

**ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ФІТОЗАСОБІВ ІНТЕЛЛАНУ
ТА АРТИШОКУ ЕКСТРАКТУ-ЗДОРОВ'Я НА
ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У
ХВОРИХ ЗІ СТЕАТОЗОМ ПЕЧІНКИ, СПОЛУЧЕНИМ
З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ
ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ СИНДРОМУ
ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЕНОСТІ**

О.М. Трофименко

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Стосовно даних сучасних клініко-епідеміологічних досліджень, у теперішній час в клініці внутрішніх хвороб, зокрема гастроентерологічного профілю, превалюють сполучені хронічні захворювання, які носять характер коморбідної патології [11]. За останні десятиріччя в Україні та інших країнах СНД відмічається суттєве підвищення частоти захворюваності на хронічну патологію жовчного міхура (ЖМ), та, поперед усього, на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [21]. Крім того, досить часто зустрічаються хронічне ураження печінки у вигляді її стеатозу або неалкогольного стеатогепатиту [9, 18]. В умовах екологічного забруднення довкілля ХНХ та стеатоз печінки (СП) досить часто сполучаються, що має характер хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС). Проведення епідеміологічних та клініко-імунологічних досліджень дозволило встановити, що при прогресуючому збільшенні забруднення оточуючого середовища відходами та викидами великих промислових підприємств виникає захворюваність мешканців великих індустріальних регіонів не тільки на хронічні ураження печінки та жовчовивідних шляхів, але й частий розвиток в таких пацієнтів межевих психопатологічних станів, зокрема синдрому підвищеної стомленості (СПС) [5, 6, 26]. У хворих на сполучену хронічну патологію ГБС на тлі СПС формується характерна клінічна картина та чітко виражені імунологічні розлади, які залежать від стадії розвитку СПС [4, 25, 27].

Відомо, що питання стосовно тактики лікування та медичної реабілітації пацієнтів з наявністю хронічної коморбідної патології ГБС у вигляді СП та ХНХ на тлі СПС є вельми складними внаслідок необхідності застосування значної кількості препаратів, що впливають на різні ланки патогенезу цієї сполученої патології та водночас необхідності уникнення негативного впливу ліків на паренхіму печінки [8, 23, 24]. Тому за останні роки все більша увага дослідників та практичних лікарів приділяється використанню фітозасобів в лікуванні та медичній реабілітації хворих з хронічною патологією ГБС та межевими психопатологічними станами [7, 28]. Встановлено, що фітозасоби мають досить широкий спектр фармакологічної дії та при цьому, як правило, не викликають негативних побічних ефектів та ускладнень навіть при тривалому використанні, що особливо актуально при лікуванні хворих з коморбідною та поліморбідною патологією [30, 31]. Тому у теперішній час все більшу увагу привертає перспективність використання саме засобів фітотерапії з метою лікування та медичної реабілітації пацієнтів з хронічною патологією внутрішніх органів, в тому числі при наявності водночас хронічних уражень ГБС [4, 28].

В цьому плані нашу увагу привернула можливість застосування в медичній реабілітації хворих з СП, сполучених з ХНХ на тлі СПС, комбінації сучасного фітозасобу інтеллану [12] та вітчизняного фітопрепарату з артишоку - артишоку екстракту-Здоров'я (АЕЗ) [2].

Сучасний комбінований фітозасіб інтеллан зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/ 2009/02/01) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 18 від 22.01.2007 р. [12]. Інтеллан діє як нейрогуморальний модифікатор трансмісії і має стимулюючий ефект на обмін речовин кори головного мозку, стимулює активність мозку і розвиток пам'яті, покращує кровообіг в головному мозку, підвищує забезпечення живлення нервових клітин, видалення продуктів метаболізму тощо. М'який нейростимулюючий ефект інтеллан знижує неспокій і допомагає при лікуванні підгострих депресивних станів [31]. Дія препарату є сукупною дією його компонентів; а саме

