

## ПОКАЗНИКИ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ЕКОЛОГІЧНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ НА ТЛІ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РЕАМБЕРИНУ

Фролов В.М., Бикадоров В.І.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Фролов В.М., Бикадоров В.І.** Показники мікрогемодинаміки та цитокінового профілю крові у хворих з синдромом екологічного імунодефіциту на тлі стеатозу печінки при застосуванні реамберину // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 110-115.

У хворих з синдромом екологічного імунодефіциту (СЕІ) на тлі стеатозу печінки (СП) були виявлені істотні порушення з боку морфологічних показників мікрогемодинаміки, які захоплювали усі відділи мікроциркуляторного русла (МЦР). При цьому встановлений прямий корелятивний зв'язок між ступенем розладів з боку МЦР і кратністю підвищення концентрації прозапальних цитокінів (ФНП $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ) у крові хворих з СЕІ на тлі СП. Застосування сучасного детоксуючого препарату реамберину в комплексі лікування хворих з СЕІ на тлі СП сприяє ліквідації морфологічних і функціональних порушень з боку МЦР, та нормалізації цитокінового профілю крові.

**Ключові слова:** синдромом екологічного імунодефіциту, стеатоз печінки, мікроциркуляція, цитокіновий профіль крові, реамберин, лікування.

**Фролов В.М., Бикадоров В.І.** Показатели микрогемодинамики и цитокинного профиля крови у больных с синдромом экологического иммунодефицита на фоне стеатоза печени при применении реамберина // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 110-115.

У больных с синдромом экологического иммунодефицита (СЭИ) на фоне стеатоза печени (СП) были выявлены существенные сдвиги со стороны морфологических показателей микрогемодинамики, охватывающие которые охватывали все отделы микроциркуляторного русла (МЦР). При этом установлена прямая коррелятивная взаимосвязь между степенью расстройств со стороны МЦР и кратностью повышения концентрации провоспалительных цитокинов (ФНП $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ) в крови больных с СЭИ на фоне СП. Применение современного детоксицирующего препарата реамберина в комплексе лечения больных с СЭИ на фоне СП способствует ликвидации морфологических и функциональных нарушений со стороны МЦР, и нормализации цитокинного профиля крови.

**Ключевые слова:** синдромом экологического иммунодефицита, стеатоз печени, микроциркуляция, цитокинный профиль крови, реамберин, лечение.

**Frolov V.M., Bykadorov V.I.** Indicators of microhaemodynamics and cytokine profile of blood at the patients with ecological immunodeficient syndrome and hepatic steatosis at application of the reamberin // // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 110-115.

At the patients with ecological immunodeficient syndrome and hepatic steatosis syndrome had been taped essential shifts from morphological indicators the microhaemodynamics covering all departments of a microcirculatory channel (MCC). The direct correlative interrelation between degree of disorders from party MCC and frequency rate of rising of concentration of proinflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ) in a blood of the patients is thus established. Application of a combination of modern preparations reamberin in a complex of treatment patients with the given pathology promotes as liquidation of morphological and functional disturbances from party MCC, and normalisation a cytokine profile of a blood.

**Key words:** ecological immunodeficient syndrome, hepatic steatosis, microcirculation, cytokine blood profile, reamberin, treatment.

**Вступ.** На сьогоднішній день складна екологічна ситуація майже в усіх районах України, а зокрема у такому насиченому промисловому регіоні, як Донбас сприяє виникненню у населення синдрому екологічного імунодефіциту (СЕІ) [2, 6]. Відомо, що в сучасних умовах серед населення України та інших країн США досить значне поширення набула хронічна патологія печінки, та поперед усього жирової гепатоз, який в теперешній час більш відом як стеатоз печінки (СП) [31]. Встановлено, що СП – це одне з найбільш поширених захворювань людини в теперешній час, яке може бути самостійною нозологічною формою, або виникати внаслідок наявності тяжкої хронічної патології, наприклад у хворих на цукровий діабет [31]. Крім того, СП є початковою фазою неалкогольної жирової хвороби печінки, та таким чином дана патологія може розглядатися як передстадія неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [27]. У цьому випадку СП характеризується як так званий „перший поштовх” (first hit) до розвитку стеатогепатиту; при цьому в якості другого поштовху (second hit) вважають виникнення різноманітних негативних впливів на організм, які сприяють надмірної активації процесів ліпопероксидації та гіперпродукції

