

20. Pengelly A. *The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines* / A. Pengelly. - Sunflower herbaris, 2006. - 105 p.

21. *The ayurvedic pharmacopoeia of India*. - Government of India Ministry of health and family welfare department of aush. - Dely, 2007. - 862 p.

#### Резюме

**Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадин Н.А., Белоусова И.В.** Показатели фагоцитарной активности моноцитов у больных с синдромом психоэмоционального выгорания при лечении современным комбинированным фитопрепаратом алфагином.

Проведена оценка эффективности современного фитосредства алфагина в лечении больных с синдромом выгорания и его влияние на показатели фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ). Установлено, что в патогенетическом плане применение средства растительного происхождения алфагина обеспечивает ликвидацию патологической симптоматики, нормализацию показателей ФАМ.

**Ключевые слова:** синдром "выгорания", алфагин, лечение, фагоцитарная активность моноцитов.

#### Резюме

**Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадин М.О., Белоусова И.В.** Показатели фагоцитарной активности моноцитов у больных на синдром психоэмоционального выгорания при лечении современным комбинированным фитосредством алфагином.

Проведена оцінка ефективності сучасного фітозасобу алфагіну в лікуванні хворих з синдромом вигорання та його вплив на показники фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ). Встановлено, що в патогенетичному плані застосування засобу рослинного походження алфагіну забезпечує ліквідацію патологічної симптоматики, нормалізацію показників ФАМ.

**Ключові слова:** синдром "вигорання", алфагін, лікування, фагоцитарна активність моноцитів.

#### Summary

**Garnik T.P., Frolov V.M., Peresadin N.A., Bilousova I.V.** *Indexes of phagocytic activity at the patients with burn-out syndrome at the treatment of modern phytopreparation alfagin.*

The phagocytic activity of monocytes (PAM) at the patients with burn-out syndrome at the treatment of modern phytopreparation alfagin was studied. It is set that in the nosotropic plan of application of mean of phytopreparation alfagin provides liquidation of pathological symptoms and normalization of PAM.

**Key words:** burn-out syndrome, alfagin, treatment, phagocytic activity of monocytes.

**Рецензент:** д. мед. н., проф. Л. В. Кузнецова

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 616.366-002-036.12:616.12-005.4

## КОРЕКЦІЯ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

**Л.М. Іванова, Латіф Мустафа Мохаммад**  
Луганський державний медичний університет

### Вступ

В наш час проблема сполученої патології внутрішніх органів - одна з найбільш актуальних в терапії, тому що від 25 до 42% соматичної патології характеризується коморбідністю, яка негативно впливає на клінічний перебіг та прогноз захворювань [1, 4]. Сполучення хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) зустрічається досить часто [1, 2]. В індустріально розвинених країнах на ХНХ хворіє понад 20-35,5% дорослого населення, причому частота цього захворювання має тенденцію до подальшого зростання [5, 8]. В діагностиці ХНХ увага надається порушенням холедінаміки, біохімічних властивостей жовчі, активації перекисного окислення ліпідів на тлі пригнічення активності системи антиоксидантного захисту та порушенням імунологічного гомеостазу [6, 13]. Є відомості, що саме прозапальні цитокіни (ЦК) - інтерлейкін -1 (IL-1 $\beta$ ) та фактор некрозу пухлин (ФНП $\alpha$ ) активно впливають на зірчасті клітини печінки [7, 9]. Тривале підвищення рівня цих ЦК у крові сприяє розвитку хронічної запальної реакції та активації аутоімунних порушень в печінці, надлишок ФНП $\alpha$  - збільшенню об'єму гепатоцитів і розвитку стеатомегалії [13]. Активовані зірчасті клітини печінки мають здатність активності гладком'язових клітин із здібністю синтезувати IL-1 $\beta$  таким чином, приймати участь в регуляції кровотоку [11]. Поряд з цим, ІХС посідає одне з основних місць серед причин смертності та інвалідності населення [10, 12]. При цьому, особливо у країнах Євросоюзу спостерігається деяке зменшення частоти від серцево-судинних захворювань, то в Україні,

імунологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

на жаль, за останні 15 років цей показник збільшився з 5,0 до 9,7 на 1000 населення [3] та щорічно виявляється близько 500 тис. пацієнтів з ІХС, переважно зі стенокардією.

Враховуючи часту наявність ХНХ у сполученні з ІХС саме у хворих працездатного віку, удосконалення діагностики і лікування цієї патології є не тільки медичною, але також і важливою соціально-економічною проблемою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконана згідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: "Реабілітація хворих зі сполученою терапевтичною патологією" (№ держреєстрації 0106U0010837).

**Метою** дослідження було вивчення впливу поліоксидонію на цитокіновий профіль крові хворих з хронічним некалькульозним холециститом у сполученні з ішемічною хворобою серця.

#### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 65 хворих з ХНХ у сполученні з ІХС у віці від 23 до 59 років (середній вік 42,5 ± 1,7 років). Тривалість коморбідної патології за даними медичних документів складала від 2 до 7 років, у середньому 4,2 ± 0,5 роки. Обстежені хворі були розподілені на дві групи, які були рандомізовані за статтю, віком, тривалістю та частотою загострень ХНХ: основну (37 осіб) і зіставлення (28 осіб). Пацієнти обох груп отримували стандартну терапію ХНХ та ІХС згідно з існуючими протоколами. Основна група пацієнтів додатково отримувала поліоксидоній [2], який володіє імуномодулюючим, детоксикуючим, мембраностабілізуючим та антиоксидантним ефектами, по 6 мг внутрішньом'язово 3 доби поспіль та в подальшому ще 5 ін'єкцій через день.

Алгоритм обстеження хворих з ознаками ураження жовчного міхура включав аналіз скарг, анамнезу, фізикальне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно з Наказом МОЗ України № 271 (2005). ІХС верифікували відповідно з Наказом МОЗ України № 436 (2006) та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2007).

У обстежених хворих визначали рівень ЦК у крові (ІЛ-1β, ФНП $\alpha$  та ІЛ-4) з використанням сертифікованих в Україні тест-

систем виробництва ТОВ "Протеїновий контур" (РФ-СПб), а саме ProCon ІЛ-1β, ProCon TNF $\alpha$  та ProCon ІЛ-4 на імуноферментному аналізаторі PR 1200 виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) з використанням інструкції виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica.

#### Отримані результати та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження, у хворих з ХНХ у сполученні з ІХС, які знаходились під нашим наглядом, були виявлені зсуви цитокінового профілю крові. Так, уміст ІЛ-1β був підвищеним у цих хворих в 2,6 рази і дорівнював 51,7 ± 2,1 пг/мл (при нормі 20,0 ± 1,1 пг/мл;  $p < 0,01$ ) з індивідуальними коливаннями від 21,0 до 157,0 пг/мл. При зіставленні отриманих результатів в залежності від ФК стенокардії у хворих із сполученою патологією гепатобіліарної та серцево-судинної систем було виявлено вірогідні розбіжності концентрації ІЛ-1β. Було діагностовано помірне зростання ЦК у хворих із наявністю стабільної стенокардії І ФК, а у пацієнтів із подальшим обтяженням стенокардії (ІІ ФК) відмічалось більш суттєве підвищення концентрації ІЛ-1β у крові. Кратність збільшення вмісту ІЛ-1β складала у середньому 2,0 та 2,6 відповідно ( $p < 0,05$ ).

Концентрація ФНП $\alpha$  у крові хворих з ХНХ у сполученні з ІХС підвищувалася в середньому в 3,3 рази і дорівнювала 44,1 ± 5,5 пг/мл ( $p < 0,01$ ), а коливання його значення були в межах від 23,0 до 96,5 пг/мл. Встановлено зваємозв'язок між вмістом ФНП $\alpha$  у крові хворих з ХНХ і ФК стабільної стенокардії. Так, у хворих із стабільною стенокардією І ФК при загостренні ХНХ рівень ФНП $\alpha$  складав 39,2 ± 2,3 пг/мл, тоді як при наявності ІІ ФК стенокардії цей показник дорівнював 45,0 ± 2,5 пг/мл. В той час в обстежених хворих спостерігалось помірне, в 1,36 рази, підвищення концентрації протизапального ЦК ІЛ-4 (60,9 ± 2,1 пг/мл при нормі 44,7 ± 1,6 пг/мл;  $p < 0,01$ ). У хворих із стабільною стенокардією І ФК у сполученні з ХНХ рівень ІЛ-4 зростав у 1,3 рази і складав у середньому складав 59,0 ± 2,6 пг/мл ( $p < 0,05$ ). У хворих на стенокардію ІІ ФК спостерігалось підвищення рівня ІЛ-4 у крові до 77,8 ± 2,8 пг/мл, що було в 1,7 рази вище рефе-

рентної норми ( $p < 0,05$ ). Значний рівень протизапального IL-4 у крові хворих слід розцінювати як прогностично несприятливий, оскільки це свідчить про гуморальний тип імунної відповіді.

Важливе значення в прогресуванні ХНХ у хворих з ІХС має переважання рівня про- або протизапальних цитокінів. При вивченні коефіцієнта співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-4 відзначалося, що при помірній активності запального процесу у жовчному міхурі значення цього показника перевищувало норму в 2,9 рази ( $p < 0,01$ ), що вказує на неадекватну продукцію прозапальних та протизапальних цитокінів в бік активації запального процесу.

У хворих, які були під нашим наглядом, до початку лікування були встановлені порушення з боку показників цитокінового профілю. Концентрація прозапальних цитокінів була суттєво підвищена відносно референтної норми: IL-1 $\beta$  в середньому в 2,6 рази ( $p < 0,01$ ), ФНП $\alpha$  - в 2,5 рази ( $p < 0,01$ ). Підвищення рівня прозапальних цитокінів спостерігалось одночасно зі зростанням концентрації протизапального цитокіну, а саме до початку терапії рівень IL-4 становив  $63,45 \pm 1,6$  пг/мл, що було більш показників норми в середньому в 1,42 рази. Коефіцієнт співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-4 також був підвищеним в 1,8 рази відносно норми ( $p < 0,001$ ). Отже, до початку проведення лікування у хворих із коморбідною патологією гепатобіліарної та серцево-судинної систем відмічались зсуви з боку показників цитокінової ланки імунітету, які характеризувалися дисбалансом з підвищенням вмісту прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  та ФНП $\alpha$  при помірному зростанні концентрації протизапального цитокіну - IL-4, у зв'язку з чим коефіцієнт IL-1 $\beta$ /IL-4 підвищувався. Отримані дані свідчать про істотні порушення з боку інтерлейкінів у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС. Слід відмітити, що після закінчення лікування поліоксидонієм у хворих основної групи відмічалася позитивна динаміка показників: рівень IL-1 $\beta$  у сироватці крові знижувався і становив  $22,2 \pm 1,6$  пг/мл, що було в 2,3 рази нижче за початкове значення і досягав рівня норми. В групі зіставлення при помірній (переважна частина пацієнтів) активності запалення жовчного міхура, яким призначали лише загальноприйнятну терапію, суттєвих відмінностей показників від отриманих при первинному обстеженні не відмічалось ( $p > 0,05$ ).

Показник ФНП $\alpha$  у крові хворих з ХНХ у сполученні з ІХС після завершення лікування з застосуванням поліоксидонію знизився в 1,6 рази і дорівнював ( $26,74 \pm 1,5$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Також відмічалось зниження концентрації ФНП $\alpha$  в 1,5 рази у хворих з помірно вираженою активністю запального процесу в жовчному міхурі ( $p < 0,05$ ). Після завершення курсу терапії вміст ФНП $\alpha$  в сироватці крові пацієнтів основної групи не відрізнявся від показників норми. Водночас, в групі зіставлення показник ФНП $\alpha$  залишався підвищеним впродовж усього терміну лікування ( $p < 0,05$ ). Отже, під впливом запропонованого лікування з додатковим застосуванням поліоксидонію пригнічувалась продукція прозапальних цитокінів - IL-1 $\beta$  та ФНП $\alpha$ .

Після завершення загальноприйнятого лікування, встановлено зменшення вмісту IL-4 у крові хворих із сполученою патологією. Однак, найбільш виразні відмінності між вихідним та кінцевим рівнем цитокіну виявлялися при призначенні терапії з додатковим включенням поліоксидонію. У хворих основної групи рівень IL-4 у сироватці крові знизився у 1,4 рази ( $p < 0,01$ ) і досяг верхньої межі норми ( $45,8 \pm 1,5$  пг/мл). У хворих групи зіставлення при використанні лише базисної терапії продукція IL-4 залишалася на достатньо високому рівні порівняно з референтною нормою ( $p < 0,05$ ).

#### Висновки

1. У хворих з ХНХ у сполученні з ІХС виявлено підвищення рівня прозапальних (IL-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) цитокінів у сироватці крові на тлі відносно недостатності протизапального цитокіну (IL-4).
2. Використання поліоксидонію в комплексі лікування хворих із коморбідною патологією сприяло позитивній динаміці вивчених імунологічних показників з ліквідацією дисбалансу між прозапальними та протизапальними цитокінами, тобто було патогенетично обгрунтовано та сприяло відновленню імунологічного гомеостазу.

#### Література

1. Звенигородская Л.А. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы

/ Л.А.Звенигородская, Л.Б.Лазебник, Ю.В.Таранченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - № 5. - С. 139-140.

2. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний-иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л. В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В.Высочин // Укр. мед. альманах. - 2007. - Т. 10, № 2. - С. 20-45.

3. Лутай М.І. Профілактика і лікування ішемічної хвороби серця / М.І.Лутай // Нова медицина. - 2002. - № 3. - С. 30-35.

4. Москаленко В.Ф. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенности, нерешенные проблемы) / В.Ф. Москаленко, Н.В. Харченко, М.В. Голубчиков // Зб. наук. праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2000. - Вип. 9, кн. 4. - С. 5-10.

5. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. - СПб.: Крилов, 2008. - 192 с.

6. Фирсов Л.Ф. Холецистит- симптомы и лечение [Электронный ресурс] / Л.Ф.Фирсов // Лікар. - 2009. - Режим доступу до журналу: [www.likar-info.ua/articles/2009/01firsov.htm](http://www.likar-info.ua/articles/2009/01firsov.htm).

7. Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк. - Киев: Здоровья, 2000. - 448 с.

8. Харченко Н.В. 14-я Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя / Н.В. Харченко, В.В. Черненко // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 6 (32). - С. 100-102.

9. Щербиніна М.Б. Особливості поширеності та захворюваності населення України на холецистит і холангіт / М.Б. Щербиніна, М.І. Бабець // Сімейна медицина. - 2008. - № 1. - С. 126-129.

10. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of European Society of Cardiology / K. Fox // Europ. Heart J. - 2006. - Vol. 27, № 11. - P. 1341-1381.

11. Cholecystitis, biliary tract surgery an pancreatitis: [Ed. overview] // Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 104. - P. 17-24.

12. Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction /

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

P.C. Wee, T.F. Christian, K. Hirose [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 25. - P. 567-573.

13. Schirmer B.D. Cholelithiasis and cholecystitis // B.D. Schirmer, K.L. Winters, R.F. Edlich // Y. Long Term Eff. Med. implants. - 2005. - Vol. 15 (3). - P.329-338.

#### Резюме

**Іванова Л.М., Латіф Мустафа Мохаммад.** Корекція цитокінового профілю крові у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця.

В статті наведені дані обстеження хворих з ХНХ у сполученні з ІХС, в результаті якого виявлено підвищення рівня прозапальних (IL-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) цитокінів у сироватці крові на тлі відносної недостатності протизапального цитокіну (IL-4). Використання поліоксидонію в комплексі лікування хворих із коморбідною патологією сприяло позитивній динаміці вивчених імунологічних показників з ліквідацією дисбалансу між прозапальними та протизапальним цитокінами.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічний некалькульозний холецистит, поліоксидоній.

#### Резюме

**Іванова Л.Н., Латіф Мустафа Мохаммад.** Коррекция цитокінового профиля крови у больных с хроническим некалькульозным холециститом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

В статье приведены данные обследования больных с ХНХ в сочетании с ИБС, в результате которого выявлено повышение уровня провоспалительных (IL-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) цитокинов в сыворотке крови на фоне относительной недостаточности противовоспалительного цитокина (IL-4). Использование полиоксидония в комплексе лечения больных с коморбидной патологией способствовало позитивной динамике изучаемых иммунологических показателей с ликвидацией дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хронический некалькульозный холецистит, полиоксидоний.

#### Summary

**Ivanova L.N., Latif Mustafa Mohammad.** Correction of sitokin's type of blood at patients with chronic uncalculosis cholecystitis in combination with ischemic heart disease.

In the article the given inspections of the patients with CUC in combination with IHD was the rise of the level of proinflammatory (IL-1 $\beta$ , FN $\alpha$ ) sitokins of blood with relative insufficiency of proinflammatory sitokln (IL-4). The use of polioksidonium in the complex of medical treatment of patients with komorbidity pathology was the positive dynamic of the studied immunological indexes with liquidation of disbalance of proinflammatory and antyinflammatory sitokins.

**Key words:** ischemic heart diseases, chronic uncalculosis cholecystitis, polioksidonium.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація