

ВПЛИВ НУКЛЕІНАТУ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО БЕЗКАМ'ЯНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

Кузнєцова Л.В., Фролов В.М., П М.О., Круглова О.В.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ); ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. За останні роки у більшості країн світу спостерігається прогресуюче зростання захворюваності на синдром хронічної втоми (СХВ) [2, 17, 34, 35]. Відомо, що екологічні наслідки техногенного впливу, глобальне просторове розсіювання токсичних елементів з забрудненням при цьому значних територій та все більш зростаюча інтенсифікація життя обумовлюють підвищення частоти зустрічання межевих психопатологічних та імунодепресивних станів, в тому числі СХВ [3, 4, 10, 29, 33]. Під СХВ в теперішній час вважають такий хронічний патологічний стан, який характеризується наявністю постійного відчуття втомленості, що не лише тривало зберігається але навіть посилюється та супроводжується зниженням розумової та фізичної працездатності, субфебрилітетом, збільшенням та чутливістю при пальпації задньощийних лімфатичних вузлів (симптом Дранніка-Фролова), нерідко розвитком соматоформних депресивних реакцій на тлі симптомокомплексів астено-невротичного, астено-депресивного або психовегетативного регістрів [4, 26-28]. Детальні клініко-епідеміологічні дослідження дозволили встановити, що захворюваність на СХВ особливо поширена в регіонах з екологічно несприятливою ситуацією, що характеризується високим рівнем забруднення довкілля відходами великих промислових підприємств та іншими хімічно небезпечними речовинами (ксенобіотиками) або радіонуклідами (внаслідок сумно відомої аварії на Чорнобильській АЕС), які негативно впливають на стан імунної системи та хромосомний апарат клітин і обумовлюють формування вторинного імунодефіцитного стану та цитогенетичних порушень [4, 27]. Статистичні дані свідчать, що у мешканців великих промислових регіонів відмічається також збільшення захворюваності на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) [7, 24], який нерідко сполучається з СХВ [26].

Відомо, що СХВ часто виникає після перенесеної вірусної або вірусно-бактеріальної інфекції і тому в англомовній літературі нерідко йменується «післяінфекційним синдромом хронічної втоми» (the post-infectious chronic fatigue syndrome) [3, 4, 17, 27]. СХВ частіше реєструється у осіб молодого, найбільш працездатного віку, особливо жінок, які хворіють в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки [17, 35]. При СХВ виявляються дві групи симптомів: з одного боку такі, що можуть вважатися характерними для загострення хронічної персистуючої інфекції (субфебрилітет, збільшення та чутливість підщелепних та задньощийних лімфовузлів, помірно виражений загальнотоксичний синдром) та з другого боку, симптоми, які вважаються притаманними межовій нервово-психічній патології (загальна слабкість, нездужання, хронічна втома, яка не проходить навіть після досить тривалого відпочинку, збільшення емоціональна лабільність тощо) [3, 17, 26].

В теперішній час вважають, що в патогенезі СХВ суттєве значення має психонейроімунна дисфункція та водночас дисрегуляція лімбичної зони кори головного мозку, яка виникає вторинно, у відповідь на негативний вплив вірусної інфекції та різних стресових факторів [2, 10, 17, 29]. На думку багатьох науковців, імунні порушення, які характерні для СХВ, виникають нерідко внаслідок негативного впливу на організм людини антропогенних факторів навколишнього середовища, які взагалі мають характер чинників ризику для здоров'я населення [26, 27]. Численні дані також указують на те, що при СХВ спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення, тобто формується типовий вторинний імунодефіцитний стан [4, 9, 27, 28]. Існує велике число „пускових механізмів“, що викликають імунологічні реакції, які залучають різні типи клітин крові і біологічно активних факторів, тому можна вважати, що у хворих з СХВ ці механізми також порушені, що обумовлює в патогенетичному плані прогресування даної патології [4, 36].

У клінічному плані показником наявності у хворих на СХВ вторинних імунодефіцитних станів при об'єктивному обстеженні та ретельному зборі анамнезу є дані щодо суттєвого зростання частоти повторних ГРВІ, гострого тонзиліту, та формування хронічної тонзиллярної патології, причому дані захворювання як правило, мають змішану вірусно-бактеріальну етіологію [5, 27]. СХВ також характеризується періодичним субфебрилітетом, першінням і болем у горлі, пов'язаним із наявністю хронічного тонзиліту та хронічного фарингіту, частішанням випадків рецидивуючого герпесу внаслідок активації хронічної персистуючої герпетичної інфекції [5, 27]. Характерні імунологічні зсуви у хворих на СХВ, які проявляються суттєвими негараздами з боку показників як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді [4, 5, 9]. Оскільки загальноприйнята терапія хворих на СХВ недостатньо ефективна, потрібне удосконалення підходів до лікування таких пацієнтів.

Відомо, що існуючі способи лікування хворих з СХВ недостатньо ефективні, та недостатньо враховують характер та напрямку імунних зсувів при даній патології [17, 29]. Це потребує розробки раціональних підходів до терапії СХВ з обов'язковим проведенням імунокорекції та імунореабілітації.

В цьому плані нашу увагу привернула перспективність використання у лікуванні хворих на СХВ на тлі ХБХ сучасного імуноактивного препарату з дріжджової РНК нуклеїнату [14, 18, 30].

Протягом останніх років лікувальні препарати на основі рибонуклеїнових кислот досить активно впроваджуються в практичну медицину [6, 11, 16]. Вони ефективні, нетоксичні, підвищують імунну реактивність організму, стимулюють утворення гемоглобіну та еритроцитів, сприяють нормалізації різноманітних метаболічних проявів патологічних

процесів [1, 6, 12, 15]. Препарати РНК стимулюють міграцію стовбурових клітин кісткового мозку, мають протизапальну дію, нормалізують NO-синтетазну активність, зменшують зону та масу некрозу в місці інфаркту міокарда і попереджують пошкодження кардіоміоцитів при кардіцитолізі [12, 18, 19, 21, 37]. Вони також стимулюють білковий синтез у клітинах і мають протипухлинну активність [6, 19].

Препарати дріжджової РНК тривалий час привертають увагу дослідників своїм широким спектром біологічної активності, що дало можливість створити на їх основі ліки у вигляді імуномодуляторів [6, 19]. Препарати РНК можуть збільшувати антитілоутворення та скорочувати індуктивну фазу антитілогенезу. Показано здатність дріжджової РНК нормалізувати деякі занижені або підвищені імунологічні показники, в першу чергу це стосується Т-лімфоцитів, кооперації Т- і В-лімфоцитів, активації функції макрофагів тощо. Показано, що через 2 години після введення екзогенної РНК включається в РНК лімфоцитів і макрофагів. В моделях виявили специфічну протизапальну активність, пригнічують агрегацію тромбоцитів індуктованих арахідоною кислотою [18]. Встановлено, що сучасний імуоактивний та протизапальний препарат нуклеїнату має переваги стосовно раніше застосованого нуклеїнату натрію за рахунок збільшеної специфічної активності та більш високого ступеня очищення [15].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана у відповідності до основного плану НДР Національної медичної академії післядипломної освіти та ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом НДР «Синдроми хронічної втоми та підвищеної стомлюваності в умовах великого промислового регіону: епідеміологія, патогенез, клініка, лікування і профілактика» (№ держреєстрації 0102U003362).

Метою дослідження було вивчення впливу сучасного імуоактивного вітчизняного препарату нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету при лікуванні хворих з синдромом хронічної втоми на тлі ХБХ.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом було 70 хворих з СХВ у віці від 25 до 50 років, з них 39 чоловіків (55,7%) та 31 жінка (44,3%). Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи - основну (36 хворих) і зів'язану (34 особи), які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем СХВ відповідно до класифікації Г.М. Дранніка [4]. Діагноз ХНХ було встановлено у відповідності до Наказу МОЗ України № 271 (2005 р.), а також стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. При цьому всі хворі, які були під спостереженням, постійно проживали в умовах екологічно несприятливих регіонів, зокрема Донбасу, з напруженою екологічною ситуацією, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я й вихідний (фоновий) імунний статус пацієнтів [27].

Пацієнти, які були під наглядом, одержували симптоматичну та посиндромну терапію СХВ згі-

дно існуючих рекомендацій [2, 17]. Крім того, хворі основної групи додатково отримували препарат вітчизняного виробництва нуклеїнату, який призначали усередину по 2 капсули (0,5 г) 3 рази на добу протягом 20-25 днів.

