
ІЛ-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$48,3 \pm 1,4$	$54,6 \pm 1,5$	$> 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	$22,7 \pm 1,6$	$23,6 \pm 1,7$	$34,2 \pm 1,5$	$> 0,05$
ІЛ-10, пг/мл	$17,2 \pm 1,3$	$18,3 \pm 1,2$	$23,6 \pm 1,1$	$> 0,05$
ІЛ-1 β /ІЛ-10	$1,09 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,03$	$1,53 \pm 0,03$	$> 0,05$
ФНП α /ІЛ-10	$2,3 \pm 0,03$	$2,26 \pm 0,04$	$2,27 \pm 0,04$	$> 0,05$
ІЛ-2/ІЛ-4	$0,44 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,02$	$> 0,05$

Так, як відображено у таблиці 2, концентрація ІЛ-1 β у крові осіб основної групи на момент завершення лікування знизилася у порівнянні з висхідним значенням у 2,4 рази та дорівнювала в середньому $(19,3 \pm 1,5)$ пг/мл, вміст ФНП α зменшився в ході лікування в 1,75 рази та складав $(41,4 \pm 1,6)$ пг/мл, рівень ІЛ-2 знизився в 2,7 рази та дорівнював в середньому $(21,4 \pm 2,0)$ пг/мл, концентрація ІЛ-4 понизилася в 1,2 рази та складала $(48,3 \pm 1,4)$ пг/мл, ІЛ-6 – в 1,67 рази стосовно висхідного значення та дорівнювала $(23,6 \pm 1,7)$, ІЛ-10 – в 1,4 рази та складала $(18,3 \pm 1,2)$ пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося. Зниження індексів ІЛ-1 β /ІЛ-10, ІЛ-2/ІЛ-4 та ФНП α /ІЛ-10 свідчило про нормалізацію співвідношення між прозапальними та протизапальними ЦК у основній групі осіб.

Таким чином, після завершення курсу лікування за допомогою комбінації альфа-ліпону, ліволіну форте та імупрету 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 β в осіб групи зіставлення в цей період обстеження знизився в середньому в 1,27 рази відносно висхідного значення, досягаючи значення $(36,1 \pm 1,7)$ пг/мл, але при цьому залишався у 1,92 рази вище норми та в 1,87 рази більше відповідного показника у основній групі осіб ($P < 0,01$), концентрація ФНП α в осіб групи зіставлення в ході терапії зменшилася в середньому в 1,34 рази, досягаючи значення $(53,5 \pm 1,8)$ пг/мл, але при цьому залишалася у 1,35 рази вище норми та в 1,29 рази більше відповідного показника у основній групі осіб

($P < 0,05$), рівень ІЛ-2 знизився в середньому в 1,23 рази, досягаючи значення $(34,8 \pm 1,9)$ пг/мл, але при цьому залишався у 1,67 рази вище норми та в 1,63 рази більше відповідного показника у основній групі осіб ($P < 0,01$), концентрація ІЛ-4 на момент завершення курсу лікування залишалася вище нормальних значень у 1,16 рази та більше відповідного показника у основній групі осіб в 1,13 рази ($P < 0,05$), знижуючись в ході лікування лише в 1,07 рази, рівень ІЛ-6 зменшився в ході терапії лише в 1,13 рази та дорівнював $(34,2 \pm 1,5)$ пг/мл, та був при цьому в 1,37 рази вище норми та в 1,29 рази більше значень в основній групі; вміст ІЛ-10 в крові осіб групи зіставлення знизився в ході терапії в 1,07 рази, складаючи $(23,6 \pm 1,1)$ пг/мл, та при цьому залишався в 1,37 рази вище норми та в 1,29 рази більше відповідного показника у основній групі ($P < 0,05$), коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-10 у осіб групи зіставлення на момент завершення лікування був в 1,4 рази більше норми ($P < 0,05$), знизившись в ході терапії в 1,2 рази, ФНП α /ІЛ-10 понизився в ході терапії 1,26 рази $(1,53 \pm 0,03)$, але при цьому залишався в рази більше норми ($P < 0,05$), коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 зменшився в ході лікування в 1,27 рази та при цьому складав $(0,64 \pm 0,02)$, що було в 1,45 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.

В клінічному плані в групі зіставлення суттєво частіше зустрічалися залишкові явища загострення СП та ХНХ у вигляді збереження астеничного або астено-невротичного синдрому, наявності помірно-тяжкої у правому підберез'ї, гіркоти у роті. З об'єктивної симптоматики відмічалася в цей період обстеження також наявність помірної гепатомегалії. З загальної кількості 56 хворих у групі зіставлення у 15 осіб (26,8%) зберігалася вірогідне під-

вищення вмісту у сироватці крові фракції прямого білірубину, у 17 хворих (30,4%) – підвищення активності АлАТ в межах 0,8-1,2 ммоль/год л, у 13 пацієнтів (23,2%) – АсАТ в межах 0,6-1,0 ммоль/год л, у 12 хворих (21,4%) – показника тимолової проби в межах 6,0-8,2 од. Таким чином, в групі зіставлення майже у третини хворих зберігалися ознаки незавершеності загострення хронічного патологічного процесу у печінці, що потребує проведення в них заходів медичної реабілітації.

Отже, отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим застосування комбінації альфа-ліпону, ліволіну форте та імупрету в комплексі лікування хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС. Встановлено, що застосування комбінації альфа-ліпону, ліволіну форте та імупрету 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. У хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, до початку лікування відмічалися скарги на тяжкість у правому підбер'язі, гіркоту або металевий присмак у роті; мабуть у зв'язку з наявністю супутнього ХНХ у фазі загострення або нестійкої ремісії вони погано переносили жирну та гостру їжу. У більшості пацієнтів зі сполученою патологією ГБС на тлі СПС відмічалися також такі суб'єктивні симптоми як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, пониження працездатності та інші прояви астеничного або астено-невротичного реєстрів. При об'єктивному дослідженні виявлялася наявність позитивних симптомів Кера, Мерфі, помірне збільшення розмірів печінки (у межах 2-5 см), чутливість печінкового краю при пальпації, субітеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича).

2. При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених хворих (основної та зіставлення) до початку лікування мало місце вірогідне підвищення рівня загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 рази стосовно норми); вміст фракції прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази, активність АлАТ – в 4,6 рази, АсАТ – в 5,2 рази, ЛФ – в 2,8 рази, ГТТП – в 2,6 рази, показник тимолової проби – в 2,7 рази, вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,5 рази, рівень сироваткового альбуміну у хворих був знижений у середньому в 1,3 рази.

3. При проведенні імунологічного дослідження у хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, до початку лікування було виявлено значне підвищення рівня прозапальних ЦК у сироватці крові, при цьому рівень протизапальних ЦК змінювався незначно. Так, в основній групі концентрація ІЛ-1 β перевищувала значення норми в середньому в 2,46 рази, а у групі зіставлення – в 2,44 рази; рівень ФНП α у крові був вище норми у осіб основної групи в 1,83 рази, а у осіб групи зіставлення – в 1,81, вміст ІЛ-2 – в 2,1 рази у основній групі та в 2,05 рази у групі зіставлення; концентрація ІЛ-6 був більше норми в середньому в 1,74 рази, а у групі зіставлення – в 1,7 рази; рівень ІЛ-4 у крові був

збільшений у середньому в 1,2 рази у основній групі, а в групі зіставлення – в 1,23 рази стосовно норми; концентрація ІЛ-10 у крові була збільшена у 1,48 рази відносно норми у основній групі так в 1,47 рази у групі зіставлення.

4. Встановлено, що до початку лікування пацієнтів із наявністю СП, поєднаного з ХНХ на тлі СПС, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними: в основній групі коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-10 був збільшений в 1,66 рази стосовно норми, в групі зіставлення – в 1,68 рази, коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 – в 1,73 рази в основній групі та в 1,84 рази – в групі зіставлення; коефіцієнт ФНП α /ІЛ-10 – відповідно в середньому в 1,23 рази в основній групі та в 1,24 рази – в групі зіставлення, що свідчить про превалювання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

5. Використання у комплексі лікування хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, комбінації альфа-ліпону, ліволіну форте та імупрету 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 β у крові осіб основної групи в ході лікування знизилася у порівнянні з висхідним значенням у 2,4 рази, вміст ФНП α – в 1,75 рази, рівень ІЛ-2 – в 2,7 рази, концентрація ІЛ-4 понизилася в 1,2 рази та складала, ІЛ-6 – в 1,67 рази стосовно висхідного значення, ІЛ-10 – в 1,4 рази, що вірогідно від норми не відрізнялося. Зниження індексів ІЛ-1 β /ІЛ-10, ІЛ-2/ІЛ-4 та ФНП α /ІЛ-10 свідчило про нормалізацію співвідношення між прозапальними та протизапальними ЦК у основній групі осіб

6. У хворих групи зіставлення, відмічалася лише незначна позитивна динаміка, та тому на момент завершення лікування вивчені імунологічні показники залишалися вірогідно вище норми: вміст ІЛ-1 β – у 1,92 рази, концентрація ФНП α – в 1,35 рази, концентрація ІЛ-2 – у 1,67 рази, концентрація ІЛ-4 – у 1,16 рази, вміст ІЛ-10 – в 1,1 рази, рівень ІЛ-6 – у 1,51 рази, вміст ІЛ-10 – у 1,37 рази, коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-10 – в 1,4 рази, ФНП α /ІЛ-10 – в 1,26 рази, ІЛ-2/ІЛ-4 – в 1,45 рази.

7. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання у комплексній терапії хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, комбінації альфа-ліпону, ліволіну форте та імупрету оскільки при цьому досягається прискорення нормалізації клініко-біохімічних показників та ліквідація загострення хронічних патологічних процесів у печінці та жовчному міхурі.

8. Перспективою подальших досліджень можна вважати продовження вивчення механізмів лікувальної дії комбінації альфа-ліпону, ліволіну форте та імупрету при лікуванні хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, зокрема їхній можливий вплив на показники клітинної ланки імунітету.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Альфа-ліпон: інструкція для медичного застосування / Затверджена 20.07.06 р. Наказом МОЗ України № 499.
2. Бабак О.Я. Причини и метаболіческие по-

- следствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
3. Боброннікова Л.Р. Патогенетичні механізми хронічного безкам'яного холециститу / Л.Р. Боброннікова, В.М. Хворостинка, І.А. Ільченко // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2 (8). – С. 88 – 89.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плос, 2010. – 552 с.
5. Дранник Г.М. Синдром підвищеної стомленості в практичній медицині / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2003.- Вип. 1 (47).- С. 74-82.
6. Загальна характеристика лікарських рослин, які входять до складу сучасного комбінованого фітозасобу імупрету / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадин, Т.В. Д'яченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ, 2009.- Вип. 9 (96).- С. 19-35.
7. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. – М.: Атмосфера, 2006. – 416 с.
8. Імупрет: інструкція для медичного застосування / Затверджена 17.08.07 р. Приказом МОЗ України № 483.
9. Ліволін форте: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 03.02.01 р. Наказом МОЗ України № 481.
10. Лукьянчук В.Д. Современный взгляд на фармакологию α -липоевой кислоты / В.Д. Лукьянчук, О.Д. Немятых // Журн. практ. лікаря. - 2003. - № 3. - С. 61-64.
11. Место комбинированных препаратов эссенциальных фосфолипидов и витаминов в лечении больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.И. Дегтярёва, Н.Н. Козачок, А.И. Ткачук, И.Н. Скрышник // Сучасна гастроентерологія. – 2004. - № 5 (15). – С. 66 - 73.
12. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко [и др.] // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – 33 – 35.
13. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.]. – Київ, 2005. – 56 с.
14. Стефанко С.Л. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та діагностику стеатозу печінки / С.Л. Стефанко // Галицький лікарський вісник. - 2007. - № 2. - С. 106-109.
15. 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.
16. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), ProCon TNF α (ФНО α), ProCon IL2 (ИЛ-2), ProCon IL4 (ИЛ-4), ProCon IL6 (ИЛ-6), ProCon IL10 (ИЛ-10) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
17. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации // Под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
18. Фадеенко Г.Д. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Український терапевтичний журнал. - 2005. - № 1. - С. 100-106.
19. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 8 – 13.
20. Філіпов Ю.О. Стеатоз печінки при захворюваннях жовчовивідних шляхів / Ю.О. Філіпов, Л.Я. Мельниченко, С.С. Ягмур // Гастроентерологія: міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2005. – Вип. 36. – С. 312 – 318.
21. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
22. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр.. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології. – 2010. - № 2 (6). – С. 56-59.
23. Фролов В.М. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунология та алергологія. – 1998. – № 1. – С. 69 – 81.
24. Фролов В.М. Терапевтическая тактика при синдроме повышенной утомляемости на фоне хронических заболеваний гепатобилиарной системы / В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 1998.- Вип. 2. - С. 182-186.
25. Фролов В.М. Синдром повышенной утомляемости - патогенетические и клинические аспекты / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2001.- Вип. 6 (38). - С. 195-199.
26. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
27. Юрьев К.Л. От частного к общему, или эстафету принимает имупрет / К.Л. Юрьев // Український медичний часопис. – 2008. - № 3(65). – С. 1-13.
28. Booble F.G. The treatment of chronic diseases of gallbladder / F.G. Booble, J.K. MacGregory // Gastroenterology. – 2006. – V. 11. – P. 1611 – 1620.
29. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshtein // Acta Medico. – 2006. - № 5. – P. 70–73.
30. Elwood D.R. Cholecystitis / D.R. Elwood // Surg. Clin. North. - 2008. - V. 88, № 6. – P. 1241-1252.

Надійшла 30.11.2010 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак