

ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Ш а п о в а л о в
К о с т я н т и н А н а т о л і й о в и ч

УДК 616.26-002.07-08:572.14-073

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНІЧНОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ,
СПОЛУЧЕНОГО З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ
ХОЛЕЦИСТИТОМ, ТА ЛІКУВАННЯ
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНИХ УМОВАХ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Луганськ – 2005

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ХАРЧЕНКО Наталія В'ячеславівна,
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ),
завідуюча кафедрою гастроентерології та дієтології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ГУБЕРГРІЦ Наталя Борисівна,
Донецький державний медичний університет,
завідуюча кафедрою внутрішніх хвороб №1

доктор медичних наук, професор
РЕШЕТІЛОВ Юрій Іванович,
Запорізька медична академія післядипломної освіти,
завідуючий кафедрою терапії та гастроентерології

Провідна установа: Інститут терапії ім. Л.Т. Малої, відділ захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту, АМН України
м. Харків

Захист відбудеться “27” січня 2006 р. о 8³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 29.600.01 в Луганському державному медичному університеті (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Луганського державного медичного університету (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1).

Автореферат розісланий “23” грудня 2005 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

В.І. Коломієць

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Як встановлено в результаті багаточисельних клініко-епідеміологічних досліджень, за останні десятиріччя в Україні та в інших країнах СНД, суттєво зросла захворюваність на хронічні хвороби печінки і жовчовивідних шляхів, в тому числі такі, що пов'язані із зловживанням алкогольними напоями (О.Я. Бабак, 1999; Н.В. Харченко, 2000, 2004; Н.Б. Губергріц, 2001, 2005). Виявлено також суттєве збільшення поширення хронічного некалькульозного холецистититу (ХНХ) серед населення України молодого, найбільш працездатного віку: лише за період з 1992 по 2000 р. поширеність ХНХ зросла в 2,1 рази (М.В. Голубчиков, 2000). За даними Луганського гепатологічного центру, більш, ніж у третини осіб з хронічною патологією гепатобіліарної системи (ГБС), які знаходяться на диспансерному обліку, основною причиною прогресування хронічної патології печінки є саме тривале зловживання алкоголем (В.М. Фролов та співавт., 2005). Хронічний алкогольний гепатит (ХАлГ) дуже розповсюджена в сучасних умовах патологія печінки, причому за останні роки відмічається збільшення числа пацієнтів, які страждають на ураження печінки алкогольного генезу (О.Я. Бабак, 2004; В.В. Харченко, 2004). Дослідники, які вивчали дану патологію, підкреслюють наявність багаточисельних порушень метаболічних процесів у хворих на ХАлГ (О.Я. Бабак, 1999, 2005; В.Н. Хворостинка, 2000; И.М. Скалыга, В.М. Фролов, 2001, 2005). При цьому встановлено, що ХАлГ досить часто сполучається з іншою хронічною патологією внутрішніх органів, зокрема алкогольною кардіоміопатією (Л.М. Іванова, 1997, 2000), хронічним алкогольним панкреатитом (Н.Б. Губергріц, 2000, 2003), хронічною пептичною виразкою шлунку та дванадцятипалої кишки (Ю.І. Решетілов, 2001; Г.Д. Фадєєнко, 2004).

За нашими попередніми даними, ХАлГ в умовах великого промислового регіону дуже часто сполучається з хронічною патологією жовчовивідних шляхів, насамперед із ХНХ, що негативно впливає на характер перебігу хронічного процесу у ГБС, сприяє розвитку внутрішньопечінкового холестазу, погіршує результати лікування та медичної реабілітації хворих, оскільки більшість гепатозахисних препаратів при наявності холестатичного компонента недостатньо ефективні (Н.В. Харченко, 2000; Г.Д. Фадєєнко, 2000). Тому було перспективним та корисним для клінічної практики провести дослідження клініко-патогенетичних особливостей сполученої хронічної патології ГБС алкогольного генезу – ХАлГ, поєднаного з ХНХ.

При розробці раціональних підходів до лікування хворих із даною сполученою патологією ГБС, насамперед в амбулаторно-поліклінічних умовах, нашу увагу привернула можливість використання нових вітчизняних препаратів – глутаргіну та ербісолу, які мають чітко виражену гепатозахисну дію та не мають протипоказів

для введення при наявності холестатичного компоненту (О.Я. Бабак та співавт., 2005). Глутаргін (L-глутаміну L-аргінін) – новий гепатозахисний препарат, який проявляє ефект при хронічній патології ГБС різного генезу, володіє антиоксидантними, детоксикуючими, імуномодулюючими властивостями, мембраностабілізуючою та помірною жовчогінною дією, сприяє ліквідації порушень обміну речовин та щільно пов'язаних з ними проявів “метаболічної інтоксикації” (О.Я. Бабак та співавт., 2003, 2005; Н.В. Харченко, 1999, 2003; Г.Д. Фадеєнко, 2005). При патології ГБС алкогольного генезу глутаргін був використаний нами вперше (К.А. Шаповалов, 2000, 2003). Ербісол – вітчизняний гепатозахисний препарат природного походження, який містить у своєму складі комплекс біологічно активних речовин з ембріональної тканини, володіє широким спектром фармакологічної активності, в тому числі антиоксидантною, імуномодулюючою, детоксикуючою дією, покращує обмін речовин, сприяє регенерації паренхіми печінки (Н.Г. Бычкова и соавт., 1995; В.Г. Передерий и соавт., 2000). При розробці способу лікування хворих на сполучену патологію ГБС (ХАлГ + ХНХ) нами запропоноване комбіноване введення хворим глутаргіну та ербісолу, оскільки за експериментальними даними (Б.П. Романюк, 2003) було встановлено взаємне потенціювання позитивних моментів фармакологічної дії обох препаратів при токсичних ураженнях печінки у щурів.

Крім того, оскільки в низці випадків при хронічній патології ГБС алкогольного генезу в періоді загострення запального процесу у печінці мають місце виражені прояви “метаболічної інтоксикації” (Л.Л. Громашевська, 1997), нами було проаналізовано перспективність використання в таких випадках нового детоксикуючого препарату реамберину, який містить сіль бурштинової кислоти (сукцинат натрію) та показаний при лікуванні хворих із вираженою ендogenous інтоксикацією і поліорганною недостатністю (Л.В. Усенко и соавт., 2004).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету за темою: „Клініко-патогенетична характеристика алкогольного гепатиту, сполученого з хронічним некалькульозним холециститом, та лікування в амбулаторно-поліклінічних умовах” (№ держреєстрації 0103U0064657).

Метою роботи була розробка патогенетично обґрунтованих підходів до лікування хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, в амбулаторно-поліклінічних умовах.

Для досягнення вказаної мети були поставлені такі конкретні **задачі**:

1. Встановити особливості клінічного перебігу ХАлГ, сполученого із ХНХ.
2. Вивчити характер та вираження зсувів метаболічних показників у хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, у тому числі таких, що характеризують стан ліпопероксидації та системи антиоксидантного захисту (АОЗ), функціональний стан печінки, рівень „метаболічної” інтоксикації.
3. Проаналізувати зміни з боку низки імунологічних показників у хворих на

ХАлГ, сполучений із ХНХ, які стосуються клітинної та гуморальної ланок імунітету та стану природної антиінфекційної резистентності.

4. Вивчити клінічну ефективність комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину при лікуванні хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, та вплив цих препаратів на динаміку біохімічних та імунологічних показників.

5. Проаналізувати віддалені результати лікування хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, насамперед якість та тривалість досягнутої ремісії хронічної патології ГБС.