сухих екстрактів плодів амомуму шилоподібного, листя гінкго двулопастевого, плодів ембліки лікарської, трави коріандру посівного, трави херпестису манієра, трави центели азійської [32]. Амомум (кардамон) шилоподібний або непальський (*Amomum subulatum*) - багаторічна трав'яниста рослина сімейства імбирних. Плоди цієї рослини містять до 8% ефірного масла, до складу якого входять α -терпинеол, мірцин, лимонин, сабінін, β -фелладрин, борнеол. У індійській медицині він вважається одним з кращих стимуляторів травлення, який, на відміну від перців, гірчиці, лука, часнику, хрону не надає дратівливої дії на слизисту оболонку рота і шлунку [32]. У традиційній медицині Китаю амомум використовують для лікування респіраторних захворювань, лихоманки, хвороб сечостатевої і травної систем, а також в якості антидепресивного засобу [33]. Кардамон регулює виділення шлункового соку, підвищує апетит, надає протизапальну, збудливу, сечогінну, а також чітко виражену стимулюючу дію. Гінкго дволопасте (*Ginkgo biloba*) - реліктова рослина, що містить у своєму складі флавоноїдні глікозиди та терпенлактони [31]. Засоби із гінкго білоба чинять перешкоджаючий вплив на утворення вільних радикалів і перекисне окислення ліпідів клітинних мембран, сприяють збільшенню кількості мітохондрій і накопиченню АТФ в клітинах організму, підвищують утилізацію кисню і глюкози, володіють судиннорозширюючим ефектом, протинабряковою дією, стимулюють вивільнення з пресинаптичних терміналей і інгібують зворотне захоплення біогенних амінів (норадреналіну, дофаміну), підвищують чутливість постсинаптичних мускаринових рецепторів до ацетилхоліну [33]. Спрямованість на ацетилхолінергічну систему обумовлює ноотропний, а на катехоламінергічну систему - антидепресивний ефект, що в клінічному плані сприяє поліпшенню когнітивних функцій, покращує пам'ять і здібність до навчання, надає позитивний ефект відносно порушень пам'яті, уваги, психомоторних функцій, оптимізації біоелектричної активності головного мозку [31]. Плоди ембліки лікарської (*Emblica officinalis* L.) містять в значній кількості аскорбінову та нікотинову кислоти, а також каротин, рибофлавін, тіаміну бромід, метіонін, трипто-

фан, кальцій, залізо, фосфор; крім того, у м'якуші плодів багато флавоноїдів, дубильних речовин і пектину [32]. Застосовують плоди ембліки та препарати з них для стимуляції процесів травлення, а також з метою сповільнення процесів старіння, зміцнення серцевого м'язу, подолання депресивних станів, підсилення антиінфекційних спроможностей сироватки крові та шкіри [33]. Коріандр посівний містить ефірне масло, борнеол, тимол, камфен, бетапипен, цитронеллол, нерол [31]. Засоби з коріандру володіють капіляррозміцнюючим, тонізуючим та антиоксидантним ефектами [33]. Херпестис монієра (*Herpestis monniera*) - містить алкалоїди (брахмин, херпестин), глікозиди, сапоніни, амінокислоти (аспаргінова та глютамінова кислоти, серін, аланін, гліцин, лейцин). Оказує стимулюючу дію, покращує мозковий кровообіг, підвищує постачання до мозку кисня і глюкози [33]. Центела азіатська або готу кола (*Hydrocotyle asiatica*) - багаторічна рослина сімейства зонтичних. Листя центели містять тритерпенові глікозиди (азіатикозид, мадекассозид, брахмозид, центелозид), стероли (бета-стерин, стигматерол), ефірні масла [31]. Засоби із *Hydrocotyle asiatica* надають дозозалежну вазорегулюючу дію - стимулюють продукцію ендотеліального релаксуючого фактору, підвищують тонус вен, регулюють кровонаповнення судин, що в цілому поліпшує мікроциркуляцію. У експерименті показана антиоксидантна активність азіатикозиду, застосування якого протягом тижня показало суттєве збільшення ферментативних та неферментативних антиоксидантів [33]. В клінічних умовах встановлена ефективність інтеллану в лікуванні хворих з межевими психоневрологічними захворюваннями, зокрема синдромом психоемоційного вигорання [16].

Артишок посівний (синонім - артишок колючий) - *Synapsis scolymus* L. добре відомий в якості харчової та лікарської рослини, яка, зокрема володіє гепатозахисною, антиоксидантною та детоксуючою властивостями [1]. АЕЗ - сучасний фітозасіб з артишока колючого, є розробкою вітчизняних фармакологів, яка реалізована у вигляді препарату АЕЗ, що випускається фармацевтичною компанією "Здоров'я" (Харків). При виготовленні цього препарату застосована особлива техноло-

гія отримання субстанції екстракту артишока у вигляді густого екстракту, на відміну від зарубіжних аналогів, де субстанція використовується у вигляді сухого екстракту [2]. Ця технологія дозволяє уникати висушування соку листя артишока, і тому забезпечує збереження в густому екстракті, і надалі в аптечному препараті, всього комплексу речовин, що діють, властивих свіжій рослині [2]. АЕЗ володіє вираженою гепатопротекторною дією, яка обумовлена антиоксидантним і мембраностабілізуючим ефектами комплексу біологічно активних речовин, що містяться в препараті [1, 2].

У попередніх роботах відмічено, що у хворих на СП та ХНХ на тлі СПС, відмічається наявність порушень показників клітинної ланки імунітету, що сприяє прогресуванню хронічного патологічного процесу у ГБС [19, 27]. Тому було доцільним та перспективним проаналізувати ефективність застосування в комплексі медичної реабілітації хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, комбінації фітопрепарату інтеллану та рослинного гепатопротектору та антиоксиданту АЕЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася у відповідності до основного плану науково-дослідницьких робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент тем НДР "Клініко-патогенетичні особливості лікування та медична реабілітація хворих на стеатоз печінки, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомленості" (№ держреєстрації 0110U003843) та "Ефективність фітопрепаратів та засобів рослинного походження в лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією органів системи травлення та вторинними імунodefіцитними станами" (№ держреєстрації 0108U009463).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації сучасних фітозасобів інтеллану та АЕЗ на показники клітинної ланки імунітету при медичній реабілітації хворих зі СП, сполученим з ХНХ на тлі СПС.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом було 78 хворих на СП, поєднаний з ХНХ, в яких експертним шляхом було встановлено наявність СПС [4, 26]. Вік обстежених пацієнтів складав від 23 до 50 років, з них

було 34 чоловіка (43,6%), 44 жінки (56,4%). Більшість обстежених знаходилися на обстеженні та медичної реабілітації у спеціалізованому гастроентерологічному денному стаціонарі або проходили курс медичної реабілітації в амбулаторних умовах. Всі обстежені хворі постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [15]. Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи - основну (42 особи) та групу зіставлення (36 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу СП і ХНХ та стадії СПС.

Діагнози СП та ХНХ були встановлені у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [20]. При постановці діагноза СП обов'язково враховували результати сонографічного дослідження органів ГБС у динаміці [3, 29]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГD за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у сироватці крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. Наявність СПС було діагностовано на підставі клініко-імунологічних критеріїв, запропонованих проф. Г.М. Дранніком [4, 26].

Комплекс медичної реабілітації обстежених хворих з коморбідною патологією ГБС на тлі СПС, здійснювали у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [17]. Всі хворі обох груп обстеження отримували комплекс загальноприйнятих методів медичної реабілітації - дієтичне харчування, фізіотерапевтичні процедури, ЛФК та медикаментозне лікування, а саме есенціальні фосфоліпіди (ессенціале Н), препарати з розторопші пля-

мистої (карсил або сілібор), полівітаміни, за показами - ферментні препарати та спазмолітики. Пацієнти основної групи також додатково отримували фітопрепарат інтеллан по 1 капсулі 2 рази на день (зранку та ввечері) після вживання їжі протягом 30-40 діб поспіль та АЕЗ по 2 капсули 3 рази на день за 15-20 хвилин до вживання їжі протягом 30-40 діб поспіль.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки, у відповідності з протоколам дослідження, вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби [20]. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними.

При проведенні УЗД у хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, оцінювали розмір та структуру печінки, ступінь візуалізації розгалужень судинного малюнка в печінці, товщину стінок внутрішньопечінкового відділу нижньої полої і ворітної вен, жовчних протоків у воротах печінки, а також стінок жовчного міхура (ЖМ), капсули печінки та діафрагми. Ступінь жирової дистрофії (ЖД) паренхіми печінки оцінювали згідно до класифікації С.С. Бацкова [3].

Для реалізації мети роботи поряд із загальноклінічним та вище вказаним лабораторним обстеженням, усім хворим, які були під наглядом, проводили вивчення кількості Т- (CD3+), В-лімфоцитів (CD22+), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті з моноклональними антитілами (МКАТ) [22]. У роботі використовувалися комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+ виробництва НВЦ "МедБиоСпектр" (РФ - Москва). Функціональну активність Т-клітин оцінювали в реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з використанням мікрометоду [10].

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 [13], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях щодо ефективності лікарських препаратів [14].

Отримані результати та їх обговорення

До початку проведення медичної реабілітації обстежені хворі зі СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, скаржилися на тяжкість або тупий біль тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті. У частини пацієнтів відмічалися також такі суб'єктивні симптоми як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, зниження працездатності. При об'єктивному дослідженні виявлялася наявність позитивних симптомів Кера та Мерфі, помірне збільшення розмірів печінки (у межах 3-5 см), субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича). У частини хворих відмічалася чутливість печінкового краю при пальпації.

Найбільш частими сонографічними симптомами у хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, було збільшення розмірів печінки, підвищення лунощільності паренхіми печінки різного ступеня. За даними проведених нами досліджень з 78 обстежених хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, у 13 хворих (16,7%) була виявлена жирова дистрофія (ЖД) печінки I ступеня, у 32 пацієнтів (41,0%) - II ступеня, у 24 обстежених (30,8%) - III ступеня та у 9 хворих (11,5%) - IV ступеня. При ЖД I ступеня в обстежених пацієнтів в ході сонографічного дослідження виявлялася помірна гепатомегалія, внаслідок чого косий верхній розмір лівої або правої частини печінки був збільшений на 6-10 мм; було характерно помірне рівномірне підвищення лунощільності печінкової паренхіми при відсутності змін звукопровідності та звичайна візуалізація органів навколо печінки, практична відсутність змін візуалізації судинного малюнка в печінці та внутрішньопечінкового відділу нижньої полої та ворітної вен і жовчних протоків у воротах печінки. Сонографічні органи ЖД II ступеня характе-