Нуклеїнату зареєстрований в Україні в якості лікарського засобу (реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02) і дозволений до медичного застосування (Наказ МОЗ України № від 10.12.2009 р.) [13]. Це сучасний імуоактивний препарат, що нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності [11, 14, 23]. Крім того, нуклеїнату володіє протизапальною (антитілогенною) активністю і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів [18, 22]. В основі фармако-терапевтичних ефектів нуклеїнату лежать наступні метаболічні механізми: стимулювання процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів репаративної регенерації; підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, зокрема АТФ; нормалізація NO-синтетазної активності, інгібування окисних процесів у клітинних біомембранах [19]. Внаслідок позитивної дії нуклеїнату на метаболічні процеси на клітинному та субклітинному рівні відмічається стабілізація біомембран клітин та оптимізація окисно-відновних процесів у тканинах; підвищення продукції ендогенних ІФН та, внаслідок цього, стимулювання протівірусного захисту; активація гіпофізарно-наднирковозалозної системи зі збільшенням продукції ендогенних глюкокортикоїдів [15, 16]. При застосуванні нуклеїнату в клінічних умовах встановлено його протиалергічна дія, в тому числі у дітей, хворих на бронхіальну астму [11], покращення факторів неспецифічної резистентності в осіб, які часто хворіють на запальну патологію органів дихання [14], корекція імунних порушень у хворих з хронічним катаральним гінгівітом, сполученим з множинним карієсом [23], корекція клітинних та гуморальних факторів імунітета у хворих на вітряну віспу, в тому числі при тяжкому перебігу хвороби [29]. Раніше нами було встановлено позитивний вплив нуклеїнату на стан системи фагоцитуючих макрофагів у хворих з синдромом підвищеної стомленості [31]. Тому було цілком доцільним вивчення імунологічних аспектів фармакологічної дії нуклеїнату у хворих на СХВ.

При імунологічному дослідженні у всіх хворих, що були під наглядом, вивчали загальну кількість Т- (CD3+) і В- (CD22+) лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті [25] з використанням моноклональних антитіл (МКАТ). Використовували комерційні МКАТ виробництва НВЦ «МедБіоСпектр» (РФ-Москва) класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+. Обчислювали імунорегуляторний індекс хелперно/супресорного співвідношення як співвідношення CD4/CD8 [25]. Функціональну активність Т-лімфоцитів оцінювали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом [8].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному

комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакели ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica 6,0), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях ефективності лікарських препаратів [32].

Отримані результати та їх обговорення. До початку проведення лікування скарги обстежених пацієнтів з діагнозом СХВ на тлі ХБХ характеризувалися 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 болю в області серця), наявністю 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 задньощийних лімфатичних вузлів (по-

зитивний симптом Дранніка-Фролова), що в патогенетичному плані було наслідком персистенції в них вірусних агентів, зокрема герпесвірусів [27]. 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 сучасним даним клінічного досвіду низки авторів [2, 17, 26]. У частини хворих було також відмічено помірне збільшення розмірів печінки, яка виступала з-під реберного краю на 2-4 см, підвищення її щільності, чутливість печінкового краю при пальпації, слабо або помірно позитивні симптоми Кера, Ортнера, Раухбе, що свідчило про наявність помірного загострення або неповної ремісії ХБХ. За даними УЗД органів черевної порожнини у всіх хворих основної та групи зіставлення відмічалось потовщення та двоконтурність стінки жовчного міхура, наявність в його порожнині концентрованої жовчі (детриту), нерідко також деформація жовчного міхура перетинками.

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що до початку лікування в обох групах хворих на СХВ, сполучений з ХБХ, виявлялися певні зсуви з боку вивчених клітинних показників імунітету. Вказані імунні порушення принципово характеризувалися вірогідним зменшенням показника РБТЛ з ФГА, що свідчило про пригнічення функціонального стану Т-лімфоцитів, наявності Т-лімфопенії різного ступеня вираженості та дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у суттєвому зменшенні числа CD4+-клітин (Т-хелперів/індукторів) на фоні лише помірного зниження числа Т-супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцитів); в той же час вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків зберігався біля нижньої межі норми, як це відображено у таблиці 1.

Таблиця 1. Показники клітинної ланки імунітету у хворих з СХВ на тлі ХБХ, до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		Основна (n=36)	зіставлення (n=34)	
CD3+, % 10 ⁹ /л	69,5±1,7	46,8±1,8**	47,6±1,9**	>0,1
	1,32±0,03	0,78±0,03**	0,8±0,03**	>0,1
CD4+, % 10 ⁹ /л	45,3±1,3	29,4±1,5**	30,1±1,7**	>0,05
	0,86±0,02	0,49±0,02**	0,51±0,03**	>0,1
CD8+, % 10 ⁹ /л	22,1±0,8	20,8±0,8*	20,9±0,9	>0,1
	0,42±0,02	0,35±0,01**	0,34±0,01**	>0,1
CD4/CD8	2,05±0,05	1,41±0,03***	1,44±0,03***	>0,05
	21,6±0,9	20,8±0,7	21,0±0,9	>0,1
CD22+, % 10 ⁹ /л	0,41±0,02	0,35±0,01*	0,35±0,01	>0,1
	65,5±2,2	39,2±2,0***	40,9±2,1***	>0,05
РБТЛ				

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

Згідно цієї таблиці, зміни з боку клітинної ланки імунітету характеризувалися зниженням кількості лімфоцитів з фенотипом CD3+ (Т-лімфопенією) в основній групі – до (46,8±1,8)%, тобто до (0,78±0,03)·10⁹/л, в групі зіставлення – до (47,6±1,9)%, тобто в середньому до (0,8±0,03)·10⁹/л при нормі (1,32±0,03)·10⁹/л в абсолютному вирахованні (P<0,001), що було менше за норму в 1,7 рази та в 1,65 рази відповідно та у відносному – тв 1,49 та 1,46 рази відповідно (P<0,01). Мав місце також дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження числа лімфоцитів

з хелперною активністю (CD4+) у більшості осіб як основної групи, так і групи зіставлення. При цьому число Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+ складало по обох групах в середньому (29,3±1,6)% (в основній групі – (29,4±1,5)%, в групі зіставлення – (30,1±1,7)%) при нормі (45,3±1,3)%; P<0,01), їхня абсолютна кількість складала в основній групі – (0,49±0,02)·10⁹/л, в групі зіставлення – (0,45±0,03)·10⁹/л при нормі ((0,86±0,03)·10⁹/л), що було менш нормальних значень в 1,55 та 1,76 рази у відносному та абсолютному вираховуванні відповідно (P<0,01). Число Т-супресорів/кілерів (Т-

клітин з фенотипом CD8+) у обстежених пацієнтів складало в обох групах $(0,35 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ (при нормі $(0,42 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$; $P < 0,01$) в абсолютному та $(20,6 \pm 1,1)\%$ при нормі $(22,1 \pm 0,8)\%$ у відносному вирахованні ($P > 0,05$).

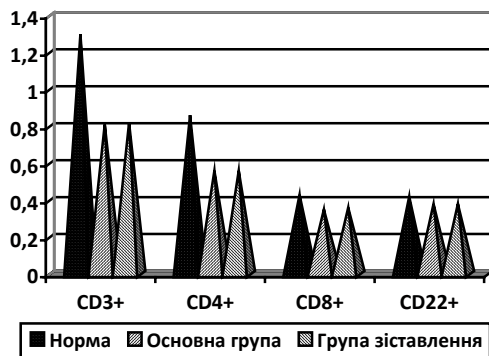


Рисунок 1. Показники клітинної ланки імунітету у хворих з СХВ на тлі ХБХ до початку лікування.

У зв'язку з цим імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у більшості обстежених мав чітку тенденцію до зниження, складаючи $(1,41 \pm 0,03)$ в основній групі та $(1,44 \pm 0,03)$ в групі зіставлення (при нормі $2,05 \pm 0,05$; $P < 0,001$). Рівень В-лімфоцитів у обстежених хворих змінювався незначно. В цілому

Таблиця 2. Показники клітинної ланки імунітету у хворих з СХВ на тлі ХБХ після завершення лікування ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		Основна (n=36)	зіставлення (n=34)	
CD3+, % $10^9/\text{л}$	$69,5 \pm 1,7$	$68,1 \pm 1,9$	$55,1 \pm 1,7^*$	$< 0,05$
	$1,32 \pm 0,03$	$1,25 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,03^*$	$< 0,05$
CD4+, % $10^9/\text{л}$	$45,3 \pm 1,3$	$44,1 \pm 1,4$	$37,2 \pm 1,2^*$	$< 0,05$
	$0,86 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,02^*$	$< 0,05$
CD8+, % $10^9/\text{л}$	$22,1 \pm 0,8$	$22,3 \pm 1,2$	$21,9 \pm 0,6$	$> 0,1$
	$0,42 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,01$	$< 0,05$
CD4/CD8	$2,05 \pm 0,05$	$1,98 \pm 0,03$	$1,75 \pm 0,02^*$	$< 0,05$
CD22+, % $10^9/\text{л}$	$21,6 \pm 0,9$	$21,5 \pm 0,9$	$21,3 \pm 0,8$	$> 0,1$
	$0,41 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,02$	$> 0,1$
РБТЛ %	$65,5 \pm 2,2$	$62,3 \pm 1,9$	$48,7 \pm 2,2^{**}$	$< 0,01$

Як видно з таблиці 2, кратність зростання абсолютної кількості загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+) після завершення лікування, у хворих групи зіставлення складала 1,25 рази, в той час як в основній групі – 1,65 рази. В основній групі загальний рівень Т-лімфоцитів (CD3+) на момент завершення лікування складав $(1,25 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$, а в групі зіставлення – лише $(1,0 \pm 0,4) \cdot 10^9/\text{л}$, ($P < 0,05$). Було відмічено також істотне зростання кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+) при застосуванні у терапевтичному комплексі сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату разом з ліквідацією Т-лімфопенії. При цьому на момент завершення лікування в основній групі хворих цей показник складав $(0,81 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$ в абсолютному та $44,1 \pm 1,4\%$ - у відносному вирахованні, тоді як у групі зіставлення $(0,67 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ та $(37,2 \pm 1,2)\%$ відповідно ($P < 0,05$).

Число клітин з фенотипом CD8+ у хворих основної групи після завершення курсу лікування складало $(0,41 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ (при відповідному показнику у групі зіставлення $(0,39 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$) в абсолютному та $(22,3 \pm 1,2)\%$ (у групі зіставлення - $21,9 \pm 0,6\%$) - у відносному вирахованні. Отже, спо-

скількисть клітин з фенотипом CD22+ відповідала нижньої межі норми і становила в середньому в основній групі $(20,8 \pm 0,7)\%$ та в групі зіставлення $(21,0 \pm 0,9)\%$.

При визначенні показників клітинного імунітету, окрім кількісної оцінки вмісту основних популяцій та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, була проаналізована також функціональна активність Т-клітин. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування складав в середньому $(40,2 \pm 1,9)\%$, що було в 1,63 рази нижче норми ($P < 0,001$) та дорівнював $(39,2 \pm 2,0)\%$ - в основній групі ($P < 0,001$) і $(40,9 \pm 2,1)$ в групі зіставлення ($P < 0,001$) при нормі $(65,5 \pm 2,2)\%$. Таким чином, у хворих на СХВ, сполучений з ХБХ, до початку проведення лікування був виявлений вторинний імунодефіцитний стан, переважно з відносним супресорним варіантом.

Повторне дослідження показників клітинної ланки імунітету було здійснено після завершення основного курсу лікування. Як відображено у таблиці 2, в основній групі хворих відмічалася більш значна позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, яка заключалася у ліквідації Т-лімфопенії, підвищенні кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+), нормалізації співвідношення CD4/CD8.

стерігається вірогідно більш виражена позитивна динаміка в плані ліквідації дисбаланса субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у хворих основної групи, які приймали нуклеїнат. Наглядно це виражається у зростанні імунорегуляторного індексу CD4/CD8: в основній групі в ході лікування він збільшився у середньому в 1,4 рази, та складав $1,98 \pm 0,03$, тоді як у групі зіставлення значення даного індексу зростало менш значно – тільки в 1,18 рази ($P < 0,05$). Аналогічні дані отримані також стосовно показника РБТЛ, який після завершення лікування в основній групі набув практично нормального значення і становив в середньому $(62,3 \pm 1,9)\%$, тобто був вище початкового значення у середньому в 1,59 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення кратність зростання показника РБТЛ протягом лікування складала лише 1,2 рази; його збільшення досягло лише $(48,7 \pm 2,2)\%$, що було в 1,34 рази нижче норми та в 1,28 рази менше показника РБТЛ у хворих основної групи ($P < 0,05$).

Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати, що використання сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату в лікувальному комплексі у хворих на СХВ на тлі ХБХ, па-

тогенетично обґрунтовано, клінічно доцільно та перспективно, оскільки сприяє відновленню імунного гомеостазу, зокрема, ліквідації Т-лімфопенії та дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-клітин, нормалізації функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

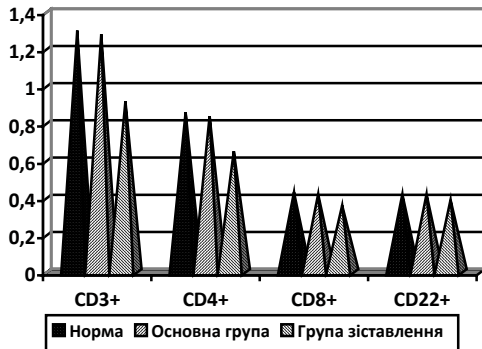


Рисунок 2. Показники клітинної ланки імунітету у хворих з СХВ на тлі ХБХ після проведеного лікування.

Поряд з нормалізацією або вираженим покращенням вивчених показників клітинної ланки імунітету у хворих на СХВ основної групи (яка отримувала нуклеїнат) в ході лікування відмічалася також чітко виражена позитивна динаміка клінічної симптоматики, а саме - поступово зменшувалася вираження астеничних або астено-невротичних проявів, підвищувався загальний емоційний тонус і працездатність пацієнтів, у більшості випадків в них нормалізувалися нічний сон і апетит. У осіб основної групи також відмічалася ліквідація клінічної симптоматики, що пов'язана з загостренням або нестійкою ремісією ХБХ. У групі зіставлення, яка одержувала тільки симптоматичну терапію в більшості випадків не виявлено стійких позитивних результатів лікування. В них залишалася знижена працездатність, загальна слабкість, нездужання, субфебрилітет та інша суб'єктивна та об'єктивна симптоматика СХВ, зокрема позитивний симптом Дранніка-Фролова, що є надійною клінічною ознакою активації хронічної перситуючої інфекції [27, 28]. Використання нуклеїнату не викликає ніяких небажаних побічних ефектів, добре переноситься хворими. Клінічний досвід показав, що використання препарату не має протипоказань, він добре переноситься та не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі і алергічних реакцій, тому може бути рекомендований для поширеного використання в комплексній терапії СХВ, сполученого з ХБХ.

Таким чином, одержані дані свідчать про клінічну ефективність, патогенетичну обґрунтованість та доцільність включення сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату до терапевтичного комплексу з метою оптимізації лікування хворих з СХВ на тлі ХБХ.

Висновки:

1. У хворих з СХВ на тлі ХБХ до початку лікування в обох обстежених групах була однотипова картина захворювання, яка характеризувалася поєднанням скарг диспепсичного, астеничного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру з вегетативними розладами: біль у правому підребер'ї, поєднана з нелокалізованим болем в м'язах, загальною слабкістю і запамороченням. У частини хворих було також відмічено помірне

збільшення розмірів печінки, яка виступала з-під реберного краю на 2-4 см, підвищення її щільності, чутливість печінкового краю при пальпації, слабо або помірно позитивні симптоми Кера, Ортнера, Раухбе, що свідчило про наявність помірного загострення або неповної ремісії ХБХ.

2. Для хворих на СХВ на тлі ХБХ, які спостерігалися, були типовими психоемоційні розлади, які характеризувалися симптоматикою астеничного або астено-невротичного, рідше астено-депресивного характеру. Тому серед суб'єктивних симптомів домінуючими були постійне відчуття втоми, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання відмічалось у переважної більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тупого дифузного болу в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко мав місце періодично виникаючий субфебрилітет, переважно у вечірній час, збільшення і чутливість або помірна болючість задньощийних лімфовузлів (симптом Дранніка-Фролова).

3. У переважної більшості пацієнтів з СХВ на тлі ХБХ до початку лікування виявлені порушення з боку показників клітинної ланки імунітету, які характеризувалися Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів з дефіцитом циркулюючих CD4+ лімфоцитів, а також зменшенням імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та пригніченням РБТЛ з ФГА, що в цілому свідчить про наявність вторинного імунодефіциту. При вивченні імунологічних показників, які характеризують клітинну ланку імунітету, у хворих на СХВ на тлі ХБХ, до початку лікування документовано зниження кількості CD3+лімфоцитів в середньому в 1,5 рази, клітин з фенотипом CD4+ – в 1,8 рази, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 – в 1,4 рази відносно норми. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування був в середньому в 1,7 рази нижче норми. Таким чином, у хворих на СХВ на тлі ХБХ до початку проведення лікування був виявлений вторинний імунодефіцитний стан, переважно з відносним супресорним варіантом.

4. Включення сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату до комплексу лікування сприяє позитивній динаміці показників клітинної ланки імунітету у хворих з СХВ на тлі ХБХ, в тому числі забезпечує ліквідацію Т-лімфопенії, підвищення вмісту CD3+ та CD4+лімфоцитів у периферійній крові, нормалізацію імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА.

5. У групі зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, на момент завершення лікування залишалися зниженим число (CD3+)-лімфоцитів, яке дорівнювало в середньому $(1,0 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$, що було в 1,32 рази менш норми; (CD4+)-лімфоцитів – $(0,67 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$, що було менш нормальних значень у 1,28 рази. Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у пацієнтів групи зіставлення дорівнював $1,7 \pm 0,02$, що було менш норми в 1,2 рази. Показник РБТЛ досягав значення $(48,7 \pm 2,2)\%$, що було в 1,34 рази нижче норми. Таким чином, проведення лише загальноприйнятого лікування СХВ на тлі ХБХ не забезпечує повного відновлення показників клітинної ланки імунітету,

що свідчить про збереження порушень імунного гомеостазу.