Об'єкт дослідження – вплив комбінованого лікування з використанням глутаргіну та ербісолу, а також реамберину на клінічні і лабораторні (імунологічні і біохімічні) показники у хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ.

Предмет дослідження – клінічні показники, стан імунітету, ліпопероксидації і системи АОЗ в обстежених хворих; оцінка ефективності комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину у лікуванні хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ.

Методи дослідження: клінічні, імунологічні, біохімічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлені клініко-патогенетичні особливості ХАлГ, сполученого із ХНХ. Патогенетично обґрунтовано доцільність використання комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину при лікуванні хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ. Встановлено, що дані препарати позитивно впливають на імунологічні і біохімічні показники у таких хворих, а саме обумовлюють ліквідацію вторинного імунодефіциту та сприяють відновленню метаболічного гомеостазу.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені раціональні підходи до комплексної терапії хворих із ХАлГ, сполученим із ХНХ, з використанням глутаргіну та ербісолу, а також реамберину, що підвищує ефективність лікування (патент України №52291). Досягнута суттєво більша тривалість ремісії і стабільність результатів терапії сполучених захворювань. Встановлені критерії ефективності лікування хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, з використанням імунологічних та біохімічних показників.

Наукові результати, які отримані в дисертації, використовуються у навчальному процесі на кафедрах внутрішніх хвороб у 5 медичних вузах України (Луганському, Харківському та Донецькому державних медичних університетах, Запорізькій медичній академії післядипломної освіти, Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця (Київ)). Матеріали дисертаційної роботи впроваджені до клінічної практики терапевтичних і гастроентерологічних відділень лікарень мм. Алчевська, Луганська, Донецька, Харкова, Кременної, Красного Луча, Перевальська, Старобільська.

Особистий внесок здобувача. Самостійно провів у повному обсязі клінічні та імунологічні дослідження за темою дисертації, а також вивчення ефективності

запропонованих способів лікування обстежених хворих. Здобувач також безпосередньо брав участь у біохімічному обстеженні пацієнтів, які були під наглядом. Він також здійснив статистичну обробку отриманих результатів, сформулював висновки та практичні рекомендації роботи, провів впровадження результатів досліджень у клінічну практику.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації докладалися та обговорювалися на таких наукових конференціях і симпозіумах: “Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки” (Харків, 2003); I Всеукраїнській науково-практичній конференції „Імунотропні препарати в клінічній практиці” (Київ, 2004); VII Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації (Київ, 2005); “Досягнення та перспективи використання вітчизняного препарату Глутаргін у клініці внутрішніх хвороб” (Харків, 2005); “Щорічні терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб”, присвячені пам’яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 2005); засіданнях наукових асоціацій терапевтів та гастроентерологів Луганської області (Луганськ, 2001-2005).

Публікації. Результати дисертації опубліковані у 20 статтях у фахових виданнях, затверджених ВАК України (усі одноосібні); у 4 тезах доповідей на науково-практичних конференціях та симпозіумах, в 1 патенті України на винахід та в 1 реєстрі галузевих нововведень (у співавторстві).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 178 сторінках машинопису, в тому числі основний текст на 153 сторінках і включає вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаних джерел включає 178 робіт кирилицею та 87 латиницею. Дисертація ілюстрована 36 таблицями та 9 клінічними спостереженнями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося дві групи хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, віком від 20 до 60 років, які були під спостереженням у нарколога та бажали припинити зловживання алкоголем. В усіх обстежених за клініко-інструментальними даними також встановлено діагноз ХНХ. Усі хворі підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусу гепатиту В - HBsAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HBc та анти-HBe за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), при наявності позитивних результатів вони підлягали виключенню з подальшого дослідження. Хворі, які знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання. Основна група включала 102 особи (чоловіків – 90, жінок – 12), а групу зіставлення становило 62 пацієнти (57 чоловіків та 5 жінок). Усі обстежені хворі знаходилися на диспансерному обліку у нарколога. Обов’язковою умовою проведення лікування було відмова хворих від прийому

алкоголю, тобто всі хворі обох груп на момент проведення лікування алкоголь не вживали. Пацієнти із основної групи в якості гепатопротекторних та детоксуючих препаратів отримували введення ербісолу по 2 мл 1 – 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 15 – 20 діб поспіль та глутаргіну по 25-30 мл 4% розчину внутрішньовенно 2-3 рази на добу протягом 3-5 діб, а потім по 0,5 г 3 – 4 рази на день усередину протягом 20 – 30 діб поспіль; при наявності вираженої „метаболічної” інтоксикації також призначали реамберин по 400 мл внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 3 – 5 діб. Група зіставлення одержувала загальноприйнятні гепатозахисні препарати (есенціале, карсил, сілібор, аллохол).

Для визначення анатомічної та функціональної оцінки печінки та жовчних шляхів хворим проводили ультразвукове дослідження з використанням апарату „Алоса 880-630” (Японія) та абдомінальних датчиків. При цьому враховували розміри, положення, лунощільність та рівномірність луноструктури жовчного міхура (ЖМ) та печінкової паренхіми, підшлункової залози, селезінки та інших органів.

Лабораторне обстеження, крім загальноприйнятого (загальний аналіз крові і сечі, глюкоза крові), включало вивчення рівня білірубіну, активності амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), тимолової проби, холестерину та амілази крові за допомогою уніфікованих методів. Рівень „середніх молекул” визначали методом, запропонованим В.В. Ніколайчиком і співавт. (1991). Цей показник свідчить про вираженість синдрому ендогенної „метаболічної” інтоксикації (Л.Л. Громашевська, 1997, 2000). Активність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові проміжних продуктів пероксидації ліпідів – дієнових кон'югат (ДК) та кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) спектрофотометрично, а також рівнем перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Вивчали активність ферментів системи АОЗ – супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) спектрофотометрично. Обчислювали інтегративний індекс Ф як співвідношення антиоксидантних та прооксидантних властивостей крові (СОД·КТ/МДА). Вивчали рівень окисленого (ОГ) та відновленого глутатіону (ВГ) у крові та вітамінів з антиоксидантними властивостями (Г.Ю. Мальцев, 2002).

З імунологічних показників вивчали загальну кількість Т (CD3+), В (CD22+)-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті з моноклональними антитілами (МКАТ). У роботі використовувалися комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+ НВЦ „МедБиоСпектр” (РФ – Москва). Функціональну активність Т-клітин оцінювали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з використанням мікрометоду (Е.П. Киселева и соавт., 1985). Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦК) вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон; молекулярний склад ЦК – шляхом диференційованої преципітації в 2 %, 3,5 % і 6 %

розчинах ПЕГ. Фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ) досліджували чашечковим методом (В.М. Фролов та співавт., 1989). При цьому вивчали фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) та індекс перетравлення (ІП). В якості об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру *Staph. aureus* (штам 505). Рівень імуноглобулінів (Іg) сироватки крові основних класів - А, М, G - вивчали методом радіальної імунодифузії. Вивчали також низку показників природної антиінфекційної резистентності (ПАР), зокрема, рівень лізоциму та бета-лізинів у сироватці крові (О.В. Бухарін, 1995).

Рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП α , ІЛ-4 та ІЛ-10) визначали з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ „Протеїновий контур” (ProCon), СПБ – РФ. Дослідження здійснювали за допомогою ІФА на імуноферментному аналізаторі PR 1200 фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) згідно до інструкції фірми виробника реагентів для ІФА.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на базі обчислювального центру Східно-Українського Національного Університету ім. В. Даля на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica.

Отримані результати та їхнє обговорення. Клінічна картина ХАЛГ, сполученого з ХНХ, характеризувалася частими загостреннями запального процесу у ГБС, яка була типовою за симптоматикою (нездужання, загальна слабкість, гіркота або металевий присмак у роті, свербіж шкіри, жовтяничність склер та шкіри, тяжкість у правому підребер'ї, гепатомегалія, потемніння сечі, позитивні симптоми Кера і Ортнера та інш.). Була характерна наявність чітко вираженого астеничного (76 осіб – 46,3%), астено-невротичного (60 осіб – 36,6%) або астено-депресивного (28 хворих – 17,1%) синдромів, які при проведенні лише загальноприйнятої терапії частково зберігалися і в періоді ремісії. За даними УЗД органів черевної порожнини у всіх хворих, які були під наглядом, відмічено збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірність її лунощільності, потовщення стінки ЖМ, наявність в його порожнині детриту. У 113 (68,9%) обстежених відмічена деформація ЖМ перетинками. При наявності супутнього хронічного панкреатиту підвищена гідрофільність підшлункової залози, а також реєструвалась нечіткість контурів.

Повторне обстеження після завершення курсу лікування дозволило встановити, що в основній групі хворих (яка додатково отримувала ербісол та глутаргін) – у 96 (94,1 %) пацієнтів досягнута стійка клінічна ремісія, у 6 (5,9 %) – значне покращення стану здоров'я, однак залишався помірно виражений астеничний синдром. У групі зіставлення стійка клінічна ремісія досягнута у 36 осіб (58,1 %), покращення стану здоров'я зі збереженням помірно вираженого астеничного синдрому – у 16 (25,8 %), відсутність позитивної динаміки мала місце у 10 (16,1 %). У хворих основної групи відзначалося істотне скорочення тривалості збереження клінічної

симптоматики, а саме ліквідація загальної слабкості відзначалася на $4,6 \pm 0,02$ діб раніше, ніж у групі зіставлення, нездужання – на $4,3 \pm 0,1$ діб, головного болю – на $3,2 \pm 0,3$ доби, зниження апетиту – на $5,0 \pm 0,1$ діб, нудоти – на $2,4 \pm 0,2$ доби, гіркоти в роті – на $5,2 \pm 0,3$ діб, гепатомегалії – на $9,1 \pm 0,1$ діб, чутливості краю печінки при пальпації – на $5,1 \pm 0,1$ діб, жовтяниці – на $4,9 \pm 0,2$ діб, потемніння сечі – на $4,5 \pm 0,2$ дні раніше, ніж у групі зіставлення ($P < 0,05 - 0,01$).

При біохімічному обстеженні в періоді загострення відмічено збільшення концентрації загального білірубіну до $39,5 \pm 0,6$ мкмоль/л та його зв'язаної (прямої) фракції (в середньому до $25,7 \pm 0,5$ мкмоль/л при нормі $3,2 \pm 0,1$ мкмоль/л), активності АлАТ ($2,84 \pm 0,2$ ммоль/год·л при нормі $0,59 \pm 0,03$ ммоль/год·л) і АсАТ ($3,25 \pm 0,3$ ммоль/год·л при нормі $0,45 \pm 0,03$ ммоль/год·л), тимолової проби ($14,6 \pm 0,35$ од. при нормі $4,2 \pm 0,1$ од.). Показник активності ЛФ у пацієнтів із загостренням ХАлГ, сполученого з ХНХ, був підвищений, дорівнюючи в основній групі $5,36 \pm 0,19$ ммоль/л·год, у групі зіставлення – $5,32 \pm 0,021$ ммоль/л·год; $P < 0,05$. Показник активності ГГТП в основній групі становив 2645 ± 29 мкмоль/л·год, у групі зіставлення – 2538 ± 31 мкмоль/л·год (при нормі 1286 ± 34 мкмоль/л·год). Вірогідне підвищення активності екскреторних ферментів (ЛФ та ГГТП) до початку лікування було відмічено у більшості обстежених хворих – 82 пацієнтів основної групи (80,4%) та 50 осіб із групи зіставлення (80,6%), що свідчить поряд з відповідною клінічною симптоматикою та даними УЗД про наявність у цих хворих синдрому внутрішньопечінкового холестазу. В 24,4% випадків загострення ХНХ попереджає на 2-4 доби клінічні прояви загострення ХАлГ та в 75,6 % випадків загострення ХАлГ і ХНХ виникають одночасно, що свідчить про наявність патогенетичного взаємозв'язку загострень запальних процесів у печінці та жовчовивідних шляхах у хворих з хронічною патологією ГБС алкогольного генезу.

При біохімічному обстеженні після лікування в основній групі хворих відмічена практична повна нормалізація так званих „печінкових проб”, тобто знизився рівень загального та прямого білірубіну, активність АлАТ та АсАТ суттєво зменшилася, зменшився показник тимолової проби майже до верхньої межі норми. У групі зіставлення позитивна динаміка біохімічних показників була менш вираженою. У цих хворих рівень загального та прямого білірубіну, активність АлАТ та АсАТ, показник тимолової проби був вище за норму. В основній групі хворих концентрація загального білірубіну дорівнювала $20,1 \pm 0,4$ мкмоль/л, зв'язаного (прямого) складала $4,0 \pm 0,05$ мкмоль/л, активність АлАТ $0,65 \pm 0,03$ ммоль/год·л, АсАТ $0,74 \pm 0,02$ ммоль/год·л, тимолова проба $6,1 \pm 0,05$ од., показник ЛФ дорівнював $2,8 \pm 0,15$ ммоль/л·год, ГГТП рівнявся 1290 ± 34 мкмоль/л·год. У групі зіставлення концентрація загального білірубіну – $30,7 \pm 0,5$ мкмоль/л, рівень зв'язаного (прямого) білірубіну був $20,1 \pm 0,3$ мкмоль/л, активність АлАТ дорівнювала $1,66 \pm 0,03$ ммоль/год·л, АсАТ - $2,05 \pm 0,04$ ммоль/год·л ,

тимолова проба складала $9,8 \pm 0,06$ од., показник ЛФ – $4,12 \pm 0,17$ ммоль/л·год, ГГТП 2531 ± 28 мкмоль/л·год.

