

УДК 616.345.566-344.52:616.567-957.345-02
 © Кузнєцова Л.В., Фролов В.М., Пересадін М.О., 2009

ВПЛИВ ПОЛІОКСИДОНІУ НА ПОКАЗНИКИ МІКРОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ПОЄДНАНИМ З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Кузнєцова Л.В., Фролов В.М., Пересадін М.О.

Національна медична академія післядипломної освіти (Київ); Луганський державний медичний університет; Луганський інститут праці та соціальних технологій

Кузнєцова Л.В., Фролов В.М., Пересадін М.О. Вплив поліоксидонію на показники мікрогемодинаміки у хворих із синдромом хронічної втоми поєднаним з хронічним безкам'яним холециститом // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 67-70.

Вивчено вплив поліоксидонію на показники мікрогемодинаміки у хворих із синдромом хронічної втоми (СХВ) поєднаним з хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ). Було встановлено, що поліоксидоній позитивно впливає на стан мікрогемодинаміки. Виходячи з отриманих даних, можна вважати доцільним та перспективним включення імунноактивного препарату до комплексу лікування хворих із СХВ, поєднаним з ХБХ.

Ключові слова: синдром хронічної втоми, хронічний безкам'яний холецистит, мікрогемодинаміка, поліоксидоній.

Кузнєцова Л.В., Фролов В.М., Пересадін Н.А. Влияние полиоксидония на показатели микрогемодинамики у больных с синдромом хронической усталости сочетанным с хроническим бескаменным холециститом // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 67-70.

Изучено влияние полиоксидония на показатели микрогемодинамики у больных с синдромом хронической усталости (СХУ), сочетанным с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ). Было установлено, что полиоксидоний позитивно влияет на состояние микрогемодинамики. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным и перспективным включение данного иммуноактивного препарата в комплекс лечения больных с СХУ, сочетанным с ХБХ.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, хронический бескаменный холецистит, микрогемодинамика, полиоксидоний.

Kuznetsova L.V., Frolov V. M Peresadin N.A. Influence of polyoxidonium on the microhaemodynamic's indexes at patients with chronic fatigue syndrome united with the uncalculosis cholecystitis // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 67-70.

Influence of polyoxidonium is studied on the indexes of microhaemodynamic at patients with chronic fatigue syndrome (CFS) connected with the uncalculosis cholecystitis (UCC). It is set that polyoxidonium positively influences on the state of microhaemodynamic. Coming from findings, it is possible to deem it perspective including of this immunoactive preparation to the complex of treatment of patients with CFS united with UCC.

Key words: chronic fatigue syndrome, uncalculosis cholecystitis, microhaemodynamic, polyoxidonium.

Вступ. Синдром хронічної втоми (СХВ, chronic fatigue syndrome) – інвалідизуюче захворювання, яке, вірогідно, існувало тисячоліття, проте вперше його виділили як окремі розлади у 1988 році, коли під егідою Центру США з контролю захворювань та запобігання їм було сформульовано визначення та діагностичні критерії цього стану [17]. З 1993 року СХВ має таке визначення: "Постійне або рецидивуюче відчуття втоми, яке триває більше 6 місяців поспіль. Крім того, треба довести наявність принаймні чотирьох з таких симптомів: порушення пам'яті чи зосередження; біль у горлі; чутливість шийних або аксіяльних лімфовузлів; біль у м'язах; біль у багатьох суглобах; поява болю в голові, якого раніше не було; сон, що не дає відпочинку; погане самопочуття після навантаження" [1].

Вважають, що в США понад 0,5 млн. осіб має типові прояви СХВ, крім того, ще значна кількість людей страждає від хронічної втоми незрозумілого походження, яка може мати подібний патогенез. Приблизна частота цієї патології залежить від обраних критеріїв оцінки. Так, якщо виключити пацієнтів, які мали в анамнезі депресію, частоту синдрому хронічної втоми розцінюють як 75–200 на 100 тис. населення. Слід підкреслити те, що СХВ трапляється у всіх расових, етнічних та соціоекономічних групах. Вважається, що серед жінок дана патологія трапляється частіше, ніж серед чоловіків [18,19].