ризувалися збільшенням косого верхнього розміру лівої або правої частки печінки на 11-19 мм, дифузним рівномірним підвищенням лунощільності печінкової паренхіми, помірним збільшенням дрібних сегментів судинного малюнка в печінці. При ЖД III ступеня за сонографічними даними мала місце виражена дифузна гепатомегалія, внаслідок чого відмічалось збільшення косого верхнього розміру усїєї печінки на 20-29 мм, дифузна однорідна гіперлунощільність паренхіми печінки у вигляді так званої "білої печінки", погіршення візуалізації та порушення ангіоархітектоніки печінкових вен, досить гарна візуалізація внутрішньопечінкового відділу нижньої полої та ворітної вен і жовчних протоків у воротах печінки, та в той же час була значно погіршена візуалізація капсули печінки та границі між нею та жировою тканиною навколо. Сонографічні ознаки ЖД IV ступеня в обстежених хворих на СП з'явилися у вигляді значної дифузної гепатомегалії із збільшенням косого верхнього розміру усїєї печінки на 30-40 мм, різко вираженою дифузною однорідною гіперлунощільністю паренхіми печінки (типова "біла печінка"), при відсутності змін звукопровідності та звичайної візуалізації органів навколо печінки, та в той же час відсутності візуалізації сегментів судинного малюнка в печінці, зниженої візуалізації внутрішньопечінкового відділу нижньої полої та ворітної вени і жовчних протоків у воротах печінки та повної відсутності візуалізації капсули печінки та границі між нею та жировою тканиною навколо. Сонографічні симптоми ХНХ характеризувалися потовщенням та ущільненням стінки ЖМ, яка виявлялася у всіх обстежених пацієнтів, наявністю подвійного контура стінки ЖМ та її неоднорідністю, збільшенням розмірів ЖМ натщесерце, наявністю концентрованої жовчі (біліарного сладжу) у його порожнині, деформацій спайками та перетинками порожнини ЖМ.

При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених (основної та зіставлення) до початку медичної реабілітації 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 білірубіну був підвищений в середньому в 2,8 рази ($P < 0,001$), активність АЛАТ - в 3,6 рази ($P < 0,001$), АсАТ - в 2,2 рази ($P < 0,01$), ГГТП - в 1,6 рази ($P < 0,05$), ЛФ - в 2,8 рази ($P < 0,001$), показник тимолової проби - в 1,7 рази ($P < 0,01$), вміст загального холестерину в сироватці крові - в 1,5 рази ($P < 0,05$). Рівень сироваткового альбуміну в обстежених хворих був знижений у середньому в 1,25 рази ($P < 0,05$).

При проведенні імунологічних досліджень у осіб, що страждають на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, було встановлено, що у більшості обстежених до початку медичної реабілітації мають місце порушення з боку показників клітинної ланки імунітету (табл.1).

Таблиця 1

Клітинні показники імунітету в обстежених хворих зі СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=36)	
CD3+, % 10 ⁹ /л	69,5±1,7	53,1±1,9**	54,3±1,8***	>0,1
	1,32±0,05	0,85±0,03**	0,87±0,04**	>0,1
CD4+, % 10 ⁹ /л	45,3±1,3	32,6±1,5**	33,1±1,6**	>0,05
	0,86±0,02	0,52±0,02**	0,54±0,03**	>0,1
CD8+, % 10 ⁹ /л	22,1±0,77	20,2±0,8	20,4±0,9	>0,1
	0,42±0,02	0,32±0,02*	0,33±0,01**	>0,1
CD4/CD8	2,02±0,06	1,63±0,03***	1,64±0,03***	>0,05
CD22+, % 10 ⁹ /л	21,6±0,9	20,9±0,8	21,0±0,9	>0,05
	0,41±0,02	0,34±0,01*	0,34±0,01	>0,1
РБТЛ %	65,5±2,2	52,5±2,0***	53,1±2,1***	>0,1

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

Вказані імунні порушення принципово характеризувались вірогідним зменшенням показника РБТЛ з ФГА, що свідчило про пригнічення функціонального стану Т-лімфоцитів, наявністю Т-лімфопенії різного ступеня вираженості та дисбалансу

субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у суттєвому зменшенні числа CD4+-клітин (Т хелперів/індукторів) на фоні помірного зниження числа Т супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцитів), в той час вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження, як це відображено у таблиці 1.