У хворих основної групи концентрація СМ до початку лікування дорівнювала у середньому до $2,84 \pm 0,06$ г/л, тобто була в 5,5 рази більше стосовно норми ($0,52 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,001$). У групі зіставлення кратність підвищення рівня СМ складала 5,3 ($2,76 \pm 0,05$ г/л; $P < 0,001$). У період загострення ХАЛГ, сполученого з ХНХ, у більшості обстежених встановлено підвищення ПОЛ, що документується підвищенням вмісту МДА у крові в хворих основної групи до $8,95 \pm 0,3$ мкмоль/л та у групі зіставлення до $8,89 \pm 0,2$ мкмоль/л при нормі $3,2 \pm 0,2$ мкмоль/л, тобто у середньому в 2,8 рази ($P < 0,01$). Концентрація ДК також була вище норми у середньому в 3 рази і становила в основній групі $18,7 \pm 0,3$ мкмоль/л, а у групі зіставлення – $18,4 \pm 0,2$ мкмоль/л (норма $6,2 \pm 0,15$ мкмоль/л; $P < 0,001$). Показник ПГЕ зріс по відношенню до норми ($3,5 \pm 0,25$ %) у середньому в 3,2 рази і становив у пацієнтів основної групи $11,3 \pm 0,3$ %, а у групі зіставлення – $11,1 \pm 0,25$ % ($P < 0,001$). У той же час відмічено дисбаланс ферментів системи АОЗ. Щодо активності КТ, то реєстровані різнонаправлені зсуви активності даного показника. Так у 34 осіб із основної групи (33,3%) та у 21 хворого із групи зіставлення (33,9%) відмічалось підвищення активності даного ферменту у середньому до $452 \pm 8,7$ МО/мг Нв при нормі 345 ± 15 МО/мг Нв ($P < 0,05$), у 28 пацієнтів (27,5%) із основної та у 17 (27,4%) із групи зіставлення даний показник був у межах норми; поряд з цим у деякої кількості обстежених із обох груп відмічалось пониження активності КТ (у 40 – 39,2%) в основній та у 24 – 38,7% хворих в групі зіставлення). Поряд зі зсувами активності КТ у хворих на ХАЛГ, сполучений із ХНХ, мало місце зниження активності СОД ($16,1 \pm 0,65$ МО/мг Нв при нормі $28,4 \pm 1,2$ МО/мг Нв; $P < 0,01$). Інтегральний коефіцієнт Ф був знижений в усіх обстежених хворих, що свідчить про суттєве зниження антиоксидантних потенцій крові. Рівень ВГ до лікування був знижений в обох групах обстежених хворих та складав в середньому $0,52 \pm 0,05$ ммоль/л (при нормі $1,12 \pm 0,07$ ммоль/л; $P < 0,01$). Щодо рівня вітамінів з антиоксидантними властивостями, то їхні концентрації також відрізнялися від норми. Концентрація ретінолу до початку лікування у хворих на ХАЛГ, сполучений із ХНХ, основної групи становила $14,2 \pm 1,2$ мкг/мл, що було менше норми в 1,46 рази, а у групі зіставлення – в 1,5 рази ($13,9 \pm 1,6$ мкг/мл; $P > 0,05$). Рівень аскорбінової кислоти в основній групі дорівнював $24,6 \pm 2,4$ мкмоль/л при нормі $55,6 \pm 2,3$ мкмоль/л, тобто був у 2,3 рази менше від норми, а у групі зіставлення – в 2,2 рази менше норми ($24,8 \pm 1,2$ мкмоль/л; $P < 0,05$). Концентрація токоферолу до початку лікування в основній групі становила – $9,6 \pm 0,5$ нмоль/л, а у групі зіставлення – $9,7 \pm 0,2$ нмоль/л, тобто у середньому в 1,96 рази менше норми ($18,9 \pm 1,1$ нмоль/л; $P < 0,05$).

На момент завершення лікування в основній групі рівень СМ склав у середньому $0,61 \pm 0,03$ г/л, тобто був у межах верхньої границі норми ($P > 0,05$), у

групі зіставлення концентрація СМ дорівнювала $0,98 \pm 0,04$ г/л, тобто була в 1,9 рази вище норми ($P < 0,01$) і у 1,6 рази вище аналогічного показника в основній групі. Після завершення лікування рівень МДА в основній групі хворих знизився практично до норми і становив $3,5 \pm 0,2$ мкмоль/л, концентрація ДК складала $6,3 \pm 0,2$ мкмоль/л (норма $6,2 \pm 0,15$ мкмоль/л). У групі зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, вивчені показники залишалися вище норми і складали $5,1 \pm 0,2$ та $10,1 \pm 0,4$ мкмоль/л відповідно. Показник ПГЕ на момент завершення лікування в основній групі становив $3,3 \pm 0,1\%$, що також практично відповідало нормі, в групі зіставлення - $5,3 \pm 0,1$, тобто в 1,7 рази перевищував норму. Аналогічна тенденція спостерігалася і відносно ферментів системи АОЗ. Після завершення лікування активність КТ в основній групі підвищилася практично до норми, становивши при цьому $357 \pm 6,6$ МО мг/Нб (норма 356 ± 15 МО мг/Нб). У групі зіставлення активність КТ незначно підвищилася у порівнянні з вихідним значенням і становила $269 \pm 9,1$ МО мг/Нб (нижче норми в 1,3 рази). Активність СОД після завершення лікування в основній групі складала $28,2 \pm 0,8$ МО мг/Нб, тобто практично відповідала нормальним значенням (норма $28,4 \pm 1,2$ МО мг/Нб). Позитивна динаміка активності СОД спостерігалася і в групі зіставлення, але даний показник все ж таки відрізнявся від норми і дорівнював $20,2 \pm 0,6$ МО мг/Нб (нижче норми в 1,4 рази). Індекс Ф після завершення лікування в основній групі підвищився і практично дорівнював нормі, у групі зіставлення цей показник відрізнявся як від норми, так і від аналогічного в основній групі. Щодо рівня ВГ, то в основній групі хворих його концентрація складала $1,09 \pm 0,03$ ммоль/л, в групі зіставлення – $0,75 \pm 0,02$ ммоль/л, що в 1,5 рази було менш за норму. Концентрація ретинолу у пацієнтів із основної групи підвищилася в 1,4 рази стосовно з вихідним рівнем і становила $20,5 \pm 1,4$ мкг/мл, що практично відповідало нормі ($20,7 \pm 1,6$ мкг/мл; $P > 0,05$). Концентрація аскорбінової кислоти підвищилася до $53,2 \pm 1,2$ мкмоль/л, а токоферолу – до $18,2 \pm 2,1$ нмоль/л, тобто ці показники практично не відрізнялися від норми. Щодо обстежених із групи зіставлення, то концентрація вітамінів з антиоксидантними властивостями значно відрізнялася як від норми, так і від аналогічних показників у основної групи. Концентрація ретинолу після завершення лікування в групі зіставлення становила $16,1 \pm 1,5$ мкг/мл, тобто в 1,3 рази менше норми ($P > 0,05$); рівень аскорбінової кислоти підвищувався у групі зіставлення лише до $32,4 \pm 1,6$ мкмоль/л, що залишалося меншим від норми в 1,7 рази; концентрація токоферолу ацетату у групі зіставлення підвищилася до $11,1 \pm 1,2$ нмоль/л і залишалася менше норми в 1,7 рази ($P > 0,05$).

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що до початку лікування у хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, мали місце суттєві порушення з боку показників клітинного імунітету. Вони характеризувалися Т-лімпопенією, зниженням кількості циркулюючих у периферичній крові

Т-хелперів/індукторів (CD4+) та дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, що підтверджується зниженням імунорегуляторного індексу (коефіцієнту CD4/CD8) та суттєвим зменшенням показника РБТЛ з ФГА. Рівень Т-супресорів/кілерів (CD8+) знижувався у меншому ступені, ніж кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+), а вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження. Дійсно, кратність зменшення абсолютної кількості CD3+-клітин (тотальна популяція Т-лімфоцитів) склала в хворих основної групи 1,5 рази ($P < 0,01$), у групі зіставлення – 1,48 рази ($P < 0,01$). Кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+) була знижена відносно норми у хворих основної групи та групи зіставлення в середньому в 1,6 рази ($P < 0,001$). Кількість Т-супресорів/кілерів (CD8+) в обох групах до початку лікування була однаковою та складала $(0,35 \pm 0,01)$ Г/л, що в середньому на 16,7% нижче показника норми ($P < 0,05$). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був знижений у хворих основної групи в 1,3 рази (на 23,8%) відносно норми для даного показника ($P < 0,001$), в групі зіставлення – також в 1,3 рази ($P < 0,001$). Кількість В-клітин (CD22+) була помірно знижена в основній групі пацієнтів (у середньому на 17,1% відносно норми; $P < 0,05$). Показник РБТЛ до початку лікування в основній групі був в середньому в 1,79 рази нижче норми ($P < 0,001$) та в групі зіставлення – в 1,72 рази нижче норми ($P < 0,001$). Отже, до початку лікування в хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, були встановлені суттєві зсуви з боку клітинних показників імунітету, як кількісного, так і функціонального характеру. В обох групах – основній та зіставлення, до початку лікування вивчені імунологічні показники були практично однаковими ($P > 0,1 - > 0,05$), що дає підставу вважати, що не тільки у клінічному, але і імунологічному плані обидві групи були цілком ідентичні.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення лікування було встановлено, що в основній групі хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, яка отримувала лікування з додатковим включенням комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину, в повній мірі реалізувався імуномодулюючий ефект вказаних препаратів, що сприяло нормалізації вивчених імунологічних показників. Відмічено також суттєве підвищення показника РБТЛ, що свідчить про нормалізацію функціональної активності Т-клітин. В цілому, під впливом комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину в хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, основної групи відмічено відновлення імунологічного гомеостазу.