Труднощі діагностики СХВ і розмежування його з іншими захворюваннями зумовлені тим, що виражене відчуття втоми вважається важливим проявом дуже багатьох захворювань, наприклад фіброміалгії, синдрому подразненої кишки, неврастенії, а також депресивних та тривожних розладів. Спеціальні дослідження засвідчили, що у більшості пацієнтів з первинним діагнозом СХВ спостерігали такі прояви фіброміалгії, як постійний біль у м'язах чи кістках, та

виявляли болючі точки при пальпації. Дослідження також засвідчили, що у пацієнтів з СХВ психічних розладів на час спостереження і в минулому було більше, ніж у хворих з чисто соматичною патологією [20]. Проте принаймні третина осіб з СХВ не мала ні в минулому, ні на момент спостереження жодних ознак психічних захворювань. Потенційна роль інфекційних чинників у виникненні хронічної втоми належала до популярних гіпотез, проте це один з найсуперечливіших моментів у проблемі СХВ. Ще в середині 80-х років у Неваді при обстеженні осіб зі скаргами на хронічну втому виявлено підвищений титр антитіл до вірусу Епштейна-Барра. Подальше дослідження цієї групи не встановило специфічного збудника, проте засвідчило, що титр антитіл і до низки інших вірусів був вищим, ніж у контролі [9,16]. У патофізіології синдрому хронічної втоми нині підкреслюють роль порушення активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи центрального генезу, що в кінцевому результаті часто проявляється зниженням продукції глюкокортикоїдів. Незалежно від пускових моментів вплив СХВ на центральну нервову систему призводить до низки змін, у т.ч. дисрегуляції вегетативної нервової системи та порушення імунного статусу [3,15].

Клініко-епідеміологічні дослідження показали, що найчастіше СХВ розвивається у хворих з фоновими хронічними ураженнями білярної системи: хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ), холангітом, а також при хронічних гепатитах невірусної етіології [4,5,10].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалась у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НАР) Національної медичної академії післядипломної освіти та Луганського державного медичного

університету та являє собою фрагмент теми НДР «Синдроми хронічної втоми та підвищеної стомлюваності в умовах великого промислового регіону: епідеміологія, патогенез, клініка, лікування і профілактика» (№ держреєстрації 0102U003362).

Метою роботи було вивчення впливу поліоксидонію (ПО) на показники мікрогемодинаміки у хворих із синдромом хронічної втоми поєднаним з хронічним безкальцієвим холециститом.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 79 хворих (29 чоловіків та 50 жінок) зі встановленим діагнозом СХВ, поєднаний з ХБХ – основна (40 пацієнтів) і група зіставлення (39 хворих) віком від 28 до 55 років. Діагноз ХБХ виставлявся за даними анамнезу, клінічного і лабораторного обстеження (зокрема досліджень змісту жовчі після проведення дуоденального зондування) і результатів ультразвукового дослідження (УЗІ) стану органів черевної порожнини. Всі хворі, які були під спостереженням, знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-гастроентеролога з приводу ХБХ. Обидві групи обстежених – основна і зіставлення, були рандомізовані за статтю, віком хворих, загальною тривалістю захворювання, частоті загострень ХБХ за останній календарний рік. На момент обстеження у всіх хворих ХБХ був у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії. Хворі основної групи отримували в комплексі лікування поліоксидоній внутрішньом'язовий по 0,06 г через день, всього 5 ін'єкцій, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 10 ін'єкцій [13]. Хворі з групи зіставлення одержували лише загальноприйняте лікування, тобто спазмолітики, жовчогінні препарати, при необхідності – антибактеріальні засоби.

