

Резюме

Торба О.В. Показники фагоцитарної активності моноцитів периферичної крові хворих з наявністю гострого абдомінального ішемічного синдрому.

Вивчений стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) у хворих з наявністю гострого абдомінального ішемічного синдрому (АІС). Встановлено, що до початку лікування у хворих з наявністю гострого АІС, мають місце порушення імунного гомеостазу, зокрема пригнічення функціональної активності МФС, що характеризується зниженням показників фагоцитарної активності моноцитів. Проведення загальноприйнятої терапії у хворих з гострим АІС має певний позитивний вплив на функціональну активність МФС, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників, тому фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми.

Ключові слова: абдомінальний ішемічний синдром, макрофагальна фагоцитуюча система, лікування.

Резюме

Торба А.В. Показатели фагоцитарной активности моноцитов периферической крови больных с наличием острого абдоминального ишемического синдрома.

Изучено состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС) у больных с наличием острого абдоминального ишемического синдрома (АИС). Установлено, что до начала лечения у больных с наличием острого АИС выявлено нарушение иммунного гомеостаза, в частности угнетение функциональной активности МФС, что характеризовалось снижением показателей фагоцитарной активности моноцитов. Проведение общепринятой терапии у больных острым АИС имело позитивное влияние на функциональную активность МФС, но не обеспечивало полной нормализации изученных показателей, поэтому фагоцитарные индексы оставались достоверно ниже соответствующих показателей нормы.

Ключевые слова: абдоминальный ишемический синдром, макрофагальная фагоцитирующая система, лечение.

Summary

Torba A.V. Phagocytic activity of monocytes of peripheral blood at the patients with acute abdominal ischemic syndrome.

Macrophagal phagocytic system (MPS) indexes at the patients with acute abdominal ischemic syndrome (AIS) was investigated. It is set that to beginning of treatment of the patients with AIS was educed violation of immune homoeostasis, in particular oppression of functional activity of MPS, which is characterized by the decline phagocytic activity of monocytes. Realization of the generally accepted therapy at the patients with AIS have positive influence on functional activity of MPS, but does not provide complete normalization of phagocytic indexes, that is why phagocytic indexes remained for certain below corresponding indexes of norm.

Key words: abdominal ischemic syndrome, macrophagal phagocytic system, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф.Р.В. Бондарев

**ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ
У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ СИНДРОМУ ХРОНІЧНО
ВТОМИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ
АНТИГОМОТОКСИЧНОЇ ТЕРАПІЇ**

В.І. Торопчин

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Сучасні дані медичної статистики свідчать про зростання частоти обмінних уражень печінки, а саме стеатозу печінки (СП), та виникнення при його прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [1-4]. НАСГ дуже часто поєднується, або виникає на тлі гіперліпідемії, ожиріння та цукрового діабету 2-типу (ЦД), які тісно поєднані єдиними ланками патогенезу, що зумовлені порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів [1, 21]. Клінічний досвід показує, що перебіг хронічної патології ГБС часто супроводжується розвитком межевих психопатологічних станів, зокрема синдромом хронічної втоми (СХВ) [5, 21, 22]. Встановлено, що наявність СХВ несприятливо впливає на стан печінкової паренхіми та може сприяти прогресуванню її хронічної патології; у свою чергу, тривалий перебіг хронічної патології печінки призводить до прогресування СХВ [14, 17, 18]. Згідно з останніми дослідженнями для розвитку СП та виникненню НАСГ необхідні ендогенні фактори, що викликають оксидантний стрес та сприяють підвищенню продукції прозапальних цитокінів (ЦК) [21], таких як ФНП α , ІЛ-2, ІЛ-6 та інші [3, 7].

Лікування та медична реабілітація НАСГ є достатньо складною проблемою сучасної гастроентерології та гепатології [2]. Це пов'язане з необхідністю призначення патогенетично обґрунтованих засобів при лікуванні НАСГ, та при цьому однак, уникати поліпрагмазії [12]. Відомо, що печінка є основним органом метаболізму ліків синтетичного походження, які потрапляють до організму хворого [22]. В той же час при три-

валому призначенні хворим на НАСГ або на стеатоз печінки синтетичних гепатопротекторів можлива активація процесів ліпопероксидації та розвиток аутоімунного компонента, що в клінічному плані викликає загрозу формування токсико-алергічного медикаментозного гепатиту [4]. Виходячи з цього, за останні роки значна кількість дослідників та практичних лікарів при розробці раціональних підходів терапії хронічних хвороб печінки, зокрема НАСГ, надає перевагу застосуванню препаратів природного походження, які не викликають небажаних побічних ефектів, в тому числі токсичних та токсико-алергічних реакцій [1-3]. В цьому плані одним з найбільш перспективних напрямлень у лікуванні хронічної патології печінки слід вважати антигомотоксичну терапію, яка може успішно комбінуватися з загальноприйнятими препаратами гепатопротекторної дії та взагалі діючими стандартами лікування [12].

При розробці раціональної програми медичної реабілітації (МР) хворих на НАСГ нашу увагу привернула можливість застосування комбінації метаболічно активних АГТП, а саме Галіум-хеель та Берберіс гоммакорд. Оскільки основні механізми фармакологічної дії даних препаратів пов'язані з нормалізацією метаболічних процесів [8, 9] ми вважали важливим проаналізувати вплив комбінації АГТП Галіум-хеель та Берберіс гоммакорд на показники цитокінового профілю крові (ЦПК) хворих з даною коморбідною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася у відповідності до основного плану комплексної науково-дослідницьких робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Хронічні невірусні захворювання печінки (стеатоз, неалкогольний стеатогепатит), поєднані з синдромом хронічної втоми: патогенез, клініка, лікування, медична реабілітація" (№ держреєстрації 0110U009463).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації АГТП Галіум-хеель та Берберіс гоммакорд на показники ЦПК хворих з НАСГ на тлі СХВ.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням було 84 хворих діагнозом НАСГ, сполучений з СХВ віком від 23 до 50 років, з них було 40 чоловіка

(41%), 46 жінок (59%). Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи - основну (44 особи) та групу зіставлення (40 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу НАСГ та стадією СХВ. Всі обстежені хворі постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [10].

Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [15]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою методу ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога, або мали досвід введення наркотичних речовин. Наявність СХВ було діагностовано на підставі стандартних критеріїв [17].

Всі обстежені хворі на НАСГ, сполучений з СХВ, отримували загальноприйняті засоби медичної реабілітації у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.) [11]. При цьому проводилася сучасна дієтотерапія НАСГ [1]. Пацієнти основної групи в комплексі МР додатково отримували комбінацію АГТП Галіум-Хеель внутрішньом'язово по 20-25 крапель 3 рази на день за 15 хвилин до прийому їжі протягом 3-4 тижнів поспіль та Берберіс-Гоммакорд сублінгвально по 10-15 крапель 3 рази на день за 15 хвилин до прийому їжі також протягом 4 - 5 тижнів поспіль.

Галіум-Хеель - 100 мл крапель містять: Galium aparine Д3, Galium mollugo Д3 по 4мл, Sedum acre Д3, Sempervivum tectorum Д4, Clematis recta Д4, Thuja occidentalis Д3, Caltha

palustris Д3, Ononis spinosa Д4, Juniperus communis Д4, Hedera helix Д4, Betula alba Д2, Saponaria officinalis Д4, Echinacea angustifolia Д5, Calcium fluoratum Д8, Phosphorus Д8, Aurum metallicum Д10, Argentum metallicum Д8, Apis mellifica Д12, Acidum nitricum Д6, Pyrogenium-Nosode Д6 по 5 мл, Urtica urens Д3 [8]. Галіум-Хеель є антигомотоксичним препаратом з дезінтоксикаційною, антиексудативною, імунокоригуючою, протизапальною дією [6]. Це біологічний лікарський засіб, до складу якого входять речовини рослинного, мінерального та тваринного походження. Дія препарату базується на активації захисних сил організму і нормалізації його функцій. Галіум-Хеель є базовим дренажним препаратом, який надає лімфодренажну дію, усуває набряк міжклітинного простору і активує виведення з нього токсинів. Завдяки цьому він відновлює умови для нормалізації метаболізму клітин і чутливості їх до стимул-реакцій нейро-імунно-ендокринної системи, одночасно препарат підвищує біодоступність тканин для дії будь-яких інших препаратів, що дозволяє підвищити ефективність терапії та скоротити терміни лікування [8, 23].

Берберис-гоммакорд - 100 мл крапель містять: Berberis Д2, Berberis Д10, Berberis Д30, Berberis Д200 по 0,4 мл; Colocynthis Д2, Colocynthis Д10, Colocynthis Д30, Colocynthis Д200, Veratrum Д3, Veratrum Д10, Veratrum Д30, Veratrum Д200 по 0,3 мл [8]. Берберис-гоммакорд є антигомотоксичним препаратом, що відновлює дезінтоксикаційну функцію печінки, має гепатопротекторну, мембраностабілізуючу, жовчогінну, регенеруючу, метаболічну, антиоксидантну дію, що базуються на активації захисних сил організму і нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального та тваринного походження, які входять до складу препарату [23].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [15], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз - АЛАТ і АсАТ; вмісту холестерину, β-ліпопротеїдів та альбуміну у сироватці крові, активності екс-

реторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутаміл-траспептидази (ГТП); показника тимолової проби.

Для реалізації мети дослідження, крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали концентрацію цитокінів (ЦК) [7] у сироватці крові, що проводилося за допомогою ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуоферментному аналізаторі PR 2100 на базі імунологічної лабораторії Луганського обласного центру по боротьбі та профілактиці СНІД. Концентрацію прозапальних (ІЛ-1β, ІЛ-2, ФНП α) та протизапальних ЦК (ІЛ-4 та ІЛ-10) у крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ "Протеиновый контур" (ProCon) (РФ - СПб) [23].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [20].

Отримані результати та їхнє обговорення

На момент початку МР у більшості обстежених нами хворих на НАСГ на тлі СХВ відмічалася скаржилися на астеничною або астено-невротичною симптоматикою, такою як загальна слабкість, нездужання, швидка стомлюваність при виконанні своїх звичних професійних і побутових обов'язків, зниження фізичної і розумової працездатності, порушення сну у вигляді поверхневого сну з частими просинаннями ніччю і утрудненим засипанням з вечора, або, навпаки, раннім просинанням серед ночі, зменшення апетиту, підвищена дратівливість і емоційна лабільність, нестійкість настрою, загальне зниження емоційного тону. Пацієнти нерідко також пред'являли скарги на дифузний головний біль тупого, ниючого характеру, запаморочення, зниження об'єму пам'яті, погіршення запам'ятовування поточних подій. При об'єктивному обстеженні хворих звертала увагу значне вираження вегетативних розладів, що характеризувалося функціональними порушеннями з боку

серцево-судинної системи (нестійкість артеріального тиску з його значними комбінаціями у вигляді тимчасового підвищення або, навпаки, зниження, по типу вегето-судинної дистонії, синусної аритмії, періодично виникаючих болів у області серця), наявності стійкого червоного або змішаного дермографізму, "мармуровості" кистей і передпліч, похолодання кінцівок, акроціанозу, ціанозу губ і т.д. У соматичному плані у хворих на СХВ нерідко реєструвався субфебрилітет, особливо ввечері, а також збільшення і чутливість або навіть помірна болючість задньошийних лімфатичних вузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова), що в патогенетичному плані було наслідком персистенції в них вірусних агентів, зокрема герпесвірусів. В цілому відповідно до даних клінічного обстеження у хворих реєструвався астено-невротичний, рідше астено-депресивний, та в окремих випадках - астено-фобічний, астено-іпохондричний або астено-обсесивний симптомокомплекс на фоні вираженої вегетативної дисфункції, що відповідає даним літератури [5, 22].

При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірна болючість задньошийних лімфовузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова). Крім того, хворі скаржилися на наявність тяжкості в правому підбер'ї, нерідко також гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні відмічалось збільшення розмірів печінки, яка виступала на 3-4 см з-під краю реберної дуги, її ущільнення, чутливість печінкового краю при пальпації. У частини хворих відмічалось також субіктеричність або незначна жовтяничність склер, у решти відмічено наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича). За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірності ехогенності паренхіми, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки, тобто зміни, які були характерні для стеатогепатиту. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, в більшості випадків мало місце встановлено вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у сироватці крові, переважно за рахунок фракції прямого білірубину, підвищення активності сироваткових амінотрансфераз - АЛАТ та АсАТ, показника тимолової проби.

У результаті проведених імунологічних досліджень у хворих з НАСГ на тлі СХВ до початку МР було встановлені вірогідні порушення з боку показників ЦПК, що були однотипові в обох групах обстежених, які знаходилися під наглядом - основній та зіставлення (табл. 1).

Так, рівень прозапальних ЦК - ІЛ-1 β , ІЛ-2 та ФНП α був підвищений відносно норми: в основній групі концентрація ІЛ-1 β була більш норми в середньому в 2,46 рази ($P < 0,001$), складаючи при цьому $(46,3 \pm 1,8)$ пг/мл ($P < 0,001$), 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 сироватці крові хворих основної групи був вище норми в 1,83 рази ($P < 0,001$) та досягав значення $(72,4 \pm 2,6)$ пг/мл, та у осіб групи зіставлення - в 1,81 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи $(71,8 \pm 2,1)$ пг/мл (табл. 1).

Таблиця 1

ЦПК хворих з НАСГ на тлі СХВ до початку курсу МР (M \pm m)

| Показники | Норма | Групи обстежених | | P |
|----------------------|-----------------|-------------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=44) | зіставлення (n=40) | |
| 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** | >0,05 |
| 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 та 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.

Концентрація ІЛ-6 у основній групі була збільшена у 1,74 рази відносно норми ($P < 0,001$) та складала $(39,5 \pm 1,9)$ пг/мл; у групі зіставлення - у 1,7 рази ($P < 0,01$) та дорівнювала $(38,7 \pm 2,0)$ пг/мл. Вміст ІЛ-2 у крові пацієнтів основної групи до початку МР 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 лікування перевищувала значення норми даного показника у середньому в 2,05 рази ($P < 0,001$) та складала при цьо-

му ($42,7 \pm 2,0$) пг/мл. До початку МР у хворих основної групи концентрація ІЛ-4 була збільшена у середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$) 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 ($P < 0,05$) в 1,47 рази у групі зіставлення ($P < 0,05$).

До початку проведення МР коефіцієнти які відображають співвідношення у крові ЦК з прозапальною та протизапальною активністю, були вірогідно 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 ($P < 0,01$), коефіцієнта ІЛ-2/ІЛ-4 - в 1,73 рази в основній групі ($P < 0,01$) та в 1,66 рази - в групі зіставлення ($P < 0,01$).

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення МР було встановлено, що в основній групі мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників ЦПК, що характеризувалася суттєвим зниженням концентрації у сироватці крові прозапальних ЦК на фоні помірного зменшення також 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 НАСГ на тлі СХВ,
після завершення курсу МР (М \pm m)**

| Показники | Норма | Групи обстежених | | P |
|----------------------|-----------------|------------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=44) | зіставлення (n=40) | |
| 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, концентрація ІЛ-1 β у крові осіб основної групи на момент завершення МР знизилася у порівнянні з вихідним значенням даного показника у 2,4 рази та дорівнювала в середньому ($19,3 \pm 1,5$) пг/мл, вміст ФНП α зменшився в ході МР 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 зменшилася в 1,2 рази та складала ($48,3 \pm 1,4$) пг/мл, вміст ІЛ-6 - в 1,67 рази стосовно вихідного значення та дорівнював ($23,6 \pm 1,7$), рівень ІЛ-10 - в 1,4 рази та складав ($18,3 \pm 1,2$) 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 хворих. Таким чином, після завершення МР в основній групі хворих відмічається практично повна нормалізація проаналізованих показників ЦПК.

В той же час групі зіставлення мала місце лише незначна тенденція до відновлення показників ЦПК, ніж у осіб основної групи. Тому після завершення терапії хворих цієї групи показники ЦПК суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, вміст ІЛ-1 β у пацієнтів групи зіставлення в ході лікування знизився в середньому в 1,27 рази відносно вихідного значення та досяг значення ($36,1 \pm 1,7$) пг/мл, але при цьому залишався у 1,92 рази вище норми ($P < 0,001$) та в 1,87 рази більше відповідного показника у основній групі хворих на РБ ($P < 0,01$); концентрація ФНП α у крові хворих 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 ($P < 0,05$) та в 1,29 рази більше відповідного показника у основній групі ($P < 0,05$); рівень ІЛ-2 у крові пацієнтів групи зіставлення 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 ($P < 0,01$) та в 1,63 рази більше відповідного показника у хворих основної групи осіб ($P < 0,01$). Концентрація ІЛ-4 залишалася у крові хворих групи зіставлення вище нормальних значень у 1,16 рази ($P < 0,05$) та була більше відповід-

ного показника у пацієнтів основної групи в 1,13 рази ($P=0,05$), знижуючись в ході терапії лише в 1,07 рази. Рівень IL-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 концентрації IL-6 у крові хворих основній групі; вміст IL-10 в крові осіб групи зіставлення знизився в ході терапії лише в 1,07 рази ($P<0,05$), складаючи ($23,6 \pm 1,1$) пг/мл, та при цьому залишався в 1,37 рази вище норми ($P<0,05$) та в 1,29 більше відповідного показника у основній групі ($P=0,05$). Коефіцієнт IL-1 β /IL-10 у хворих групи зіставлення на момент завершення МР був в 1,4 рази більше норми ($P<0,01$), знизившись в ході терапії в 1,2 рази, індекс ФНП α /IL-10 понизився в ході терапії 1,26 рази ($1,53 \pm 0,03$), але при цьому залишався в 1,4 рази більше норми ($P<0,05$), коефіцієнт IL-2/IL-4 зменшився в ході терапії 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 хворих групи зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, нормалізації вивчених показників ЦПК не відбувалося.

За даними диспансерного нагляду після завершення курсу МР тривалість збереження повноцінної клініко-біохімічної ремісії у 34 хворих першої підгрупи (77,3 %) складала поряд 12 місяців (тривалість диспансерного нагляду) та у 10 осіб (22,7 %) - від 6 до 11 місяців. В другій підгрупі тривалість ремісії в більшості випадків була вірогідно менше і становила у 21 пацієнтів (52,5%) від 3 до 6 місяців, у 10 хворих (25,0%) - від 7 до 11 місяців і лише у 9 обстежених (22,5%) - 12 місяців та більше. Таким чином, повноцінна клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, першої підгрупи, які отримували при проведенні медичної реабілітації бонджигар, відмічалася в 3,44 частіше, ніж у пацієнтів другої підгрупи.

Отже, отримані дані свідчать, що застосування комбінації препарату ЕФЛ енерліву та метаболічно активного засобу природнього походження нуклексу у комплексі лікування хворих з НАСГ на тлі СХВ патогенетично обґрунтоване, клінічно доцільне та перспективне.