У хворих групи зіставлення (які отримували лише загальноприйняте лікування) за цей період також відмічена деяка позитивна динаміка імунологічних показників, однак суттєво менша, ніж в основній групі. Тому при повторному обстеженні в цій групі хворих зберігалася Т-лімфопенія: рівень CD3+-лімфоцитів був у середньому в 1,28 рази нижче відповідного показника норми ($P < 0,01$) та в 1,22 рази (на 22,3%) нижче рівня CD3+-клітин у хворих основної групи в цей період обстеження ($P < 0,05$). Кількість CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) у паціє-

нтів із групи зіставлення була в цей період обстеження в середньому в 1,43 рази нижче норми ($P < 0,01$) та в 1,33 рази менше аналогічного показника в основній групі ($P < 0,01$). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 в обстежених із групи зіставлення був в 1,2 рази менше, ніж в нормі та основній групі ($P < 0,01$). Показник РБТЛ у групі зіставлення був в цей період в 1,54 рази менше норми ($P < 0,001$) та водночас в 1,4 рази менше відповідного показника в хворих основної групи ($P < 0,01$). Отже, отримані дані свідчать, що включення комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину, в комплекс лікування хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, сприяє відновленню імунологічного гомеостазу, а саме клітинної ланки. Це дає підставу вважати патогенетично обґрунтованим використання глутаргіну, ербісолу та реамберину в комплексі лікування ХАлГ, сполученого із ХНХ.

При вивченні рівня ЦіК та їхнього молекулярного складу у хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, було встановлено, що вихідна концентрація ЦіК у сироватці крові була в основній групі пацієнтів в середньому в 1,66 рази вище норми ($P < 0,001$), а у групі зіставлення – в 1,6 рази ($P < 0,001$). Абсолютний вміст найбільш патогенної середньомолекулярної фракції (11S-19S) імунних комплексів був підвищений у хворих основної групи в 2 рази відносно норми ($P < 0,001$) та в групі зіставлення – в 1,9 рази ($P < 0,001$). Вміст у крові дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів був підвищений в основній групі в середньому в 2 рази ($P < 0,001$) та в групі зіставлення – в 1,86 рази ($P < 0,001$). Отже, підвищення концентрації ЦіК у сироватці крові хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, було головним чином пов'язане з накопиченням у крові середньо- та дрібномолекулярної фракцій імунних комплексів. Дійсно, сумарно вміст у сироватці крові середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів складав у пацієнтів основної групи до початку лікування $2,1 \pm 0,08$ г/л, що було в 2 рази вище норми ($P < 0,001$), та в групі зіставлення – $1,94 \pm 0,06$ г/л (в 1,88 рази вище норми; $P < 0,001$).

Проведення лікування за допомогою комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину, сприяло у хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, основної групи зниженню до норми загального рівня ЦіК та практично повній нормалізації їхнього молекулярного складу. Так, якщо до проведення лікування не було вірогідних розбіжностей між вивченими показниками в хворих основної групи і групи зіставлення ($P > 0,05$), то після проведення лікування за допомогою запропонованої комбінації в основній групі як загальний рівень ЦіК, так і вміст у їхньому складі окремих фракцій (велико-, середньо- та дрібномолекулярної) вірогідно не відрізнялися від показників норми. У той же час у групі зіставлення (яка в комплексі лікування ХАлГ, сполученого із ХНХ, отримувала лише загальноприйняте лікування) позитивна динаміка імунологічних показників була суттєво меншою. Тому при повторному дослідженні встановлено, що в групі зіставлення загальна концентрація ЦіК у цей період була в 1,42 рази вище норми ($P < 0,01$) та на 32,7% перевищувала аналогічний показник у хворих основної

групи ($P < 0,05$). Абсолютний вміст у крові середньомолекулярної фракції ЦК у цей період досліджень у пацієнтів із групи зіставлення був в 1,62 рази вище норми ($P < 0,01$) та в 1,5 рази вище аналогічного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$). Вміст дрібномолекулярної фракції ЦК при повторному дослідженні в обстежених із групи зіставлення був в 1,6 рази вище норми ($P < 0,01$) та в 1,4 рази вище відповідного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$).

Отже, включення до комплексу лікування хворих на ХАЛГ, сполучений із ХНХ, комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину, поряд з нормалізацією клітинних показників імунітету забезпечувало також зниження рівня ЦК та нормалізацію їхнього молекулярного складу.

Поряд з порушенням рівня ЦК у сироватці крові, у хворих на ХАЛГ, сполучений з ХНХ, до початку проведення лікування мали місце зсуви з боку ПАР, а саме зниження рівня лізоциму сироватки крові (в середньому до $5,1 \pm 0,07$ мкг/мл при нормі $11,6 \pm 0,8$ мкг/мл; $P < 0,01$) та збільшення рівня β -лізинів крові (до $109,3 \pm 3,2\%$ при нормі $57,5 \pm 1,5\%$; $P < 0,01$). Повторне імунологічне дослідження, проведене на момент завершення лікування, показало, що в основній групі хворих рівень лізоциму сироватки крові складав $10,7 \pm 1,1$ мкг/мл, а рівень β -лізинів знижувався до $60,1 \pm 1,3\%$, тобто ці показники практично наближалися до норми. У той час в групі зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, вивчені показники вірогідно відрізнялися від норми, а саме рівень лізоциму сироватки крові дорівнював $6,4 \pm 0,05$ мкг/мл, а β -лізинів – $93,1 \pm 2,4\%$.

При проведенні імунологічного обстеження було встановлено, що до початку лікування в обох групах у хворих на ХАЛГ, сполучений із ХНХ, мають місце однотипові зсуви показників ФАМ. Встановлено суттєве зниження показників ФАМ, а саме ФІ в основній групі – в середньому в 1,85 рази відносно норми ($14,3 \pm 1,2\%$ при нормі $26,5 \pm 2,0\%$; $P < 0,001$), у групі зіставлення - в 1,82 рази ($14,6 \pm 1,1\%$; $P < 0,001$), ФЧ знижено в 1,8 рази в основній групі хворих ($P < 0,01$), та в 1,7 рази в групі зіставлення ($P < 0,01$), ІА був помірно знижений – в основній групі хворих в 1,33 рази ($11,1 \pm 0,6\%$; $P < 0,05$), у групі зіставлення – в 1,28 рази ($11,6 \pm 0,5\%$; $P < 0,05$). У той же час відмічене суттєве зменшення ІІ – в основній групі в 2,07 рази ($12,1 \pm 0,8\%$ при нормі $25,0 \pm 1,6\%$; $P < 0,001$), у групі зіставлення – в 2 рази ($12,5 \pm 0,8\%$; $P < 0,001$). Таке суттєве зниження ІІ свідчить про значне порушення процесів перетравлення поглинутих мікроорганізмів, тобто про незавершеність процесу фагоцитозу.

При повторному обстеженні хворих, які були під наглядом, було встановлено, що в основній групі відмічається чітка тенденція до нормалізації імунологічних показників, а саме підвищення ФІ до $24,9 \pm 1,8\%$, тобто до нижньої межі норми, нормалізація ФЧ і ІА, збільшення ІІ також до нижньої межі норми. Показово, що в основній групі ІІ ФАМ також нормалізувався і підвищився до $24,4 \pm 1,8\%$; $P > 0,05$. У групі зіставлення також була відмічена позитивна тенденція

щодо показників, які характеризують функціональний стан МФС, однак суттєво менше виражена, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення курсу лікування у хворих з групи зіставлення зберігалося вірогідне зниження ФІ відносно пацієнтів основної групи ($18,6 \pm 1,2\%$ та $24,9 \pm 1,8\%$ відповідно; $P < 0,05$), більш низькі показники ФЧ ($2,8 \pm 0,05$ та $3,9 \pm 0,06$; $P < 0,05$), ІА підвищився лише до ($12,2 \pm 0,6\%$; $P < 0,05$), ІІ становив $18,1 \pm 1,3\%$, що було значно менше як норми, так і аналогічного показники у хворих основної групи ($P < 0,05$). Отже, використання в комплексі лікування хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, глутаргіну, ербісолу та реамберину патогенетично обгрунтовано, оскільки сприяє нормалізації функціонального стану МФС.

У всіх обстежених пацієнтів відмічалися зсуви рівня імуноглобулінів. До початку лікування рівень ІgА у сироватці крові обстежених із основної групи становив $1,95 \pm 0,09$ г/л, в групі зіставлення – $1,97 \pm 0,09$ г/л, що перевищувало аналогічний показник норми у середньому в 1,2 рази ($P > 0,1$). Концентрація ІgМ в основній групі становила $0,84 \pm 0,07$ г/л, а у групі зіставлення – $0,85 \pm 0,07$ г/л, тобто була меншою стосовно норми у середньому в 1,5 рази ($P > 0,1$). Щодо рівня ІgG, то цей показник в усіх обстежених пацієнтів був меншим за норму у середньому в 1,4 рази і становив у хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, основної групи $8,75 \pm 0,9$ г/л, а у групі зіставлення – $8,6 \pm 0,9$ г/л ($P > 0,1$).

Після завершення лікування встановлено, що в основній групі концентрації вивчених імуноглобулінів наближалися до норми. Концентрація ІgА в основній групі понизилася відносно вихідного значення в 1,2 рази і становила $1,67 \pm 0,09$ г/л, тобто практично відповідала нормі ($1,65 \pm 0,12$ г/л; $P > 0,1$). Щодо концентрацій ІgМ та ІgG, то ці показники підвищилися і наближалися до норми. Так, рівень ІgG підвищився в 1,4 рази і становив $12,1 \pm 0,8$ г/л ($P < 0,05$); концентрація ІgМ після завершення лікування становила $1,19 \pm 0,09$ г/л, що було вище аналогічного показника до початку проведення лікування теж в 1,4 рази ($P < 0,05$).

На момент закінчення загальноприйнятого лікування у хворих групи зіставлення також відмічалася позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, але значно менше виражена, ніж в основній групі. Тому у цих пацієнтів концентрація ІgА залишалася більшою стосовно норми в 1,1 рази і становила $1,83 \pm 0,08$ ($P < 0,01$), концентрації ІgМ та ІgG, навпаки, були меншими відносно аналогічних показників норми, а саме рівень ІgМ підвищився лише до $0,97 \pm 0,07$ г/л, тобто в 1,26 ($P < 0,05$), а рівень ІgG – до $9,8 \pm 0,9$ г/л, тобто в 1,3 рази відносно вихідного значення ($P < 0,05$). Таким чином, включення до комплексу лікування хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину, сприяє повній ліквідації дисімуноглобулінемії.

У хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, обох груп на момент першого обстеження (тобто до початку лікування) відмічався дисбаланс у системі цитокінів, а саме підвищення вмісту у крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНПа) на тлі від-

носної недостатності протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10). Так, до початку лікування у хворих основної групи рівень ФНП α підвищився до $48,3 \pm 1,2$ пг/мл, а у групі зіставлення до $47,9 \pm 1,2$ пг/мл, тобто у середньому в 1,8 рази вище норми (норма $27,3 \pm 1,5$ пг/мл; $P < 0,05$). Аналогічна динаміка відмічена і стосовно ІЛ-1 β , який у пацієнтів основної групи становив $24,6 \pm 0,2$ пг/мл, а в групі зіставлення – $24,4 \pm 0,3$ пг/мл, що було вище норми також у середньому в 1,8 рази (норма $13,8 \pm 0,6$ пг/мл; $P < 0,001$). Підвищення рівня прозапальних цитокінів спостерігалось одночасно з пониженням концентрації протизапальних цитокінів, а саме до початку лікування рівень ІЛ-4 становив $18,4 \pm 2,3$ пг/мл в основній групі обстежених та $18,1 \pm 2,5$ пг/мл у групі зіставлення, що було менше норми ($36,5 \pm 5,2$ пг/мл) у середньому в 2 рази ($P < 0,05$). Щодо ІЛ-10, то цей показник в основній групі понизився до $3,5 \pm 0,8$ пг/мл, а у групі зіставлення – до $3,7 \pm 0,9$ пг/мл, що було у середньому в 2,2 рази нижче норми ($7,9 \pm 0,8$; $P < 0,05$). Після проведення лікування за допомогою включення комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину, в основній групі хворих на ХАлГ, сполучений із ХНХ, відмічалось практично повне відновлення у крові як рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП α), так і протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10). У групі зіставлення відмічалась лише деяка позитивна динаміка з боку вивчених показників, однак все ж таки концентрація прозапальних і протизапальних відрізнялася як від показника норми, так і від аналогічних показників у пацієнтів із основної групи.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової задачі в галузі медицини, а саме внутрішніх хвороб – підвищення ефективності лікування хворих на ХАлГ, сполучений з ХНХ, на підставі застосування сучасних вітчизняних препаратів гепатозахисної дії – глутаргіну та ербісолу, а також реамберину. Лікування та медична реабілітація хворих із ХАлГ, сполученим з ХНХ, при загостренні патологічного процесу у ГБС може здійснюватися амбулаторно, а також в умовах денного стаціонару.
2. Клінічна картина ХАлГ, сполученого з ХНХ, у періоді загострення патологічного процесу у ГБС характеризується тривалим збереженням гепатомегалії, схильністю до розвитку внутрішньопечінкового холестазу, у зв'язку з чим холестатичний компонент з'являється у 80,5 % обстежених, наявністю астеничних, астено-невротичних або астено-депресивних проявів. В 24,4 % випадків загострення ХНХ попереджає на 2-4 доби клінічні прояви загострення ХАлГ та в 75,6 % випадків загострення ХАлГ і ХНХ виникають одночасно, що свідчить про наявність патогенетичного взаємозв'язку загострень запальних процесів у печінці та жовчовивідних шляхах у хворих з хронічною патологією ГБС алкогольного генезу.
3. Для загострень хронічної патології ГБС алкогольного генезу характерно підвищення рівня СМ, що свідчить про наявність синдрому „метаболічної” ін-

токсикації, накопичення у крові продуктів ПОЛ – МДА і ДК, а також збільшення показника ПГЕ, зниження рівня ВГ у крові, активності ферментів антиоксидантного захисту – КТ і СОД і вмісту у сироватці вітамінів з антиоксидантними властивостями, що свідчить про активацію ПОЛ та пригнічення системи АОЗ.

4. Імунологічні зсуви у хворих з ХАлГ, сполученим з ХНХ, у періоді загострення характеризуються наявністю вторинного імунодефіцитного стану (Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих лімфоцитів з фенотипом CD4+, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та показника РБТЛ, а також індексів ФАМ) на тлі дисімуноглобулінемії, підвищення концентрації ЦК, переважно за рахунок найбільш токсигенних середньомолекулярних імунних комплексів та дисбалансом факторів ПАР – збільшенням вмісту β-лізину у крові та зменшенням концентрації лізоциму. Отримані дані свідчать про суттєві розлади регуляції імунологічних реакцій в обстежених хворих, що підтверджується дисбалансом цитокінового профілю – підвищенням вмісту у крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ФНПа) на тлі відносної недостатності протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10).

5. Включення комбінації глутаргіну та ербісолу до лікувального комплексу у хворих на ХАлГ у фазі загострення, сполучений із ХНХ, сприяє прискоренню досягнення ремісії захворювання в середньому на $10,6 \pm 2,3$ дні, обумовлює ліквідацію синдрому внутрішньопечінкового холестазу, поліпшення та поступову нормалізацію імунологічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. У патогенетичному плані при використанні комбінації глутаргіну та ербісолу відмічається збільшення активності ПОЛ, підвищення рівня ВГ, активності ферментів системи АОЗ, чітко виражена тенденція до покращення імунологічних показників, у тому числі зменшення дисбалансу прозапальних (ІЛ-1β, ФНПа) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів.

6. Введення реамберину сприяє швидкому зменшенню проявів „метаболічної” інтоксикації, лабораторним підтвердженням чого є зниження рівня СМ та концентрації продуктів ПОЛ – МДА і ДК у крові.

7. За даними диспансерного обстеження тривалість стійкої ремісії хронічної патології ГБС алкогольного генезу (ХАлГ, сполученого з ХНХ) в середньому на $3,8 \pm 0,2$ місяці перевищує даний показник у хворих, які отримували загальноприйняте лікування, а частота виникнення загострень даної патології протягом 1 року диспансерного нагляду знижувалася в 2,8 рази. Це є підставою для рекомендацій по використанню глутаргіну, ербісолу та реамберину у комплексній терапії хворих на ХАлГ, сполучений з ХНХ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на ХАлГ, сполучений з ХНХ, з метою оптимізації лікування в амбулаторних умовах та досягнення стійкої ремісії захворювання доцільно включати до лікувального комплексу комбінацію вітчизняних препаратів з гепато-

протекторною, антиоксидантною, детоксифікуючою, імуномодулюючою, мембраностабілізуючою активністю – глутаргін по 0,5 г 3-4 рази на добу усередину протягом 20-30 днів поспіль та одночасно ербісол по 2 мл 1-2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 15-20 днів.

2. При наявності виражених проявів „метаболічної” інтоксикації доцільно хворим з ураженням ГБС алкогольного генезу перспективно введення детоксифікуючого препарату реамберину по 400 мл 1 раз на добу протягом 3-5 діб поспіль, що сприяє зниженню ендogenous токсикозу та активності ліпопероксидації.

3. Критеріями ефективності лікування хворих на ХАЛГ, сполучений з ХНХ, поряд з прискоренням досягнення клінічної ремісії і ліквідацією синдрому внутрішньопечінкового холестазу можуть служити зниження концентрації СМ у крові та нормалізація цитокінового профілю, тобто співвідношення вмісту у крові цитокінів з прозапальною (ІЛ-1 β , ФНП α) та протизапальною (ІЛ-4, ІЛ-10) активністю.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

1. Шаповалов К.А. Влияние глутаргина на клинико-биохимические показатели при патологии печени у больных с алкогольной зависимостью // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, №5. – С. 189-193.
2. Шаповалов К.А. Эффективность комбинации глутаргина и эрбисола и ее влияние на показатели перекисного окисления липидов при патологии печени у больных с алкогольной зависимостью // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, №6. – С. 172-174.
3. Шаповалов К.А. Влияние глутаргина и эрбисола на систему глутатиона и уровень витаминов с антиоксидантными свойствами при патологии печени у больных, злоупотребляющих алкоголем // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, №1. – С. 194-195.
4. Шаповалов К.А. Вплив глутаргину та ербісолу на функціональний стан печінки у хворих з хронічною алкогольною інтоксикацією // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, №2. – С. 178-180.
5. Шаповалов К.А. Вплив холенорму на показники перекисного окислення ліпідів при гепатиті алкогольного генезу // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, №4. – С. 178-179.
6. Шаповалов К.А. Влияние реамберина на показатели перекисного окисления липидов при лечении больных с хроническим гепатитом алкогольной этиологии // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, №5. – С. 184-185.
7. Шаповалов К.А. Влияние глутаргина, эрбисола и реамберина на показатели перекисного окисления липидов при лечении больных с хроническим алкогольным гепатитом // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, №6. – С. 174-175.
8. Шаповалов К.А. Вплив глутаргину та ербісолу на показники “метаболічної інтоксикації” у хворих з хронічним гепатитом на тлі хронічної алкогольної інтоксикації // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, №1. – С. 193-194.

9. Шаповалов К.А. Интерфероновий статус у хворих хронічним алкогольним гепатитом // Імунологія та алергологія. – 2005. - №1. – С. 42 – 43.
10. Шаповалов К.А. Вплив глутаргіну на функціональний стан печінки у хворих з хронічним алкогольним гепатитом // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2003. – Вип. – 4 (50). – С. 493 – 499.
11. Шаповалов К.А. Вплив комбінації глутаргіну та ербісолу на показники фагоцитарної активності моноцитів у хворих з алкогольною залежністю та хронічною патологією печінки // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2003. – Вип. – 6 (52). – С. 137 – 142.
12. Шаповалов К.А. Вплив комбінації глутаргіну та ербісолу на деякі імунологічні показники у хворих із алкогольною залежністю та фоні хронічної патології печінки // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. – 1 (54). – С. 246 – 251.
13. Шаповалов К.А. Вплив глутаргіну на деякі імунологічні показники у хворих на хронічний алкогольний гепатит // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. – 2 (55). – С. 234 – 240.
14. Шаповалов К.А. Вплив глутаргіну та ербісолу на показники системи антиоксидантного захисту у хворих із хронічним алкогольним гепатитом // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. – 3 (56). – С. 241 – 247.
15. Шаповалов К.А. Вплив комбінації глутаргіну та ербісолу на клінічні показники та стан природної антиінфекційної резистентності у хворих на хронічний алкогольний гепатит // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. – 4 (57). – С. 83 – 90.
16. Шаповалов К.А. Вплив глутаргіну та ербісолу на показники системи глутатіону у хворих з хронічним алкогольним гепатитом // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. – 5 (58). – С. 187 – 192.
17. Шаповалов К.А. Ефективність використання ербісолу та мінеральної води “Біловодська” у комплексі реабілітаційних заходів у хворих із хронічним ураженням гепатобіліарної системи алкогольного генезу // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. – 6 (59). – С. 303 – 310.
18. Шаповалов К.А. Влияние препарата растительного происхождения холенорма на клинико-биохимические показатели у больных с алкогольной зависимостью // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. – 8 (61). – С. 341 – 349.