прозапальних цитокінів (ЦК) зі збереженням тривалий час їхнього високого рівня у крові, що негативно впливає на функціональний стан гепатоцитів та сприяє трансформації СП у НАСГ [32]. Отже, при визначенні клініко-патогенетичних умов трансформації СП у НАСГ в теперешній час суттєве значення надають впливу на організм хворих різноманітних негативних факторів, які сприяють активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та продукції прозапальних ЦК [24, 27, 31]; саме це і відповідає концепції „другого поштовху” [32].

Встановлено, що формування СЕІ безпосередньо пов'язано з негативним впливом ксенобіотиків та інших шкідливих факторів довкілля на стан імунної системи [4, 8, 15, 28, 29]. При цьому водночас у хворих виникають морфологічні та функціональні порушення з боку паренхіми печінки з розвитком СП [27, 31] та формування вторинного імунодефіцитного стану, тобто саме СЕІ [6]. Слід підкреслити, що забруднення довкілля ксенобіотиками негативно впливає на стан здоров'я населення та зменшує якість життя людини [14, 28]. Вивчення цитокінового профілю крові (ЦПК) може мати важливе значення для вточнення патогенетичних механізмів форму-

вання СП та його подальшої трансформації у НАСГ, оскільки доведено, що порушення балансу ЦК сприяє розвитку запальних та запально-некротичних процесів у паренхімі печінки [2, 22]. В той же час саме порушення кореляційних зв'язків у системі ЦК вважають найбільш загальними імунологічними механізмами виникнення хронічної патології внаслідок розладів мікрогемодинаміки та розвитку при цьому гіпоксії та ацидозу [7, 9, 13, 30].

Виходячи з наведених даних можна вважати доцільним вивчення ролі імунних порушень, в тому числі з боку ЦПК, у патогенезі сполученої патології – СП, поєднаної з СЕІ, та розробку раціональних підходів до корекції виявлених порушень цитокинового статусу організму та мікрогемодинаміки з використанням сучасних імуотропних та метаболічно активних препаратів. Слід підкреслити, що при наявності хронічної патології жовчного міхура, та поперед усього хронічного некалькульозного холециститу на тлі СЕІ позитивно зарекомендувало себе проведення імунокорегуючої терапії, у тому числі з використанням сучасного імуноактивного препарату вітчизняного виробництва нуклеїнату, який містить у своєму складі високоочищену дріжджову РНК [3].

У даній роботі вивчалися інтимні механізми позитивної фармакологічної дії сучасного імуноактивного препарату реамберину при лікуванні хворих з СЕІ на тлі СП, зокрема вплив вказаного препарату на динаміку показників мікрогемодинаміки та ЦПК, які мають суттєве значення у формуванні та подальшому прогресуванні даної хронічної патології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з синдромом екологічного обумовленого імунодефіциту; лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0109U005266)

**Метою** роботи було вивчення корелятивних взаємозв'язків між морфологічними показниками МЦР та цитокиновим профілем крові у хворих з СЕІ на тлі СП при лікуванні сучасним детоксикуючим препаратом реамберином.

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 83 пацієнти (27 чоловіків і 56 жінок) у віці від 31 до 59 років зі встановленими експертним шляхом діагнозом СЕІ на тлі СП. Усі хворі були розподілені на дві групи – основну (42 хворих) та зіставлення (41 пацієнт). Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю та частотою загострень СП протягом останнього календарного року. Хворим групи зіставлення здійснювалося загальноприйняте лікування СП, а хворі основної групи поряд з загальноприйнятим лікуванням [23] отримували сучасний детоксикуючий засіб реамберин.