6. В клінічному плані застосування нуклеїнату сприяло покращенню як суб'єктивної, так і об'єктивної симптоматики серед обстежених хворих на СХВ на тлі ХБХ, що в цілому характеризувалося ліквідацією або зменшенням вираженості астеничних або астено-невротичних проявів та зникненням симптомів загострення хронічного запального процесу у жовчному міхурі.

7. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату до програми лікувальних заходів у хворих з СХВ на тлі ХБХ.

8. В подальшому було б доцільним проаналізувати вплив імуноактивного препарату нуклеїнату на функціональний стан системи фагоцитуючих макрофагів у хворих з СХВ на тлі ХБХ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андріюг Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андріюг // Здоров'я України // 2007. - № 17 (174). - С. 54-55.
2. 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.
3. Гецько Ю. Синдром хронической усталости / Ю. Гецько // Terra genealogica. - 2005. - № 5. - С. 20-45.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [3-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2006. - 482 с.
5. Дранник Г.Н. Иммунокоррекция и иммуно-реабилитация при синдроме хронической усталости и иммунной дисфункции / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // Иммунология та алергологія. - 2005. - № 3. - С. 72-73.
6. Земсков А.М. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.
7. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А.А. Ильченко. - М.: Анахарсис, 2006. - 448 с.
8. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С. 76-78.
9. Кузнєцова Л.В. Вплив поліоксидонію на показники клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холециститу / Л.В. Кузнєцова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін // Український медичний альманах. - 2010. - Т. 13, № 1. - С.
10. Логановский К.Н. Синдром хронической усталости - болезнь тысячи наименований / К.Н. Логановский // Український медичний часопис. - 1998. - № 5 (7). - С. 6-16.
11. Марусик У.І. Вплив нуклеїнату на показники активності нейтрофілів та еозинофілів крові школярів, хворих на бронхіальну астму / У.І. Марусик // Иммунология та алергологія. - 2008. - № 3. - С. 53-54.
12. Нещерет О.П. Вплив рибонуклеїнової кислоти на кровообіг та його адрегергічну і холінергічну регуляцію / О.П. Нещерет, З.Ю. Ткачук, О.О. Майбенко // Фізіол. журнал. - 2009. - Т. 55, № 6. - С. 20-29.
13. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.
14. Опыт применения препарата «Нукленат» в лечении часто болеющих воспалительными заболеваниями органов дыхания // Ж.Д. Семидоцкая, Т.В. Бездетко, И.А. Чернякова, Т.Ю. Химич // Иммунология та алергологія. - 2007. - № 2. - С. 68-69.
15. Патент (Евразийский) № 010182. МПК C12N15/11, A61K31/7105, A61K36/06, A61P29/00(2006.01). Способ лечения воспаления и связанных с ним заболеваний и способ улучшения уровня не менее одного показателя крови, а также способ очистки дрожжевой рибонуклеиновой кислоты / Ткачук З.Ю. - № 200201015; заявл. 26.03.01; опубл. 06.03.08.
16. Патент України № 66416. МПК⁷ A61P7/00, A61P37/00. Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК / Ткачук З.Ю. - № 200911219; заявл. 05.11.09; опубл. 25.03.10; Бюл. № 6.
17. Тихонова С.О. Синдром хронічної втоми: огляд проблеми та перспективні напрямки лікування / С.О. Тихонова, Г.І. Квітчата, О.О. Гайдукова // Вісник фармації. - 2007. - № 2. - С. 75-78.
18. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуювальної і протизапальної дії дріжджової РНК in vivo та in vitro / З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, Л.В. Ткачук // Біополімери і клітина. - 2006. - Т. 22, № 2. - С. 109-115.
19. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації / З.Ю. Ткачук, Т.Г. Яковенко // Доповіді Національної академії наук України. - 2006. - № 12. - С. 161-166.
20. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів in vitro / З.Ю. Ткачук // Доповіді Національної академії наук України. - 2008. - № 8. - С. 164-168.
21. Ткачук З.Ю. Экспериментальное исследование кардиопротективной активности рибонуклеиновой кислоты при катехоламиновом инфаркте миокарда // З.Ю. Ткачук, Л.А. Чайка, В.В. Либина // Вісн. фармації та фармакології. - 2009. - № 3. - С. 14-18.
22. Ткачук З.Ю. Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кислот на моделі агрегації тромбоцитів in vitro / З.Ю. Ткачук, Л.В. Ткачук, В.В. Ткачук // Вісник фармакології та медицини. - 2010. - № 5. - С. 44-48.
23. Труфанов С.Ю. Иммунные нарушения у больных хроническим катаральным гингивитом, сочетанным с множественным карисом, и их коррекция нуклеином / С.Ю. Труфанов // Иммунология та алергологія. - 2008. - № 3. - С. 39.
24. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.
25. Фролов В.М. Моноклональные антитела в

изучении показателей клеточного иммунитета у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Баскаков** // *Лаборат. дело.* – 1989. – № 6. – С. 71-72.