19. Шаповалов К.А. Влияние комбинации глутаргина и эрбисола на показатели перекисного окисления липидов при патологии печени у больных с алкогольной зависимостью // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. – 9 (62). – С. 254 – 261.
20. Шаповалов К.А. Вплив глутаргіну та препарату рослинного походження холенорму на показники перекисного окислення ліпідів у хворих з хронічною патологією гепатобіліарної та гастродуоденальної систем на тлі хронічного алкоголізму // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. – 10 (63). – С. 199 – 207.
21. Патент №52291 А Україна, МПК⁷ А61К35/28, А61К35/72 Спосіб лікування загострень хронічного алкогольного гепатиту / Фролов В.М., Шаповалов К.А., Терьошин В.О. - № 2002042659. Заявл. 03.04.02 Опубл. 16.12.02. – Бюл. №12.
22. Шаповалов К.А., Овчаренко Н.А. Эффективность глутаргина при патологии печени алкогольного генеза // “Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки”: Мат. наук.-практич. конференції. – Харків, 2003. – С. 103 – 108.
23. Шаповалов К.А. Вплив глутаргіну та ербісолу на клініко-біохімічні показники у хворих з хронічним алкогольним гепатитом // “Досягнення та перспективи використання вітчизняного препарату Глутаргін у клініці внутрішніх хвороб”: Збірник робіт наук.-практ конференції. – Харків, 2005. – С. 100-103.
24. Шаповалов К.А. Иммуномодулирующее действие глутаргина и эрбисола у больных с хронической патологией печени алкогольного генеза, сочетанной с синдромом повышенной утомляемости // Імунологія та алергологія. – 2005. - №3. – С. 114.
25. Шаповалов К.А. Стан клітинного та гуморального імунітету у хворих з хронічним алкогольним гепатитом // “Методологические аспекты регуляции антиген-структурного гомеостаза нервной, эндокринной и иммунной систем”: Сборник тезисов 1 Всеукраинской научной конференции. – Запорожье, 2005. – С. 102.
26. Шаповалов К.А., Фролов В.М. Спосіб лікування загострень хронічного алкогольного гепатиту // Реєстр галузевих нововведень. – Київ: МОЗ України, 2004. – Вип. 20-21.- № 228/21/04.

АНОТАЦІЯ

Шаповалов К.А. Клініко-патогенетична характеристика хронічного алкогольного гепатиту, сполученого з хронічним некалькульозним холециститом, та лікування в амбулаторно-поліклінічних умовах. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. - Луганський державний медичний університет, Луганськ, 2005.

У дисертації узагальнено дані комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження 164 хворих на хронічний алкогольний гепатит

(ХАлГ), сполучений з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), віком від 20 до 60 років. Встановлена патогенетична роль метаболічних та імунологічних порушень у загостренні захворювання, виявлено взаємозалежність між ступенем їх вираження. Патогенетично обґрунтовано доцільність використання комбінації глутаргіну та ербісолу, а також реамберину, в комплексній терапії хворих на хронічний алкогольний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом. Відмічено більш скоріше покращення загального стану пацієнтів, відновлення імунологічних та біохімічних показників, що проявляється у досягненні стійкої і повноцінної ремісії захворювання.

Ключові слова: хронічний алкогольний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, лікування, глутаргін, ербісол, реамберин.

АННОТАЦІЯ

Шаповалов К.А. Клинико-патогенетическая характеристика хронического алкогольного гепатита, сочетанного с хроническим некалькулезным холециститом, и лечение в амбулаторно-поликлинических условиях. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Луганский государственный медицинский университет, Луганск, 2005.

В диссертации приведены данные комплексного клинико-лабораторного обследования 164 больных хроническим алкогольным гепатитом (ХАлГ), сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), в возрасте от 20 до 60 лет, которые были распределены на две группы, рандомизированные по полу, возрасту и длительности заболевания. Основная группа включала 102 человека (которые в комплексе лечения дополнительно получали глутаргин, ербисол и реамберин), в группу сопоставления вошли 62 пациента (которые лечились только общепринятыми препаратами в среднетерапевтической дозе). Клиническая картина ХАлГ, сочетанного с ХНХ, характеризовалась частыми обострениями воспалительного процесса в желчном пузыре (3-4 раза в год и чаще), наличием сопутствующей хронической патологии печени невирусного характера, продолжительным течением обострений с одновременным умеренным нарушением функциональных проб печени при недостаточной эффективности общепринятого лечения. Биохимические изменения у больных ХАлГ, сочетанным с ХНХ, характеризовались усилением процессов перекисидации липидов, снижением активности ферментов системы антиоксидантной защиты – каталазы и СОД, а также уровня восстановленного глутатиона, накоплением в крови „средних молекул”, которое свидетельствует о наличии синдрома “метаболической интоксикации”. Иммунологические нарушения у обследованных больных характеризовались Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно со снижением количества циркулирующих лимфоцитов с фенотипом CD4+

(Т-хелперы/индукторы) и уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и показателя РБТЛ, что свидетельствовало об угнетении функциональной активности Т-клеток. Выявлено также снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов у обследованных больных, преимущественно индекса переваривания, что характеризовало незавершенность процессов переваривания микробов, а также повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, в основном за счет наиболее токсичных средне- и низкомолекулярных фракций. У обследованных больных имело место снижение уровня лизоцима и повышение содержания β-лизинов в сыворотке крови, что свидетельствует о падении естественной антиинфекционной резистентности, а также дисбаланс в системе цитокинов (ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-4, ИЛ-10). Включение комбинации глутаргина и эрбисола, а также реамберина в комплекс лечения больных ХАЛГ, сочетанным с ХНХ, способствовало улучшению общего самочувствия больных, нормализации показателей, которые характеризуют функциональное состояние гепатобилиарной системы, ликвидации синдрома “метаболической” интоксикации, взаимоотношений между прооксидантными и антиоксидантными свойствами крови, ликвидации иммунологических нарушений.

Ключевые слова: хронический алкогольный гепатит, хронический некалькулезный холецистит, лечение, глутаргин, эрбисол, реамберин.

SUMMARY

Shapovalov K.A. Clinical-pathogenetic description of the chronic alcoholic hepatitis, connected with chronic uncalculosis cholecystitis, and treatment, in ambulatory-polyclinic terms. - Manuscript.

The dissertation on reception of a scientific degree of the candidate of medical sciences behind a speciality 14.01.02 - internal illnesses. - Lugansk state medical university, Lugansk, 2005.

In dissertation generalized given complex clinical-laboratory and instrumental inspection of 164 patients with the chronic alcoholic hepatitis (ChaH) connected with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC), in age from 20 to 60 years. Set pathogenetic role of metabolic and immunological violations in sharpening of disease, interdependence is exposed between the degree of their expression. Pathogenetic expedience of the use of combination of glutargin and erbisol is grounded, and also reamberin, in complex therapy of patients with the chronic alcoholic hepatitis connected with chronic uncalculosis cholecystitis. More quick improvement of the common state of patients, renewal of immunological and biochemical indexes is marked, that shows up in achievement of proof and valuable pemiciï of disease.

Key words: chronic alcoholic hepatitis, chronic uncalculosis cholecystitis, treatment, glutargin, erbisol, reamberin.

Здано до набору 20.12.2005 р. Підписано до друку 23.12.2005 р.

Формат 60x90/16. Папір друкарський. Друк офсетний.

Ум. друк. арк. 0,9.

Тираж 100 примірників. Замовлення № ____.

Надруковано ПП Пальчак Андрій Володимирович
91016, м. Луганськ, вул. Коцюбинського, 2/2, тел. (0642) 55-19-83