До початку медичної реабілітації хворих зі СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, кількість лімфоцитів з фенотипом CD3+ складала в абсолютному вирахованні у пацієнтів основної групи в середньому $(0,85 \pm 0,03) \cdot 10^9 / \text{л}$, що було менше значення норми $(1,32 \pm 0,03) \cdot 10^9 / \text{л}$ в середньому в 1,55 рази ($P < 0,01$), у осіб групи зіставлення - $(0,87 \pm 0,04) \cdot 10^9 / \text{л}$, тобто в 1,52 рази ($P < 0,001$). У відносному вирахованні в основній групі кількість CD3+- клітин знижувалася в середньому в 1,31 рази стосовно норми $(69,5 \pm 1,7)\%$ і складала $(53,1 \pm 1,9)\%$, в групі зіставлення - в середньому в 1,28 рази та дорівнювала $(54,3 \pm 1,8)\%$ ($P < 0,01$).

У обстежених хворих зі СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, до початку медичної реабілітації мав місце дисбаланс субпопуляційного складу Т лімфоцитів, переважно за рахунок зниження числа лімфоцитів з хелперною активністю (CD4+). При цьому число Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+ складало в основній групі - $(32,6 \pm 1,5)\%$, що було менш норми в середньому в 1,39 рази; в групі зіставлення цей показник складав $(33,1 \pm 1,6)\%$, що було нижче норми в середньому в 1,37 рази ($P < 0,01$). Абсолютна кількість Т-хелперів/індукторів до початку лікування складала в основній групі $(0,52 \pm 0,02) \cdot 10^9 / \text{л}$, в групі зіставлення - $(0,54 \pm 0,03) \cdot 10^9 / \text{л}$ при нормі $(0,85 \pm 0,03) \cdot 10^9 / \text{л}$; $P < 0,01$, що було менш нормальних значень в середньому в 1,65 та 1,62 рази відповідно. Число Т-супресорів/кілерів (Т-клітин з фенотипом CD8+) у хворих на СП, сполучений з ХНХ, складало в абсолютному вирахованні $(0,32 \pm 0,02) \cdot 10^9 / \text{л}$ в основній групі та групі зіставлення, що було нижче норми в середньому в 1,3 рази ($P < 0,05$); та у відносному вирахованні $(20,2 \pm 0,8)\%$ в основній групі, в групі зіставлення - $(20,4 \pm 0,9)\%$ при нормі $(22,1 \pm 0,9)\%$ ($P = 0,05$).

Внаслідок дисбалансу субпопуляцій Т хелперів/індукторів та Т супресорів/кілерів імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (Th/

Ts) у більшості обстежених зі СП, сполучених з ХНХ на тлі СПС, мав чітку тенденцію до зниження, складаючи ($1,63 \pm 0,03$) в основній групі, що було нижче норми в середньому в 1,26 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення імунорегуляторний індекс CD4/CD8 складав ($1,64 \pm 0,03$), що було менше норми в 1,25 рази ($P < 0,05$). Рівень В-лімфоцитів у обстежених хворих змінювався незначно. В цілому кількість клітин з фенотипом CD22+ була помірно знижена і становила в середньому в основній групі ($20,9 \pm 0,8$)% та в групі зіставлення ($21,0 \pm 0,9$)%.

При визначенні показників клітинного імунітету, окрім кількісної оцінки вмісту основних популяцій та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, була проаналізована також функціональна активність Т-клітин. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування був в основній групі в середньому в 1,25 рази нижче норми ($P < 0,01$) та складав ($52,5 \pm 2,0$)%, в групі зіставлення цей показник складав ($53,1 \pm 2,1$)%, що було менше норми в 1,23 рази ($P < 0,01$).

В ході проведення медичної реабілітації було встановлено, що в основній групі хворих, які отримували комбінацію фітозасобів інтеллану та АЕЗ, відмічалися чітко виражена позитивна динаміка з боку суб'єктивних та об'єктивних ознак загострення хронічної патології у ГБС, що характеризувалося ліквідацією тяжкості або тупого болю у правому підребер'ї, зменшення та потім ліквідації почуття загальної слабкості, нездужання, нормалізацією апетиту та покращення сну. Хворі відмічали, що вони ставали більш спокійними, покращувався їхній емоційний стан, зменшувалося почуття розтратованості та нетерплячості до оточуючого. При об'єктивному дослідженні відмічалася тенденція до нормалізації розмірів печінки, зменшення її щільності та чутливості печінкового краю при пальпації, ліквідувалися позитивні симптоми Кера та Ортнера, зникала субіктеричність склер. При проведенні повторного біохімічного обстеження з використанням уніфікавоних методів встановлена нормалізація загального рівня білірубіну у сироватці крові, зменшення в 1,5-1,8 рази його звязаної (прямої) фракції, ліквідації гіпертрансфераземії, нормалізації показника тимолової проби. В цілому позитивна клініко-біохімічна

динаміка у хворих основної групи відмічена на 4-6 днів раніше, ніж у групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйнятні засоби медичної реабілітації.