26. **Фролов В.М.** Эпидемиологические и клинко-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости / **В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Барияк** // *Архів психіатрії.* – 1998. – № 1 (16). – С. 46 – 62.

27. **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-

28. **Фролов В.М.** Проявление клинко-иммунологических признаков синдрома хронической усталости у больных бронхиальной астмой и иммунотропная терапия полиоксидонием е на фоне базисного лечения / **В.М. Фролов, Л.В. Кузнецова, А.М. Пилецкий** // *Сімейна медицина.* – 2007. – № 4. – С. 42-44.

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

30. **Фролов В.М.** Эффективность нуклеинату при иммунокорекции витряной віспи // **В.М. Фролов, І.В. Лоскутова** // *Український медичний альманах.* – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 170-174.

31. **Фролов В.М.** Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом по-

вышенной утомляемости / **В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин** // *Імунологія та алергологія.* – 2009. – № 2-3. – С. 138-141.

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

33. **Cleare A.J.** Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome / **A.J. Cleare, J. Bearn, T. Allain** // *J. Affect. Disord.* – 1995. – V. 34, № 4. – P. 283-289.

34. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study / **C. Heim, D. Wagner, E. Maloney, D.A. Papanicolaou [et al]** // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – V. 63. – № 11. – P. 1258-1266.

35. **Fukuda K.** The chronic fatigue syndrome; a comprehensive approach to its definition and study / **K. Fukuda, S.E. Straus, I. Hickie** // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – V. 121. – P. 953-959.

36. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium / **B. Manuely Keenoy, G. Moorkens, J. Vertommen, M. Noe [et al]** // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2000. – № 19 (3). – P. 374-382.

37. Pat. USA №6.737.271B1. Compound, composition and method for the treatment of inflammatory and inflammatory-related disorders / **Tkachuk Z.** – Appl. 09.534.509. – Date of patent – 18/05/2004.

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадин М.О., Круглова О.В. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холециститу // *Український медичний альманах.* – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 124-130.

У хворих на синдром хронічної втоми (СХВ) на тлі хронічного безкам'яного холециститу (ХБХ) виявляються зміни клітинної ланки імунітету, що характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості CD4+-лімфоцитів імунорегуляторного індексу та функціональної активності Т-лімфоцитів за даними реакції бласттрансформації. Включення нуклеїнату до комплексу лікування хворих на СХВ на тлі ХБХ сприяє прискоренню нормалізації клінічних показників, а в патогенетичному плані – позитивній динаміці показників клітинної ланки імунітету.

Ключові слова: синдром хронічної втоми, хронічний безкам'яний холецистит, клітинний імунітет, нуклеїнат, лікування.

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадин Н.А., Круглова О.В. Влияние нуклеината на показатели клеточного звена иммунитета у больных с синдромом хронической усталости на фоне хронического бескаменного холецистита // *Український медичний альманах.* – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 124-130.

У больных с синдромом хронической усталости (СХУ) на фоне хронического бескаменного холецистита (ХБХ) выявлены сдвиги со стороны клеточного звена иммунитета, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества CD4+-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и функциональной активности Т-лимфоцитов по данным реакции бласттрансформации. Включение нуклеината в комплекс лечения больных СХУ на фоне ХБХ, способствует ускорению нормализации клинических показателей, а в патогенетическом плане – положительной динамике показателей клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, хронический бескаменный холецистит, клеточный иммунитет, нуклеинат, лечение.

Kuznetsova L.V., Frolov V.M., Peresadin N.A., Kruglova O.V. Influence of nucleinat on indicators of a cellular immunity at the patients with a chronic fatigue syndrome on background chronic uncalculosis cholecystitis // *Український медичний альманах.* – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 124-130.

At the patients with a chronic fatigue syndrome (CFS) on background chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) discover changes cellular immunity, which characterized T-lymphopenia, increasing of level CD4+-limphocytis, immunoregular index CD4/CD8 and functional activity of T-limphocytis by facts of reaction blasttransformation. Including nucleinat to the complex treatment of the patients with CFS, combined CUC, promotes acceleration of normalisation clinical picture, and in the pathogenetic plan – positive dynamics of indicators of a cellular immunity.

Key words: chronic fatigue syndrome, chronic uncalculosis cholecystitis, cellular immunity, nucleinat, treatment.

Надійшла 11.10.2010 р.

Рецензент: проф. Л.М.Іванова