Реамберин – інфузійний препарат на основі солі янтарної кислоти, виробництва фірми «Полісан» (Слб, РФ), який містить діючу речовину N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил) -N-метиламонію натрію сукцинат в кількості 1,5 г/100 мл розчину [1, 17]. Головними фармакологічними властивостями реамберину є: його детоксикуюча, антиоксидантна, органічна цитопротекторна дії, спрямовані на відновлення метаболізму гепатоцитів, нормалізацію функціона-

льної активності нейронів головного мозку, паренхіми печінки та нирок [19, 20]. Сучасний імуноактивний препарат реамберин позитивно зарекомендував себе при невідкладних станах та інтенсивній терапії реанімаційних хворих с явищами поліорганної недостатності [16-20]. Крім того встановлено, що реамберин оказує протиалергічну дію, що надало можливість його використання в лікуванні захворювань, які супроводжуються розвитком алергічних реакцій, зокрема хронічної або рецидивуючої кропив'янки [5].

Для оцінки функціонального стану печінки обстежених хворих проводили вивчення низки біохімічних показників, а саме рівня білірубину та його фракцій у сироватці крові, активності сироваткових амінотрансфераз (АлАт та АсАт) показника тимолової проби, вмісту холестеріна та  $\beta$ -ліпопротеїдів уніфікованими методами [26].

В процесі здійснення дослідження в якості основного методу вивчення стану мікрогемодинаміки в обстежених хворих проводили біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви (ББК) обох очей за допомогою фотоцилінної лампи ЦЦА-2М. В низкі випадків додатково також використовували метод морфометрії капілярів нігтьового ложа з використанням капіляроскопу М-60 А. При цьому аналізували калібр і хід мікросудин, наявність аневризми і судинних клубочків, артеріоло-венулярний коефіцієнт (АВК), функціонування артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), число діючих капілярів, швидкість і характер кровотоку в МЦР, стан позасудинних (параваскулярних, у тому числі паракapілярних) зон [10]. Крім того, при морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопії) враховувалася форма капілярних петель і їхнє число в полі зору, стан капіляроскопічного фону, характер кровотоку і видимість мікросудин [21]. Для кількісного аналізу вираження морфологічних зсувів з боку МЦР розраховувалися індекси судинних (КІ<sub>1</sub>), внутрішньосудинних (КІ<sub>2</sub>) та позасудинних (периваскулярних) (КІ<sub>3</sub>) порушень, а також загальний (інтегральний) кон'юнктивальний індекс (КІ<sub>зар.</sub>) за формулою:  $KI_{зар.} = KI_1 + KI_2 + KI_3$  [21]. Дослідження мікроциркуляції у хворих з СЕІ на тлі СП, здійснювали до початку лікування та після його завершення.

Вміст прозапальних ЦК у сироватці крові – ФНП $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 досліджували з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ООО «Протеиновый контур» (СПб - РФ) – ProCon TNF $\alpha$ , ProCon ІЛ – 1 $\beta$  та ProCon ІЛ 4 [25]. Дослідження проводилися на імуноферментному аналізаторі PR 1200 фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) за допомогою інструкцій фірми-виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 3,0 MHz за допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Windows 7, Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica [11], з обчисленням таких показників: середньої арифметичної величини – М; стандартного відхилення від середньої арифметичної величини –  $m$ ; показника достовірності – р. При цьому обов'язково урахували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [12].

**Отримані результати та їхнє обговорення.** До початку лікування в обстежених хворих з СЕІ на тлі СП мали місце скарги на загальну слабкість, не-

здужання, тяжкість у правому підребер'ї, помірну головну біль, зниження апетиту й працездатності. При об'єктивному обстеженні відмічено наявність субіктеричності склер, гепатомегалія (печінка виступає на 3–4 см із підребер'я), нерідко чутливість печінкового краю при пальпації, язик був обкладений густим білим або брудним жовтуватим нальотом. За даними сонографічного обстеження органів черевної порожнини виявлено наявність помірно вираженої гепатомегалії, печінка за сонографічними ознаками відповідала наявності жирового гепатозу [23, 31]. При біохімічному обстеженні було встановлено помірно виражені порушення функціональних проб печінки, які характеризувалися підвищенням фракції прямого (зв'язаного) білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз (АлАт та АсАт) показника тимолової проби. У частини обстежених, переважно у віці більш 50 років було також відмічено підвищення вмісту у сироватці крові загального холестерину та  $\beta$ -ліпо-протеїдів, що сви-

дчило про наявність холестатичного компоненту у хворих на СП.

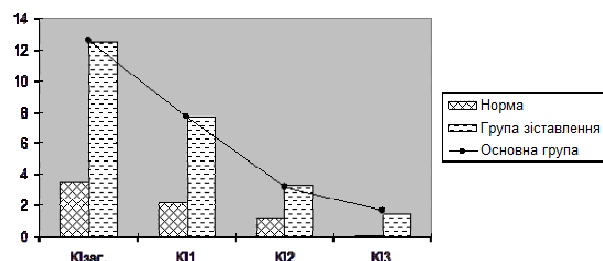
При аналізі даних дослідження мікрогемодинаміки було встановлено, що у всіх обстежених хворих зі СЕІ на тлі СП мали місце суттєві порушення з боку МЦР, які виражалися переважно у вигляді залежності і нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, появи в ряді випадків сітчастої структури судин, що є ознакою функціонуючих АВА, зменшення АВК до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків навіть ретроградного кровотоку; появи сладж-синдрому І-ІІ ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявності перваскулярного набряку різного ступеня вираженості. При цьому у більшості хворих із СЕІ на тлі СП, до початку лікування відмічалось підвищення усіх проаналізованих КІ, що свідчило про генералізоване порушення з боку показників мікрогемодинаміки та стану МЦР (табл. 1).

**Таблиця 1.** Стан мікрогемодинаміки у хворих з СЕІ на тлі СП до початку проведення лікування ( $M \pm m$ )

КІ	Норма	Групи хворих з СЕІ на тлі СП		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
КІзаг.	3,5 ± 0,2	12,6±0,5***	12,5±0,35***	>0,05
КІ1	2,2 ± 0,14	7,7±0,25***	7,7±0,2***	>0,05
КІ2	1,2 ± 0,18	3,2±0,1**	3,3±0,12**	>0,05
КІ3	0,1±0,01	1,7±0,05***	1,5±0,1***	>0,05

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

Отже, до початку лікування КІ1 у обстежених хворих був підвищений у середньому в 3,5 рази стосовно норми ( $P < 0,001$ ), КІ2 – в 2,66 рази ( $P < 0,01$ ), КІ3 – в 16,5 рази ( $P < 0,001$ ) та КІзаг. – в 3,6 рази ( $P < 0,001$ ) (рис. 1).



**Рисунок 1.** Показники мікрогемодинаміки (КІ) у хворих з СЕІ на тлі СП до початку лікування.

Під час проведення ББК до початку лікування у хворих з СЕІ на тлі СП виявлялися безсудинні зони, відмічалось зменшення АВК до 1:5-1:6; сітчаста структура судин (наявність АВА), меандро-

видна звивистість венул. З внутрішньосудинних змін мало місце уповільнення, ретроградний кровотік і навіть повна зупинка потоку крові; внутрішньосудинна агрегація формених елементів крові (ВАЕК) ІІ-ІІІ ступеня. У позасудинному відділі МЦР спостерігався виражений перваскулярний набряк.

Порушення з боку МЦР підтвержені також при проведенні морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопії): при цьому дослідженні спостерігалися блідість і каламутність фону, зменшення числа функціонуючих петель у полі зору (5-6 петель на 1 мм) і зниження їх видимості, поліморфність капілярів і звивистість одиничних петель, розширення венозної брашії і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку, іноді відмічався маятниковий кровотік.

Було також проведений аналіз вмісту у сироватці крові низки ЦК з прозапальною (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) та протизапальною (ІЛ-4) активністю, результати якого відображені у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Вміст ЦК у сироватці крові хворих з СЕІ на тлі СП до початку лікування ( $M \pm m$ ), пг/мл

Вміст ЦК	Норма	Групи хворих з СЕІ на тлі СП		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
ІЛ-1 $\beta$	18,8±1,7	45,2±2,6***	45,1±2,4***	>0,05
ФНП $\alpha$	39,6±2,2	70,3±2,9***	69,2±3,1***	>0,05
ІЛ-4	47,2±1,6	48,8±1,7*	47,9±1,6*	>0,05
ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4	0,4±0,03	0,93±0,02***	0,94±0,03***	>0,05
ФНП $\alpha$ /ІЛ-4	0,84±0,04	1,44±0,03***	1,44±0,03***	>0,05

З таблиці 2 видно, що до початку лікування у хворих обох груп, які були під наглядом, відмічалось вірогідне підвищення концентрації прозапальних ЦК у крові. Так, в основній групі обстежених концентрація ІЛ-1 $\beta$  була в цей період в 2,4 рази вище норми

( $P < 0,001$ ), ФНП $\alpha$  – в 2,39 рази вище норми ( $P < 0,001$ ). Концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 мала тенденцію лише до незначного підвищення: в середньому в 1,03 разів стосовно норми;  $P > 0,05$ ). Виходячи з цього, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК з

прозапальною та протизапальною активністю, суттєво збільшувалися:  $IL-1\beta/IL-4$  – в 2,33 рази ( $P<0,001$ ),  $ФНП\alpha/IL-4$  – в 1,71 рази ( $P<0,001$ ). Це свідчило про зниження превалювання у сироватці крові прозапальних ЦК над протизапальними.

Аналогічні результати отримані при обстеженні пацієнтів із групи зіставлення. Концентрація  $IL-1\beta$  була вище норми у 2,39 рази в групі зіставлення ( $P<0,001$ ). Вміст у сироватці крові  $ФНП\alpha$  був збільшений стосовно норми в 1,74 рази у пацієнтів групи зіставлення ( $P<0,001$ ). Вміст у сироватці крові протизапального ЦК  $IL-4$  помірно лише в 1,01 рази групи зіставлення ( $P>0,05$ ). Виходячи з цих змін вмісту ЦК у крові кратність збільшення індексу  $IL-1\beta/IL-4$  складала в цій групі 2,35 рази ( $P<0,001$ ). Коефіцієнт  $ФНП\alpha/IL-4$  був збільшений у 1,71 рази ( $P<0,001$ ). Ці дані свідчать про суттєву перевагу прозапальних активностей у крові хворих в цей період обстеження (рис. 2).

При зіставленні ступеня зростання вмісту прозапальних ЦК у сироватці крові та вираженості порушень мікрогемодинаміки у хворих зі СЕІ на тлі СП було встановлено наявність певних кореляційних взаємозв'язків. Індивідуальний аналіз показав, що ступінь підвищення  $ФНП\alpha$  корелював із судинними порушеннями у мікроциркуляторному руслі в обстежених хворих ( $r=+0,693$ ). Крім того у хворих із СЕІ на тлі СП, був виявлений корелятивний взаємозв'язок між ступенем порушень мікрогемодинаміки в периваскулярному відділі МЦР та зростанням рівня  $IL-1\beta$  у крові ( $r=+0,684$ ).

Таблиця 3. Стан мікрогемодинаміки у хворих із СЕІ на тлі СП після завершення лікування ( $M\pm m$ )

КІ	Норма	Групи хворих з СЕІ на тлі СП		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
КІзаг.	$3,5 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,25$	$7,5 \pm 0,5^{**}$	$<0,01$
КІ1	$2,2 \pm 0,14$	$2,6 \pm 0,16$	$3,5 \pm 0,3^{**}$	$<0,05$
КІ2	$1,2 \pm 0,18$	$1,4 \pm 0,11$	$3,2 \pm 0,12^*$	$<0,05$
КІ3	$0,1 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,07^{***}$	$<0,01$

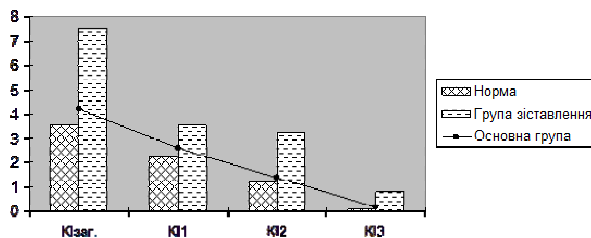


Рисунок 3. Показники мікрогемодинаміки (КІ) у хворих зі СЕІ на тлі СП після завершення лікування.

У хворих групи зіставлення, що отримували лише загальноприйняте лікування позитивна динаміка мікрогемодинамічних показників була суттєво менш виражена. Тому в них відмічалось збереження більш виражених зсувів з боку показників МЦР, що віддзеркалює збереження підвищення у пацієнтів цієї групи КІ. Дійсно, в групі зіставлення в ході лікування КІ1 знизився стосовно вихідного рівня в 2,2 рази ( $P<0,01$ ) та складав після завершення лікування  $3,5 \pm 0,3$ , що, однак, було в 1,59 рази вище норми ( $P<0,01$ ); КІ2 знизився в 1,03 рази стосовно вихідного рівня та становив після цього  $3,2 \pm 0,12$ , що в той же час було в 1,6 рази вище норми ( $P<0,05$ ); КІ3 знизився в 1,87 рази стосовно норми для даного показника та складав у середньому після завершення лікування  $0,8 \pm 0,07$ , що було в 8 разів вище норми

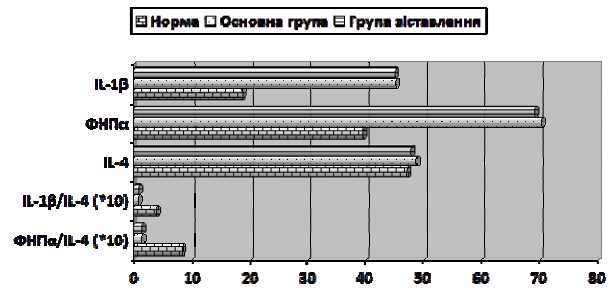


Рисунок 2. Вміст ЦК у сироватці крові хворих з СЕІ на тлі СП до початку лікування.

При повторному проведенні ББК встановлено, що після завершення лікування в основній групі хворих у хворих зі СЕІ на тлі СП, які отримували реамберину, встановлено тенденція до покращення та навіть нормалізації показників МЦР, в тому числі зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастості структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стази крові, ліквідації сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і зниження вираженості периваскулярного набряку. У цих хворих при кількісній оцінці мікроциркуляції після завершення лікування КІзаг. складав  $4,2 \pm 0,25$  бали і був в 1,78 рази нижче ( $P<0,01$ ), ніж у групі зіставлення, наближаючись до показників норми ( $P>0,05$ ) (таблиця 3).

( $P<0,001$ ). Інтегральний показник КІзаг. у групі зіставлення знизився в ході терапії в середньому в 1,6 рази ( $P<0,01$ ), та складав після завершення курсу лікування  $7,5 \pm 0,5$ , що, однак, було в середньому в 2,14 рази вище відповідного показника норми ( $P<0,01$ ). Отже, отримані дані свідчать, що при проведенні загальноприйнятої терапії в обстежених пацієнтів групи зіставлення не відмічається досить суттєвого покращення стану МЦР (рис. 3).

При морфометрії капілярів у хворих основної групи зникали блідість і каламутність фону, підвищувалося число функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращувалась їх видимість, нормалізувалася форма капілярів і їх калібр, прискорювався кровотік. У той же час у більшості хворих групи зіставлення зберігалися суттєво виражені зсуви показників мікрогемодинаміки, в тому числі наявність каламутності фону та зменшення кількості функціонуючих капілярів, їх деформація та сповільнення кровотоку.

Отже, на момент завершення лікування у пацієнтів основної групи (що отримували сучасний детоксикуючий препарат реамберин) відмічалась чітко виражена позитивна динаміка, а в низці випадків навіть практично повна нормалізація стану мікрогемодинаміки, що характеризується покращенням показників МЦР. У період диспансерного спостереження у пацієнтів основної групи мікро-

циркуляторні показники наближалися до нормальних значень. Що стосується хворих групи зіставлення, то в них залишались суттєві зсуви морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки, що свідчить про незавершеність патологічного процесу в організмі та про наявність

порушень мікрогемодинаміки.

Під час повторного вивчення ЦПК хворих після завершення лікування було встановлено, що в цілому динаміка ЦК залежить від характеру лікування, яке отримували пацієнти (табл. 4).

Таблиця 4. Концентрація ЦК у сироватці крові хворих із СЕІ на тлі СП після завершення лікування (M±m)

Вміст ЦК	Норма	Групи хворих з СЕІ на тлі СП		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
IL-1β	18,8±1,7	20,2±2,2	34,9±2,1*	<0,05
ФНП $\alpha$	39,6±2,2	42,1±2,5	55,2±2,2*	<0,05
IL-4	47,2±1,6	47,6±1,8	47,0±1,6	>0,1
IL-1β/IL-4	0,4±0,03	0,42±0,03	0,74±0,04**	<0,01
ФНП $\alpha$ /IL-4	0,84±0,04	0,88±0,03	1,17±0,04*	<0,01

Так, з таблиці 4 видно, що в основній групі хворих, яка додатково отримувала реамберин, відмічалася практично повна нормалізація як вмісту ЦК у крові, так і співвідношення між ними (P>0,05). У групі зіставлення також мала місце позитивна динаміка з боку ЦК, але менше виражена. Тому в цій групі зберігалось помірне підвищення вмісту у крові IL-1β (в 1,86 рази вище норми; P<0,05), ФНП $\alpha$  (в 1,39 рази вище норми; P<0,05), а концентрація протизапального ЦК IL-4 наближалась до меж норми (рис. 4).

вого краю при пальпації, язик обкладений густим білим або бруднувато-жовтуватим нальотом. За даними сонографічного обстеження органів черевної порожнини виявлено помірно виражена гепатомегалія, печінка підвищеної ехоцильності.

2. У хворих з СЕІ на тлі СП виявлені чітко виражені морфологічні порушення з боку МЦР у вигляді спазму артеріол, звивистості і нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, появи в деяких випадках сітчастої структури судин, що є ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1:4 - 1:5; уповільнення, та навіть ретроградного кровотоку; сладж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах.

3. У обстежених хворих з СЕІ на тлі СП спостерігалось зростання концентрації прозапальних цитокінів (ФНП $\alpha$  і IL-1β) у сироватці крові. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між значенням судинних (KI<sub>1</sub>) і периваскулярних (KI<sub>2</sub>) порушень мікрогемодинаміки та вмістом прозапальних цитокінів (IL-1β, ФНП $\alpha$ ) у крові обстежених пацієнтів.

4. Включення сучасного комбінованого фітопрепарату реамберину до комплексу лікування хворих з СЕІ на тлі СП, сприяє ліквідації морфологічних та функціональних порушень з боку МЦР і покращенню загального стану мікрогемодинаміки у хворих з даною патологією, а також забезпечує позитивну динаміку з боку цитокінового профілю крові цих пацієнтів, та поперед усього зменшенню до верхньої межі норми вмісту прозапальних цитокінів – IL-1β та ФНП $\alpha$ .

5. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним і включення реамберину до комплексу лікування хворих з СЕІ на тлі СП.

#### ЛІТЕРАТУРА:

- Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина / В.В. Афанасьев — СПб.: 2005. — 44 с.
- Барияк И.Р. Экология, иммунитет и состояние здоровья населения Украины / И.Р. Барияк, В.М. Фролов // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. — Київ; Луганськ, 1998. — С. 179–190.
- Бикадоров В.І. Вплив вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату на показники фагоцитарної активності макрофагів у хворих на

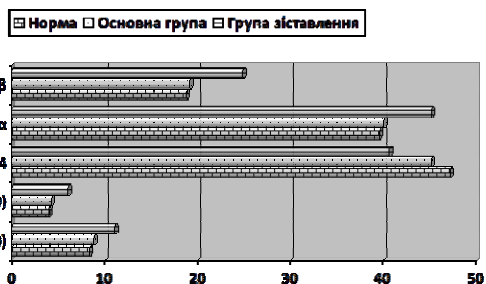


Рисунок 4. Вміст ЦК у сироватці крові хворих зі СЕІ на тлі СП після завершення лікування.

Виходячи з цього індекси, які відображають співвідношення прозапальних та протизапальних ЦК, зберігалися помірно підвищеними – коефіцієнт IL-1β/IL-4 – в 1,85 рази (P<0,01) та ФНП $\alpha$ /IL-4 – в 1,39 рази вище норми (P<0,01). Це свідчить про суттєве превалювання прозапальних активностей у сироватці крові хворих групи зіставлення на тлі відносної недостатності її протизапальних властивостей.

Отже, отримані дані свідчать про позитивний вплив сучасного детоксикуючого препарату реамберину на стан МЦР та ЦП у хворих зі СЕІ на тлі СП. Використання даних препаратів у пацієнтів з вказаною патологією сприяє відновленню морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки та нормалізації ЦП. Виходячи з цього, можна рекомендувати застосування інтеллану в комплексі лікування хворих з СЕІ на тлі СП.