ПО – новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, є сополімером N-оксид-1,4-етилєн-піперазина і (N-карбоксіетил) -1,4-етилєнпіперазиній броміду з молекулярною масою 100 КД, та являє собою ліофілізовану пористу масу з жовтуватим відтінком, добре розчинну у воді, ізотонічному розчині натрію хлориду, новокаїні [13]. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антилоутворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату. ПО підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їх токсичність. Препарат добре переноситься хворими, не володіє місцевопоздражняючою дією, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною, поліклональною активністю, антигенними властивостями, не надає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії [6]. ПО дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р. (реєстраційне посвідчення № Р.12.01/04023).

В якості основного методу вивчення стану мікрогемодинаміки в обстежених хворих використовували біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви (ББК) за допомогою фотоцілісної лампи ЩЛ-2М, виробництва ЗОМС (РФ), та додатково також застосовували метод морфометрії капілярів нігтьового ложа з використанням капіляроскопу М-70 А. При цьому аналізували калібр і хід мікросудин, наявність аневризм і судинних клубочків, артеріоло-венулярний коефіцієнт (АВК), функціонування артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), число діючих капілярів, швидкість і характер кровотоку в МЦР, стан позасудинних (параваскулярних, в тому числі паракані-

лярних) зон. Крім того, при морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопії) враховувалася форма капілярних петель і їхнє число в полі зору, стан капіляроскопічного фону, характер кровотоку і видимість мікросудин [14]. Для кількісного аналізу вираження морфологічних зсувів з боку МЦР розраховувалися індекси судинних (КІ₁), внутрішньосудинних (КІ₂) та позасудинних (периваскулярних) (КІ₃) порушень, а також загальний (інтегральний) кон'юнктивальний індекс (КІ заг.) за формулою: $KI_{заг.} = KI_1 + KI_2 + KI_3$ [11].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одної і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях [2,7,8].

Результати дослідження та їх обговорення. В обох групах обстежених хворих до початку лікування була однаковою 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. Нами також було відмічене у ряду хворих невелике збільшення 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, Раухе, що свідчило про наявність помірного загострення або неповної ремісії ХБХ. Для хворих, 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 спостерігалося 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 болю 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 болічність задньопшийних лімфовузлів (симптом Дранніка-Фролова).

До початку лікування у хворих із СХВ сполученим з ХБХ, при ББК були отримані дані, які свідчили про наявність у них порушень морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки. Під час проведення ББК у пацієнтів із даною патологією часто виявлялися звивистість та нерівномірність калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, з'являлася сітчаста структура судин, що є ознакою функціонуючих АВА, меандровидна звивистість венул, спостерігалося зменшення АВК до до 1:5 - 1:6; уповільнення, ретроградний кровотік і навіть повна зупинка потоку крові; сладж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявність вираженого периваскулярного набряку. При цьому у хворих із СХВ сполученим з ХБХ, до початку лікування відмічалось суттєве підвищення усіх КІ, що свідчило про порушення з боку мікрогемодинаміки (табл. 1).

Таблиця 1. Показники мікрогемодинаміки у хворих із СХВ сполученим з ХБХ до лікування (М ± m)

КІ	Норма	Основна група (n=40)	Група зіставлення (n=39)	P
КІ _{заг.}	3,5 ± 0,2	12,9±0,4***	12,3±0,3***	<0,01
КІ ₁	2,2 ± 0,14	6,3±0,16**	6,1±0,17**	<0,05
КІ ₂	1,2 ± 0,18	4,8±0,14***	4,5±0,16***	<0,05
КІ ₃	0,1±0,01	1,8±0,06***	1,7±0,07***	<0,01

Примітка: в табл. 1 та 2: вірогідність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P – вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

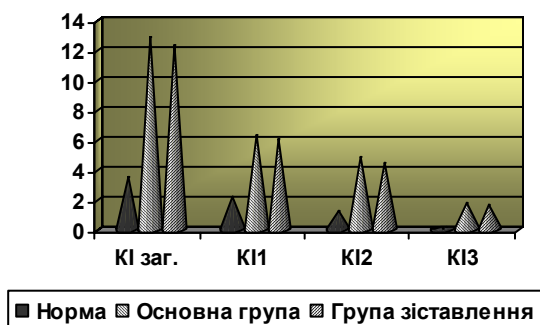


Рисунок 1. Стан показників мікрогемодинаміки у хворих із СХВ сполученим з ХБХ до лікування.

При вивченні показників мікрогемодинаміки в обстежених хворих із СХВ сполученим з ХБХ, до початку проведення лікування було встановлено, що КІ₁ в основній групі хворих був підвищений у середньому в 2,9 рази відносно норми (P<0,01), КІ₂ – в 4 рази (P<0,001), КІ₃ – в 18 разів (P<0,001), інтегральний показник КІ_{заг.} – в 3,7 рази (P<0,001). В цей період обстеження у пацієнтів групи зіставлення КІ₁ був підвищений у середньому в 2,8 рази відносно норми (P<0,01), КІ₂ – в 3,8 рази (P<0,001), КІ₃ – в 17 разів (P<0,001), інтегральний показник КІ_{заг.} – в 3,7 рази (P<0,001). Таким чином, відмічається значне підвищення усіх КІ стосовно норми у хворих із СХВ, сполученим з ХБХ, до початку проведення лікування. При цьому виявлені порушення в обох групах хво-

Таблиця 2. Показники мікрогемодинаміки у хворих із СХВ, сполученим з ХБХ після проведеного лікування (М ± m)

КІ	Норма	Основна група (n=40)	Група зіставлення (n=39)	P
КІ _{заг.}	3,5 ± 0,2	4,3 ± 0,3	9,6 ± 0,5**	<0,01
КІ ₁	2,2 ± 0,14	2,6 ± 0,17	4,9 ± 0,3**	<0,05
КІ ₂	1,2 ± 0,18	1,5 ± 0,12	3,4 ± 0,12*	<0,05
КІ ₃	0,1±0,01	0,2 ± 0,02	1,3 ± 0,07**	<0,01

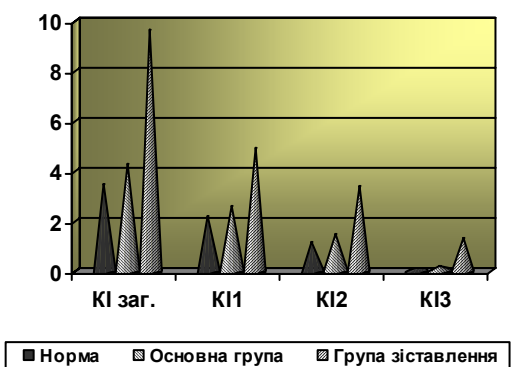


Рисунок 2. Стан показників мікрогемодинаміки у хворих із СХВ сполученим з ХБХ після проведеного лікування.

Дійсно, КІ₁ був підвищений в середньому в 2,3 рази відносно норми (P<0,01) та в – 1,85 рази відповідного індексу у пацієнтів основної групи (P<0,05). Кратність збільшення КІ₂, в цей період обстеження у хворих групи зіставлення стосовно норми складала

рих були однотиповими (рис. 1).

Дані щодо порушення з боку мікрогемодинаміки були підтвержені нами і при проведенні морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопія): при цьому дослідженні спостерігалися блідість і каламутність фону, зменшення числа функціонуючих петель у полі зору (5-6 петель на 1 мм) і зниження їх видимості, поліморфність капілярів і звивистість одиничних петель, розширення венозної гілки і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку, іноді відмічався м'ягкийкоподібний кровотік.

При проведенні ББК у динаміці встановлено, що в ході лікування зі застосуванням ПО, у хворих основної групи мала місце чітко виражена тенденція до покращення та навіть повної нормалізації морфологічних та функціональних показників з боку мікрогемодинаміки, в тому числі зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стази крові, ліквідації слядж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярного набряку. У цих хворих поступово розсмоктувалися мікрогеморагії.

При кількісній оцінці мікроциркуляції виявлено, що в основній групі усі вивчені КІ знизилися до верхньої межі норми (P>0,05). У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті препарати, відмічалось збереження більш виражених зсувів з боку показників мікрогемодинаміки, що відображає збереження підвищення у цих пацієнтів показників КІ (табл. 2).

2,9 рази (P<0,05) та відносно відповідного показника у основній групі – 2,3 рази (P<0,05). Показник КІ₃ у пацієнтів, що отримували лише загальноприйняті препарати був збільшений в цей період обстеження в середньому в 13 рази відносно норми (P<0,01) та в 6,5 рази – відносно відповідного показника у хворих основної групи (P<0,01). Інтегральний показник КІ_{заг.} у хворих групи зіставлення на момент завершення лікування був підвищений в середньому в 2,8 рази (P<0,01) відносно норми та в 2,2 рази більше відповідного показника у пацієнтів основної групи (P<0,01) (рис. 2).

Аналогічна тенденція виявлена і при морфометрії капілярів: у хворих основної групи зникали блідість і каламутність фону, підвищувалося число функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращувалась їх видимість, нормалізувалась форма капілярів і їх калібр, прискорювався кровотік. У той же час у хворих групи зіставлення зберігалися суттєво виражені зсуви показників мікрогемодинаміки, в тому числі наявність каламутності фону та зменшення кількості функціонуючих капілярів, їх деформація та сповільнення кровотоку.

Таким чином, після завершення лікування з

включенням ПО у хворих основної групи мала місце наявність чітко виражена тенденція до нормалізації морфологічних показників мікроциркуляції, в тому числі підвищення артеріоло-венулярного коефіцієнту, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення проявів стазу крові, ліквідація сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярний набряк, поряд з цим також розсмоктувалися мікрогеморагії. При проведенні загальноприйнятих лікувальних заходів у хворих групи зіставлення не відмічено повної нормалізації морфологічних показників мікроциркуляторного русла, що свідчить про збереження запального процесу в організмі та потребує проведення додаткових заходів до лікування таких хворих.

Виходячи з цього, вважаємо патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення до програми лікування хворих на СХВ, поєднаний із ХБХ, імуноактивного препарату ПО, що сприяє відновленню мікрогемодинаміки організму пацієнтів та забезпечує при цьому стабілізацію хронічного патологічного процесу у жовчному міхурі та профілактику подальших загострень ХБХ.

Висновки:

1. В обстежених хворих із СХВ, сполучених з ХБХ мали місце виражена загальна слабкість, незудження, пониження життєвого та емоційного тону, а також фізичної та розумової працездатності, погіршення самопочуття і настрою. Для цих хворих було характерно наявність порушень сну, надмірної дратівливості, першіння в горлі, збільшення та чутливості задньохийних лімфатичних вузлів (симптом Дранніка-Фролова), що є вельми характерним для пацієнтів з наявністю СХВ, сполучених з ХБХ.

2. У хворих із СХВ, сполучених з ХБХ, при ББК виявлені виражені порушення морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки. У цих пацієнтів виявлялися звивистість та нерівномірність калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, з'являлася сітчаста структура судин, що є ознакою функціонуючих АВА, меандровидна звивистість венул, спостерігалася зменшення АВК до до 1:5 - 1:6; уповільнення, ретроградний кровотік і навіть повна зупинка потоку крові; сладж-синдрому І-ІІ ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявність вираженого периваскулярного набряку. При цьому у хворих із СХВ, сполучених з ХБХ, до початку лікування відмічалася підвищення усіх КІ, що свідчило про порушення з боку мікрогемодинаміки.

3. При проведенні ББК у динаміці встановлено, що в ході лікування з включенням ПО, у хворих основної групи мала місце чітко виражена тенденція до покращення та навіть повної нормалізації морфологічних та функціональних показників з боку мікрогемодинаміки, в тому числі зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стазу крові, ліквідації сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярного набряку. У цих хворих поступово розсмоктувалися мікрогеморагії. При кількісній оцінці мікроциркуляції виявлено, що в основній групі усі вивчені КІ знизилися до верхньої межі норми, що свідчило про позитивний вплив ПО на стан мікрогемодинаміки.

4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання імуноактивного препарату ПО в комплексі лікування хворих із СХВ, сполучених з ХБХ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Olesen // Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости / Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушина. - М.: На-

учный мир, 2002.- 221 с.

2. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. - СПб.: Питер, 2001. - 656 с.

3. Волянский Ю.Л. Иммунологические нарушения при синдроме хронической усталости и перспективы их коррекции / Ю.Л. Волянский, В.М. Фролов // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии та медичної генетики: зб.наук.праць. - Київ; Луганськ, 1998. - Вып.2. - С. 211-221.

4. Голубчиков М.В. Статистический обзор захворювання населения Украины на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерология і гепатология. - 2000. - № 2. - С. 53 - 85.

5. Гриценко І.І. Хронічні захворювання жовчовивідної системи: проблеми лікування / І.І. Гриценко, Ю.М. Степанов, С.В. Косинська // Сучасна гастроентерология. - 2003. - № 1 (11). - С. 49-55.

6. Кузнєцова Л.В. Полиоксидоний - иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнєцова, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // Український медичний альманах. - 2007. - Т. 10, №2. - С. 195 - 201.

7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

8. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: МОРИОН, 2002. - 160 с.

9. Логановский К.Н. Синдром хронической усталости - болезнь тысячи наименований // Укр. мед. Часопис. - 1998. - № 5(7). - С. 6-16.

10. Москаленко В.Ф. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) / В.Ф. Москаленко, Н.В. Харченко, М.В. Голубчиков // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.А. Шупика. - 2000. - Вып. 9, Кн. 4. - С. 5 - 10.

11. Мчледишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений / Г.И. Мчледишвили. - Л.: Наука, 1989. - 295 с.

12. Подкозлин А.А. Диагностика и лечение синдрома хронической усталости. Методические указания / А.А. Подкозлин, В.И. Донцов, И.Н. Мороз. - М., 1997. - 67 с.

13. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.

14. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемодинамики / С.А. Селезнев, Т.И. Назаренко, В.С. Запцев. - Л.: Медицина, 1985. - 208 с.

15. Фролов В.М. Проблемы иммунологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунология та алергология. - 1998. - №1. - С. 69 - 81.

16. Chronic fatigue syndrome. Definition, diagnostic measures and therapeutic possibilities / K. Lieb, G. Dammann, M. Berger, J. Bauer // Nervenarzt. - 1996. - № 67 (9). - P. 711-720.

17. Farrar D.J. Chronic fatigue syndrome: Etiology and pathogenesis / D.J. Farrar, S.E. Locke, F.G. Kantowitz // Behav. Med. - 1995. - № 21 (1). - P. 5-16.

18. Goshorn R.K. Chronic fatigue syndrome: a review for clinicians / R.K. Goshorn // Semin. Neurol. - 1998. - № 18 (2). - P. 237-242.

19. Lund-Olesen L.H. (1994) The etiology and possible treatment of chronic fatigue syndrome/fibromyalgia / L.H. Lund-Olesen, Lund-K. Med. Hypotheses. - 1994. - № 43 (1). - P. 55-58.

20. Simpson M. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis as a twentieth-century disease: analytic challenges / M. Simpson, A. Bennett, P. Holland // J. Anal. Psychol. - 1997. - № 42(2). - P. 191-199.

Надійшла 15.02.2009 р.
Рецензент: проф. С.М.Смірнов