Висновки

1. Більшість обстежених хворих на НАСГ на тлі СХВ до початку лікування скаржилися на наявність постійного відчуття стомлюваності, загальної слабкості, нездужання, підвищеної дратівливості, емоційної лабільності, зниження апетиту, тупого дифузного болю в м'язах і в суглобах, періодично виникаючий субфебрилітет, переважно ввечері, в низці випадків - на наявність тяжкості в правому підребер'ї, також гіркоту у роті. При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірна болісність задньошийних лімфовузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова). При об'єктивному обстеженні відмічалася збільшення розмірів печінки, яка виступала на 3-4 см з-під краю реберної дуги, її ущільнення, чутливість печінкового краю при пальпації. У 59 хворих (67,0%) відмічалася також субіктеричність або незначна жовтяничність склер, у решти відмічено наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича).

2. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність наявність збільшення розмірів печінки, нерівномірність її контурів, підвищення або нерівномірність ехогенності паренхіми з наявністю дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки; у частини хворих - розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків.

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

4. До початку курсу МР у хворих на НАСГ на тлі СХВ відмічалася підвищення рівня прозапальних ЦК на тлі незначного збільшення концентрації протизапальних ЦК.

5. Включення до комплексу МР хворих з НАСГ на тлі СХВ комбінації АГТП Галіум-Хеель та Берберіс-гаммакорд сприяє

прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії хронічного ураження печінки та водночас нормалізації показників ЦПК.

6. У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйнятну терапію, у частини випадків - в 11 осіб (27,5 %) на момент завершення лікування зберігалися ознаки неповної ремісії хронічної патології печінки, що характеризувалася збереженням вірогідно виражених зсувів з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. В цієї групі була також менш виражена позитивна динаміка з боку вивчених показників ЦПК, внаслідок чого на момент завершення курсу МР вказані показники залишалися відємними від норми.

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

8. Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення механізмів фармакологічної дії комбінації АГТП Галіум-Хеель та Берберіс-гаммакорд при МР хворих з НАСГ на тлі СХВ, зокрема можливий вплив даної комбінації препаратів на імунітетні показники, а саме на стан клітинної ланки імунітету.

Література

1. Анохіна Г.А. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту / Г.А.Анохіна, В.В.Харченко, С.В.Бойко // *Здоров'я України*. - 2009. - № 6/1. - С. 55-56.
2. Бабак О.Я. Причини и метаболіческие последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // *Сучасна гастроентерологія*. - 2010. - № 4 (54). - С. 8-16.
3. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // *Фарматека*. - 2003. - №10. - С. 31-39.
4. Босецкий Н.Н. Хронические диффузные невирусные заболевания печени / Н.Н. Босецкий // *Врач*. - 2008. - № 1. - С. 7-13.
5. Волошин О.І. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.І. Волошин, О.В. Пішак, В.Л. Васюк // *Фітотерапія*. - 2005. - № 1. - С. 3 - 10.

6. Комплексные антигемотоксические препараты. - [2-е изд.]. - Киев: Каскад-Медикал, 2004. - С. 129-136.

7. Кузнецова Л.В. Клінічна та лабораторна імунологія / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, В.М. Фролов. - Київ: Поліграф плюс, 2012. - 922 с.

8. Москаленко В.Ф. Антигемотоксическая терапия заболеваний внутренних органов. / В.Ф. Москаленко, Б.К. Шамургия. - Киев: Книга-плюс, 2006. - С. 342-360.

9. Никула Т.Д. Застосування комплексних антигемотоксичних препаратів при захворюваннях гепатобілярної системи / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко, О.В. Быкова // *Биологическая терапия*. - 2003. - № 1. - С. 30-33.

10. 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. - С. 33 - 35.

11. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Сост.: Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.] - Київ, 1999. - 56 с.

12. 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.

13. 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>.

14. Тихонова С.О. Синдром хронічної втоми: огляд проблеми та перспективні напрямки лікування / С.О. Тихонова, Г.І. Квітчатта, О.О. Гайдукова // *Вісник фармації*. - 2007. - № 2. - С. 75-78.

15. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / Под. ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

16. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // *Гастроентерологія: міжвід. зб.* - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

17. Фролов В.М. Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и

хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Бариллак // *Архів психіатрії*. - 1998. - № 1 (16). - С. 46 - 62.

18. 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.

19. Фролов В.М. Синдром хронічної втоми: загадка та реалії / В.М. Фролов, Н.О. Удовика // *Мистецтво лікування*. - 2008. - № 7 (53). - С. 80-85.

20. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - [2-е изд., доп.]. - СПб.: ВМедА, 2005. - 292 с.

21. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, D. Lu, K. Undor. - 2005. - Vol. 172. - P. 899 - 905.

22. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // *Seminars in Liver Disease*. - 2001. - Vol. 21 (1). - P. 3-16.

23. *Ordinatio Antihomotoxica at Materia Medica / Biologische Helmittel Heel GmbH, 2006. - 452 p.*

24. Van den Akker M. Multimorbidity in general practice prevalence, incidence and determinations of cooccurring chronic and recurrent diseases / M. Van den Akker, F. Bruntix, J.F. Metsemakers // *J. Clin. Epidemiol.* - 1998. - Vol. 51 (5). - P. 367-375.

25. Van Weel C. Comorbidity and guidelines conflicting interests / C. Van Weel // *Lancet*. - 2006. - Vol. 367. - P. 350-551.

Резюме

Торопчин В.І. Показники цитокінового профілю крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому хронічної втоми при застосуванні антигомтоксичної терапії.

Вивчений вплив антигомтоксичних препаратів (АГТП) Галіум-Хеель та Берберис-гоммакорд на показники цитокінового профілю крові (ЦПК) хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі синдрому хронічної втоми (СХВ) в ході медичної реабілітації. Встановлено, що до початку медичної реабілітації хворих на НАСГ на тлі СХВ відмічається підвищення рівня прозапальних цитокінів на тлі помірного збільшення рівня протизапальних. Застосування АГТП у медичній реабілітації хворих з даною коморбідною патологією сприяє нормалізації вивчених показників ЦПК.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, синдром хронічної втоми, цитокіновий профіль крові, Галіум-Хеель, Берберис-гоммакорд, медична реабілітація.

Резюме

Торопчин В.І. Показатели цитокінового профіля крови больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне синдрома хронической усталости при применении антигомтоксических препаратов.

Изучено влияние антигомтоксических препаратов (АГТП) Галиум-Хеель и Берберис-гоммакорд на показатели цитокінового профіля крови (ЦПК) больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне синдрома хронической усталости (СХУ) в ходе медицинской реабилитации. Установлено, что до начала медицинской реабилитации больных НАСГ на фоне СХУ отмечается повышение уровня провоспалительных цитокінов на фоне умеренного увеличения уровня противовоспалительных. Применение АГТП в медицинской реабилитации больных с данной коморбидной патологией способствует нормализации изученных показателей ЦПК.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, синдром хронической усталости, цитокіновый профіль крови, Галиум-Хеель, Берберис-гоммакорд, медицинская реабилитация.

Summary

Toropchin V.I. Cytokine blood profile indexes at the patients with nonalcoholic steatohepatitis on background of chronic fatigue syndrome at application of antihomotoxic preparations.

Influence of antihomotoxic preparations (AHTP) Gallium-Heel and Berberis-hommacord on cytokine blood profile (CBP) at the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) on background of chronic fatigue syndrome (CFS) in medical rehabilitation period was studied. It was set before medical rehabilitation of the patients with NASH on background of CFS testify of increase proinflammatory cytokines and decrease of anti-inflammatory cytokines. The using of AHTP at medical rehabilitation of the patients with this comorbide pathology provided of normalisation investigated CBP indexes.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic fatigue syndrome, cytokine blood profile, Gallium-Heel, Berberis-hommacord, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. М.О. Пересадін