#### Висновки:

1. В обстежених хворих з СЕІ на тлі СП відмічені скарги на загальну слабкість, нездужання, тяжкість у правому підребер'ї, помірний головний біль, зниження апетиту та працездатності; при об'єктивному обстеженні спостерігається наявність субіктеричності склер, гепатомегалія (печінка виступає на 3–4 см із підребер'я), чутливість печінко-



- хронічний некалькульзний холецистит на тлі синдрому екологічного обумовленого імунodefіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 1 (103). – С. 90-102.
4. Димитриев Д.А. Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему / Д.А. Димитриев, Е.Г. Румянцева // Гигиена и санитария. – 2002. – № 1. – С. 68-71.
5. Довгий В.В. Динаміка показників синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації в лікуванні гострої медикаментозної кропивниці реамберином // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2010. – Вип. 1 (97). – С. 181-188.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – [3-е изд.]. – Киев: Полиграф Плюс, 2006. – 482 с.
7. Жданов А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А.В. Жданов, Г.Т. Сухих, М.П. Давыдова // Бюл. эксперим. биол. и медицине. – 2003. – № 9. – С. 309-311.
8. Звоняцковский Я.И. Факторы риска и здоровье населения, проживающего в различных условиях окружающей среды / Я.И. Звоняцковский, О.В. Бердник // Довкілля та здоров'я. – 1996. – № 1. – С. 8 – 11.
9. Кашкин П.К. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / П.К. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 11. – С. 21-32.
10. Крылова Н.В. Микроциркуляторное русло человека: Атлас – пособие / Н.В. Крылова, Т.М. Соболева. – М.: Изд-во УДН, 1985. – 63 с.
11. 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.
12. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
13. Мchedlishvili Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений / Г.И. Мchedlishvili. – Л.: Наука, 1989. – 295 с.
14. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33-35.
15. Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, О.С. Моложава, Ю.М. Миронюк // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 82-89.
16. Реамберин в терапии критических состояний. – СПб.: Полисан, 2001. – 172 с.
17. Реамберин: инструкция для клинического применения / Утверждена Приказом МЗ Украины № 65 от 09.02.04. Регистрационное удостоверение № UA/0530/01/04.
18. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции – недостаточности: методич. рекомендації / А.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев, А.В. Коломоец [и др.]. – Днепропетровск, 2004. – 36 с.
19. Реамберин – новый органопротектор при критических состояниях: методические рекомендации / Под ред. Е.Н. Клигуненко. – Днепропетровск, 2004. – 28 с.
20. Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999-2005 гг.) / Под ред. А.Д. Лавлинского. – СПб.: Полисан, 2005. – 24 с.
21. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемодирекции / С.А. Селезнев, Т.И. Назаренко, В.С. Зайцев. – Л.: Медицина, 1985. – 208 с.
22. Савалков В.И. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени / В.И. Савалков, Г.Р. Бикбаева // Гепатология. – 2005. – № 1. – С. 4-7.
23. 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.
24. Стефанко С.А. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та діагностику стеатозу печінки / С.А. Стефанко // Галицький лікарю вісник. – 2007. – № 2. – С. 106-109.
25. Тест системы ProCon IL1 beta (ИЛ-1β человека), ProCon TNF alpha (ФНО-альфа человека), ProCon IL4 (ИЛ-4 человека) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
26. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендації / под. ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
27. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №3 (23). – С. 88 – 95.
28. Черешнев В.А. Экология, иммунитет, здоровье (по материалам лекции, прочитанной на конференции Соросовских учителей Свердловской области 3-4 ноября 1999 года) / В.А. Черешнев // Известия Уральского государственного университета. – 2000. – № 16. – С. 27 - 31.
29. Штабський Б.М. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини / Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький. – Львів: Наутілус. – 2007. – 307 с.
30. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
31. Sapabary N.D. Diagnosis and interpretation of hepatic steatosis / N.D. Sapabary // Ann. Int. Med. – 2003. – Vol. 15. – P. 246-258.
32. Day C.P, James O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 842-845.

Надійшла 17.01.2011 р.

Рецензент: доц. В.М.Волошин