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

Таблиця 2

Клітинні показники імунітету в обстежених хворих зі СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, після завершення медичної реабілітації (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=36)	
CD3+, %	69,5±1,7	69,2±1,7	55,8±1,6*	<0,05
10 ⁹ /л	1,32±0,05	1,26±0,03	1,1±0,03**	<0,01
CD4+, %	45,3±1,3	44,9±1,4	36,5±1,2**	<0,05
10 ⁹ /л	0,86±0,02	0,80±0,03	0,66±0,02**	<0,05
CD8+, %	22,1±0,77	22,4±0,08	21,7±0,06	>0,1
10 ⁹ /л	0,42±0,02	0,41±0,02	0,39±0,01	<0,05
CD4/CD8	2,05±0,06	1,95±0,03	1,69±0,02**	<0,05
CD22+, %	21,6±0,9	21,5±0,9	21,5±0,8	>0,1
10 ⁹ /л	0,41±0,02	0,39±0,02	0,37±0,01	>0,1
РБТЛ %	65,5±2,2	63,8±1,7	53,1±2,2*	<0,01

Згідно цієї таблиці, в основній групі хворих зі СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, після завершення курсу медичної реабілітації концентрація CD3+-клітин у відносному вирахованні складала (69,2±1,7)%, у абсолютному - (1,26±0,03)·10⁹/л, що вірогідно від норми не відрізнялося (табл. 2). У хворих групи зіставлення на момент завершення медичної реабілітації загальний рівень Т лімфоцитів складав у абсолютному вирахованні (1,1±0,03)·10⁹/л, що було менше норми в 1,2 рази (P<0,05); у відносному вирахованні кількість лімфоцитів з фенотипом CD3+ дорівнювало (55,8±1,6)·10⁹/л, що було мен-

ше норми в середньому в 1,25 рази ($P < 0,05$). Вміст CD4+лімфоцитів на момент завершення медичної реабілітації хворих групи зіставлення складав в середньому $(0,66 \pm 0,02) \cdot 10^9 / \text{л}$ в абсолютному та $(36,5 \pm 1,2)\%$ - у відносному вирахованні, що було нижче норми в 1,24 та 1,3 рази відповідно ($P < 0,05$). Число клітин з фенотипом CD8+ у хворих основної групи після завершення курсу медичної реабілітації складало $(0,41 \pm 0,02) \cdot 10^9 / \text{л}$ (при відповідному показнику у групі зіставлення $(0,39 \pm 0,01) \cdot 10^9 / \text{л}$) в абсолютному та $(22,4 \pm 0,08)\%$ (у групі зіставлення - $21,7 \pm 0,06\%$) - у відносному вирахованні. Отже, спостерігається виражена більш позитивна динаміка в плані ліквідації дисбаланса субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у хворих основної групи, які приймали комбінацію інтеллана та АЕЗ у комплексі медичної реабілітації СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС. Наглядно це виражається у зростанні імунорегуляторного індексу CD4/CD8: в основній групі хворих зі СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, він складав $1,95 \pm 0,03$, тоді як у групі зіставлення цей індекс дорівнював $1,69 \pm 0,02$, що було нижче норми в 1,21 рази ($P < 0,05$).

Показник РБТЛ після завершення медичної реабілітації в основній групі становив в середньому $(63,8 \pm 1,7)\%$, тобто був вище початкового значення у середньому в 1,5 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення кратність зростання показника РБТЛ протягом лікування склала лише 1,2 рази; його збільшення досягло лише $(45,7 \pm 2,2)\%$, що було в середньому в 1,43 рази нижче норми та в 1,34 рази менше показника РБТЛ у хворих основної групи ($P < 0,05$).

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

За даними диспансерного нагляду після завершення курсу медичної реабілітації тривалість збереження повноцінної клініко-біохімічної ремісії у 32 хворих основної групи $(76,2\%)$ складала поряд 12 місяців (тривалість диспансерного на-

гляду) та у 10 осіб (23,8 %) - від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була вірогідно менше і становила у 19 пацієнтів (52,8%) від 3 до 6 місяців, у 9 хворих (25,0%) - від 7 до 11 місяців і лише у 8 обстежених (22,2%) - 12 місяців та більше. Таким чином, повноцінна клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, основної групи, які отримували при проведенні медичної реабілітації комбінацію інтеллана та АЕЗ, відмічалася в 3,5 частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення.

Таким чином, включення комбінації інтеллана та АЕЗ до комплексу медичної реабілітації хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, сприяє істотному покращенню імунологічних показників, зокрема, ліквідації Т-лімфопенії та дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т клітин, що у клінічному плані проявляється більш скорішим зникненням клінічної симптоматики загострення СП, сполученого з ХНХ на тлі СПС, досягненням стійкої ремісії захворювання та нормалізацією загального стану пацієнтів.

Висновки

1. Хворі на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, до початку медичної реабілітації скаржилися на тяжкість у правому підбер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті, а також на загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, зниження працездатності. При об'єктивному дослідженні виявлялася наявність позитивних симптомів Кера, Мерфі, помірне збільшення розмірів печінки (у межах 2-5 см), чутливість печінкового краю при пальпації, субіктеричність 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 3,6 рази, АсАТ - в 2,2 рази, ЛФ - в 1,8 рази, ГГТП - в 1,6 рази, показник тимолової проби - в 1,7 рази, вміст загального холе-

стерину в сироватці крові - в 1,5 рази, рівень сироваткового альбуміну у хворих був знижений у середньому в 1,25 рази.

3. При імунологічному обстеженні хворих зі СП, сполученим з ХНХ на тлі СПС, до початку медичної реабілітації відмічались порушення з боку показників клітинного імунітету, які характеризувались наявністю Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зниженням імунорегуляторного індексу, зменшенням показника РБТЛ. Так, кількість CD3+лімфоцитів в абсолютному вирахованні у хворих основної групи було менше норми в 1,55 рази, у осіб групи зіставлення в 1,52 рази, у відносному вирахованні відповідно в 1,31 та 1,28 рази; число CD4+клітин в основній групі було менш норми в 1,39 рази; в групі зіставлення - в 1,37 рази ($P < 0,01$), абсолютна кількість CD4+лімфоцитів була менш нормальних значень в середньому в 1,65 та 1,62 рази відповідно; число CD8+лімфоцитів в абсолютному вирахованні в основній групі та групі зіставлення було нижче норми в середньому в 1,3 рази; імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був знижений відносно норми в 1,26 рази в основній групі та в 1,25 рази у групі зіставлення; показник РБТЛ був в середньому в 1,25 рази нижче норми в основній групі та в 1,23 рази у групі зіставлення.

4. Застосування у комплексі медичної реабілітації комбінації сучасних фітозасобів інтеллана та АЕЗ обумовило позитивну динаміку клінічних показників у хворих основної групи, сприяло прискоренню досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС, а також нормалізації вивчених показників клітинної ланки імунітету

5. При проведенні курсу медичної реабілітації із застосуванні лише загальноприйнятих препаратів хворих зі СП, сполученим з ХНХ на тлі СПС, була відмічена деяка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак в цілому не відбулося відновлення імунологічного гомеостазу: абсолютна кількість CD3+клітин у крові хворих залишалася у 1,2 рази менш норми; CD4+лімфоцитів - в 1,3 рази, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був менш норми у 1,21 рази, показник РБТЛ залишався вірогідно менш норми у 1,23 рази нижче. Отже, отримані дані свідчать про

збереження у обстежених осіб зі СП, сполученим з ХНХ на тлі СПС, ознак вторинного імунодефіцитного стану.

6. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання у комплексі медичної реабілітації хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, комбінації фітозасобів інтеллану та АЕЗ. Перспективою подальшого дослідження можна вважати вивчення впливу комбінації інтеллану та АЕЗ на показники цитокінового профіля крові хворих з даною коморбідною патологією.

Література

1. Артишок посевной (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, И.В. Белоусова, В.С. Гришина // *Фітотерапія. Часопис.* - 2006. - № 4. - С. 3-11.

2. Бабак О.Я. Артишока екстракт-Здоровье (фармакологические свойства и клиническое применение) / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко. - Харьков; Луганск: изд-во Элтон, 2006. - 102 с.

3. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии / С.С. Бацков. - СПб.: ВМедА, 1998. - 167 с.

4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. - Киев, Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.

5. Дранник Г.Н. Синдром повышенной утомляемости в клинической практике: клинико-эпидемиологические и иммунологические исследования / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // *Проблеми екологіч. та медич. генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.* - Київ; Луганськ; Харків, 2002. - Вип. 3 (45). - С. 124-126.

6. Дранник Г.Н. Синдром повышенной утомляемости в клинической практике: клинико-эпидемиологические и иммунологические исследования / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.* - Київ, Луганськ, 2002. - Вип. 6 (45). - С. 71-80.

7. Ефективність фітотерапії вторинних імунодефіцитних станів / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадін, К.В. Гарник // Фітотерапія. Часопис. - 2007. - № 4. - С. 6-11.

8. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.

9. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения. / В.Ф.Ильин. - СПб.: Невский проспект; Вектор, 2007. - 128 с.

10. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С. 76-78.

11. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А.Крылов // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С.56-58.

12. Інтеллан: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена 22.01.07 р. Наказом МОЗ України № 18.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. Пересадін М.О. Ефективність комбінованого фітозасобу інтеллану в лікуванні хворих з синдромом психо-емоційного вигорання / М.О. Пересадін, В.М. Фролов, М.О. Березовська // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю ["Нейроінфекції у практиці клініциста: проблеми діагностики та лікування"], (Харків, 31 березня - 1 квітня 2011 р.). - С. 197-199.

17. 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.

18. 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.

19. Трофименко О.М. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на стеатоз печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом / О.М. Трофименко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2010. - Т. 5, № 2. - С. 32-34.

20. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / под. ред. Л.Л. Громышевой. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

21. Філіппов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006 - 2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скирда // Сучасні медичні технології. - 2010. - № 2 (6). - С. 56-59.

22. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71 - 72.

23. Фролов В.М. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Імунологія 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, 1998. - Вип. 2 (20). - С.182-186.

25. Фролов В.М. Синдром повышенной утомляемости - патогенетические и клинические аспекты / В.М. Фролов, Г.М. Дранник // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ, Луганськ, 2001. - Вип. 6 (38). - С. 195-199.

26. Фролов В.М. Синдром підвищеної стомлюваності в практичній медицині / В.М. Фролов, Г.М. Дранник // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ, Луганськ, 2003. - Вип. 1 (47). - С. 74-82.

27. Фролов В.М. Клінічна імунологія синдрому підвищеної стомлюваності у мешканців регіону Донбасу: показники клітинної ланки імунітету / В.М. Фролов, Г.М. Дранник // Український медичний альманах. - 2003. - Т. 6, № 3. - С. 169-172.

28. Фролов В.М. Оцінка ефективності фітотерапії вторинних імунodefіцитних станів / В.М. Фролов, Г.М. Дранник // Український медичний альманах. - 2003. - Т. 6, № 4. - С. 164-167.

29. Capabary N.D. Diagnosis and interpretation of hepatic steatosis / Capabary N.D. // Ann. Int. Med. - 2003. - Vol. 15. - P. 246-258.

30. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshtein // Acta Medico. - 2006. - № 5. - P. 70-73.

31. Khare C.P. Indian medicinal plants / C.P. Khare. - New York: Springer-Science, 2007. - 836 p.

32. The aurvedic pharmacopoeia of India. - Government of India. Ministry of health and family welfare department. - Dely, 2007. - 862 p.

33. Wiart C. Medicinal plants of Asia and Pacific / C. Wiart. - Lodnon; New York, Taylor&Francis Group, 2006. - 295 p.

Резюме

Трофименко О.М. Вплив комбінації фітозасобів інтеллану та артишоку екстракту-Здоров'я на показники клітинної ланки імунітету при медичній реабілітації хворих зі стеатозом печінки, сполученим з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомленості.

Вивчено вплив комбінації фітозасобів інтеллану та артишоку екстракту-Здоров'я на показники клітинного імунітету при медичній реабілітації хворих зі стеатозом печінки (СП), сполученим з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) та синдромом підвищеної стомленості (СПС). Встановлено, що застосування комбінації інтеллану та артишоку екстракту-Здоров'я в патогенетичному плані сприяє нор-

малізації показників клітинної ланки імунітету, а в клінічному - досягненням стійкої клінічної ремісії СП, сполученого з ХНХ на тлі СПС.

Ключові слова: стеатоз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, синдром підвищеної стомленості, клітинний імунітет, інтеллан, артишоку екстракт-Здоров'я, медична реабілітація.

Резюме

Трофименко А.Н. *Влияние комбинации фитопрепаратов интеллана и артишока экстракта-Здоровье на показатели клеточного звена иммунитета при медицинской реабилитации больных стеатозом печени, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне синдрома повышенной утомляемости.*

Изучено влияние фитопрепаратов интеллана и артишока экстракта-Здоровье на показатели клеточного иммунитета у больных стеатозом печени (СП), сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне синдрома повышенной утомляемости (СПУ). Установлено, что применение интеллана и артишока экстракта-Здоровье в патогенетическом плане способствует нормализации показателей клеточного звена иммунитета, а в клиническом - достижению стойкой клинической ремиссии СП, сочетанным с ХНХ на фоне СПУ.

Ключевые слова: стеатоз печени, хронический некалькульозный холецистит, синдром повышенной утомляемости, клеточный иммунитет, интеллан, артишока экстракт-Здоровье, медицинская реабилитация.

Summary

Trofimenko O.M. *Influence of combination of phytopreparation intellan and artichoke extract-Zdorovje at cellular immunity at medical rehabilitation of the patients with hepatic steatosis, combined with chronic uncalculosis cholecystitis on background of increased facibility syndrome.*

The influence of combination of phytopreparation intellan and artichoke extract-Zdorovje at cellular immunity at medical rehabilitation of the patients with hepatic steatosis (HS), combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) on background of increased facibility syndrome (IFS) was studied. It was set that and intellan and artichoke extract-Zdorovje in pathogenic plan was provided to normalization of cellular immunity and in clinical plan - developing convalescence of the patients with HS, combined with CUC on background of IFS.

Key words: hepatic steatosis, chronic uncalculosis cholecystitis, increased facibility syndrome, cellular immunity, intellan, artichoke extract-Zdorovje, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А.Соцька
д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова