

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, аритмії, ендотеліальна функція, ліпідний обмін.

Резюме

Іванова Л.Н., Сидоренко Ю.В., Хорошаєва І.Д. Состояние эндотелиальной функции и липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких при наличии аритмий.

В работе было изучено состояние эндотелиальной функции и липидного обмена у 69 больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких при наличии аритмий. Развитию нарушений сердечного ритма у обследованных больных способствует повышение уровня ET-1. Нарушение липидного обмена у этих пациентов характеризовалось дислипидемией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническое обструктивное заболевание легких, аритмии, эндотелиальная функция, липидный обмен.

Summary

Ivanova L.N., Sidorenko Yu.V., Horoshaeva I.D. State of endothelial function and lipid's metabolism at the patients with ischemic heart disease in the combination with the chronic obstructive pulmonary disease at the presence of arrhythmias.

In the article state of endothelial function and lipid's metabolism was studied at 69 patients with ischemic heart trouble in combination with the chronic obstructive pulmonary disease at presence of arrhythmias. The rise of the ET-I level is instrumental in development of violations of cardiac rhythm at the inspected patients. Violation of lipid's metabolism at these patients was characterized dyslipidemia.

Keywords: ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, arrhythmias, endothelial function, lipid's metabolism.

Рецензент: д. мед. н., проф. Ю.Г. Бурмак

УДК 616.345.567-345.56:616.567-957.345-02

**ВПЛИВ ПОЛІОКСИДОНІЮ НА ПОКАЗНИКИ
АДЕНІЛОВОЇ СИСТЕМИ ХВОРІХ ІЗ
СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ НА ТЛІ
ХРОНІЧНОГО БЕЗКАМ'ЯНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ**

**Л.В.Кузнецова, В.М.Фролов, М.О.Пересадін,
А.М.Пілецький**

*Національна медична академія післядипломної освіти
(Київ)*

*Луганський державний медичний університет
Луганський інститут праці і соціальних технологій*

Вступ

Синдром хронічної втоми (СХВ) - хронічний патологічний стан, який характеризується в клінічному плані наявністю відчуття втомленості, що тривало зберігається та навіть посилюється, зниженої працездатності, субфебрилітету, збільшення та чутливості при пальпації деяких груп лімфатичних вузлів, нерідким розвитком депресії, чітко виражених астенічноневротичних або астенодепресивних явищ [7, 12]. Найбільш обґрунтованою теорією патогенезу СХВ є гіпотеза активації перsistуючої вірусної інфекції, причому в якості етіологічного агента вказують на *Negresviroidea*, особливо на лімфотропний вірус Epstein-Barr. Актуальна також психо-нейроендокринна теорія, яка полягає у порушеннях гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової регуляції [1]. Згідно із статистичними даними в сучасних умовах в Україні, як і в інших країнах СНД спостерігається неухильне зростання захворюваності хронічною патологією гепатобіліарної системи, зокрема хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ) [10, 11]. Клінічний досвід показує, що СХВ нерідко поєднується з ХБХ, що негативно впливає на клінічний перебіг цих обох патологічних станів. Оскільки лікування хворих з СХВ на тлі ХБХ недостатньо ефективне, необхідним є пошук нових підходів для раціональної терапії хво-

рих з СХВ. Тому нашу увагу привернуло вивчення впливу поліоксидонію (ПО) на показники аденілової системи у хворих з СХВ на тлі ХБХ.

З'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана у відповідності до сумісного плану НДР Національної медичної академії післядипломної освіти та Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР "Синдроми хронічної втоми та підвищеної стомлюваності в умовах великого промислового регіону: епідеміологія, патогенез, клініка, лікування і профілактика" (№ держреєстрації 0102U003362).

Метою даної роботи було вивчення динаміки показників аденілової системи у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холециститу при застосуванні сучасного препарату поліоксидонію.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 85 хворих у віці від 21 до 60 років, у яких, виходячи з даних анамнезу і клініко-інструментальних обстежень, встановлений діагноз ХБХ і в той же час виявлено наявність СХВ згідно критеріям, запропонованим проф. Г.М. Дранником [9]. У періоді диспансерного спостереження хворі були обстежені методом ІФА на наявність маркерів вірусних гепатитів В і С і при їх виявленні виключалися з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога. Всі хворі були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, тривалістю і частотою загострень ХБХ. Основна група включала 43 пацієнти, група зіставлення - 42 хворих. Хворі обох груп отримували загальноприйняті лікування ХБХ: спазмолітики, за показаннями - антибактеріальні препарати (частіше фуразолідон), гепатопротектори рослинного походження (сілібор або карсил), фізіотерапевтичні процедури [11]. Хворі основної групи додатково отримували ПО внутрішньом'язово по 0,06 г три дні поспіль, потім через день ще 5-7 ін'екцій, та повторний курс по 0,06 г 2 рази на неділю ще 10 ін'екцій [8].

ПО - новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, є сополімером N-окси-1,4-етилен-піперазина і (N-карбоксигідил) -1,4-етиленпіперазіній броміду з молекулярною масою 100 КД, та являє собою ліофілізовану пористу масу з живутуватим відтінком, добре розчинну у воді, ізотонічному розчині натрію хлориду, новокайні [4]. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антітілоутворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату [3]. ПО підвищує стійкість мембрани клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їх токсичність. Препарат добре переноситься хворими, не володіє місцевоподразнюючою дією, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною, полікліональною активністю, антигенними властивостями, не надає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії [8]. Поліоксидоній дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р. (реєстраційне посвідчення № Р.12.01/04023).

Крім загальноклінічного обстеження у всіх хворих вивчали показники енергетичного метаболізму за рівнем макроергічних сполук в гемолізаті відмітої суспензії еритроцитів хворих методом тонкошарової хроматографії [2], при цьому визначали вміст АТФ, АДФ і АМФ в мкмоль/л; з одночасним обчисленням енергетичного заряду еритрону (ЕЗЕ) як співвідношення АТФ/(АДФ+АМФ). Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel 6.1/prof та Statistica) [5, 6].

Отримані результати та їх обговорення

Отримані клінічні спостереження показали, що серед особливостей СХВ, поєднаного з ХБХ, спостерігалися скарги диспепсичного, астенічного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру з вегетативними розладами: біль в право-

му підребері, поєднаний з нелокалізованим болем в м'язах, загальною слабкістю і запамороченням. Нами також було відмічено у ряді 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, що свідчило про наявність помірного загострення або неповної ремісії ХБХ. Для хворих, що спостерігалися, були типовими психоемоційні розлади, які характеризувалися симптоматикою астенічного або астено-невротического, рідше астено-депресивного реєстру. Тому серед суб'єктивних симптомів домінуючими були постійне відчуття стомлюваності, яке спостерігалося у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання наголошувалися у переважної більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільноті, зниження апетиту, тупому дифузному болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко наголошувався періодично виникаючий субфебрілітет, переважно вечірньої пори, збільшення і чутливість або помірна хворобливість заднешийніх лімfovузлів (симптом Дранника-Фролова).

При проведенні біохімічного обстеження у всіх хворих з СХВ на тлі ХБХ до початку лікування мали місце суттєві зсуви з боку аденілової системи і насамперед суттєве зниження рівня АТФ (таблиця 1).

Таблиця 1

Стан показників аденілової системи у хворих з СХВ на тлі ХБХ до лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=43)	зіставлення (n=42)	
АТФ (мкмоль/л)	650±7	464±5,2**	481±5,7**	>0,1
АДФ (мкмоль/л)	232±5	274±6,1**	268±6,5**	>0,05
АМФ (мкмоль/л)	53±3	70±4,4**	68±4,3**	>0,1
ЕЗЕ	2,28±0,05	1,35±0,03**	1,4±0,04**	>0,1

Примітка: в таблиці 1, 2 достовірність різниці між показниками в групі до і після лікування при $P<0,05$ - *, $P<0,01$ - **, $P<0,001$ - ***; P - достовірність різниці показників після лікування в основній групі та групі зіставлення.

Так, у хворих основної групи рівень АТФ складав $464\pm5,2$ мкмоль/л, що було нижче за норму в 1,4 рази. Це вказувало на глибоку деградацію АТФ із її розпадом аж до АМФ. Рівень АДФ був підвищений в 1,18 рази та дорівнював $274\pm6,1$ мкмоль/л. Кратність зростання АМФ складала 1,32 рази ($70\pm4,4$ мкмоль/л). Виходячи з цього показник ЕЗЕ був нижче за норму в 1,68 рази та сягав значення в $1,35\pm0,03$. В групі зіставлення також відмічалося підвищення рівня АДФ та АМФ в 1,16 та 1,28 рази відповідно. Рівень АТФ складав $481\pm5,7$ мкмоль/л, що було нижче за норму в 1,35 рази. Відповідно до цього відбувалося зменшення показника ЕЗЕ в 1,62 рази, що вказувало на зниження енергозабезпеченості організму хворих.

Повторне біохімічне обстеження після проведеного лікування показало, що у хворих основної групи, які додатково отримували ПО, відмічалася чітка тенденція до поліпшення з боку вивчених біохімічних показників. Відмічалося також зростання рівня АТФ на фоні зменшення вмісту АМФ при вихідних їх змінених концентраціях, внаслідок чого значення ЕЗЕ клітин мало чітку тенденцію до нормалізації, що вказувало на відновлення енергозабезпеченості клітин (таблиця 2).

Таблиця 2

Стан показників аденілової системи у хворих з СХВ на тлі ХБХ після проведеного лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=43)	зіставлення (n=42)	
АТФ (мкмоль/л)	650±7	621±6,4*	543±6,8**	<0,01
АДФ (мкмоль/л)	232±5	234±4,9	254±5,9**	<0,05
АМФ (мкмоль/л)	53±3	59±3,5	65,4±4,1**	<0,05
ЕЗЕ	2,28±0,05	2,1±0,05*	1,7±0,04**	<0,01

Так, в основній групі хворих рівень АТФ підвищився в 1,3 рази відносно вихідного показника та складав $621\pm6,4$ мкмоль/л, що знаходилося на рівні нижньої межі норми. Рівень АДФ відповідно знижувався в 1,17 рази та дорівнював $234\pm4,9$ мкмоль/л. Кратність зниження АМФ складала 1,19 рази та знаходився на верхній межі норми. Показник ЕЗЕ підвищився в 1,55 рази, складаючи $2,1\pm0,05$.

У хворих групи зіставлення (які отримували лише загальноприйняте лікування) також відмічалася позитивна динаміка, але менш виражена, ніж у пацієнтів основної групи. Так, рівень АТФ підвищився в 1,13 рази, але залишався нижче норми в 1,2 рази та в 1,14 рази аналогічного показника основної групи. Кратність зниження АДФ складала 1,05 рази. Даний показник дорівнював $254 \pm 5,9$ мкмоль/л, залишаючись підвищеним в 1,1 та 1,09 рази відносно норми та показника основної групи. Рівень АМФ дорівнював $65,4 \pm 4,1$ мкмоль/л, знишившись в 1,03 рази, та все ще залишаючись вище норми в 1,23 рази. Показник ЕЗЕ складав $1,7 \pm 0,04$ та був нижче норми в 1,34 рази та в 1,24 рази нижче відповідного показника в основній групі.

Таким чином, отримані дані дають можливість вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним включення сучасного імуноактивного препарату ПО в комплекс лікувальних заходів у хворих з СХВ на тлі ХБХ.

Висновки

1. До початку лікування у хворих з СХВ, на тлі ХБХ, спостерігалися скарги диспесичного, астенічного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру з вегетативними розладами: біль в правому підребер'ї, поєднаний з нелокалізованим болем в м'язах, загальною слабкістю і запамороченням. Було також відмічено у ряді 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, що свідчило про наявність помірного загострення або неповної ремісії ХБХ. Для хворих, що спостерігалися, були типовими психоемоційні розлади, які характеризувалися симптоматикою астенічного або астено-невротичного, рідше астено-депресивного реєстру. Нерідко наголошувався періодично виникаючий субфебрілітет, переважно вечірньої пори, збільшення і чутливість або помірна хворобливість заднешийніх лімfovузлів (симптом Дранника-Фролова).

2. У хворих з СХВ на тлі ХБХ відмічається порушення енергетичного метаболізму, яке характеризується знижен-

ням у крові рівня АТФ в середньому в 1,35-1,4 рази, що свідчить про роз'єднання окисного фосфорилювання. Рівень АДФ складав в середньому в 1,16-1,18 рази, рівень АМФ - в 1,28-1,32 рази. Виходячи з цього коефіцієнт ЕЗЕ був нижче за норму в середньому в 1,62-1,68 рази.

3. Включення сучасного препаратору ПО до комплексу лікування хворих з СХВ на тлі ХБХ сприяє ліквідації порушень енергетичного метаболізму, а саме, підвищенню концентрації АТФ у крові в 1,3 рази, зниженню рівня АДФ та АМФ в 1,17 та 1,19 рази відповідно.

4. В групі зіставлення (які отримували лише загальноприйняте лікування) також відмічалося підвищення рівня АДФ та АМФ в 1,16 та 1,28 рази відповідно. Рівень АТФ складав $481 \pm 5,7$ мкмоль/л, що було нижче за норму в 1,35 рази. Відповідно до цього відбувалося зменшення показника ЕЗЕ в 1,62 рази, що вказувало на зниження енергозабезпеченості організму хворих.

5. У подальшому буде перспективним вивчити вплив ПО на цитокіновий профіль крові хворих з СХВ на тлі ХБХ.

Література

1. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.І. Волошин, О.В. Пішак, В.Л. Васюк, І.В. Окіпняк // Фітотерапія. - 2005. - №1. - С. 3-10.
2. Захарова Н.Б. Тонкослойная хроматография адениловых нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол / Н.Б. Захарова, В.И. Рубин // Лабораторное дело. - 1980. - № 12. - С. 735-738.
3. Изучение механизма действия иммуномодулятора полиоксидония на клеточном и молекулярном уровнях на клетках периферической крови человека в условиях *in vitro* / В.А. Дьяконова, С.В. Дамбаева, Н.М. Голубева, В.В. Бураков // Физиология и патология иммунной системы. - 2004. - Т. 8. № 2. - С. 100-115.
4. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний - иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М.

Фролов, Е.В. Высочин // Український медичний альманах. - 2007. - Том 10, № 2. - С. 195 - 201.

5. 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.

6. 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.

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

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

9. Фролов В.М. Проблемы иммунозэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник// Імунологія та алергологія. - 1998. - №1. - С. 69-81.

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

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

12. Chronic fatigue syndrome / S. Reid, T. Chalder, A. Cleare [е.а.] // Clin. Evid. - 2005 . - № 14. - Р. 1366-1378.

13. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study / C. Heim, D. Wagner, E. Maloney [е.а.] // Arch. Gen. Psychiatry. - 2006. - V. 63, № 11. - P. 1258-1266.

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадин М.О., Пилецкий А.М. Вплив поліоксидонію на показники аденилової системи хворих із синдромом хроничної усталості

ромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холециститу.

Обстежено 85 хворих з синдромом хронічної втоми (СХВ) на тлі хронічного безкам'яного холециститу (ХБХ), у яких були встановлені порушення з боку аденилової системи, а саме зниження рівня АТФ в середньому в 1,35-1,4 рази, підвищення рівня АДФ та АМФ в 1,16-1,18 та 1,28-1,32 рази відповідно. Включення в комплекс лікування хворих з СХВ на тлі ХБХ сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію сприяло нормалізації вивчених показників, які характеризують стан аденилової системи.

Ключові слова: синдром хронічної втоми, хронічний безкам'яний холецистит, аденилова система, поліоксидоній, лікування.

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадин Н.А., Пилецкий А.М. Влияние полиоксидония на показатели адениловой системы больных с синдромом хронической усталости на фоне хронического бескаменного холецистита.

Обследовано 85 больных с синдромом хронической усталости (СХУ) на фоне хронического бескаменного холецистита (ХБХ), у которых были установлены нарушения со стороны адениловой системы, а именно снижение уровня АТФ в среднем в 1,35-1,4 раз, повышение уровня АДФ и АМФ в 1,16-1,18 и 1,28-1,32 раз соответственно. Включение в лечебный комплекс больных с СХУ на фоне ХБХ современного иммуноактивного препарата полиоксидония способствовало нормализации изученных показателей, которые характеризуют состояние адениловой системы.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, хронический бескаменный холецистит, адениловая система, полиоксидоний, лечение.

Summary

Kuznetsova L.V., Frolov V. M, Peresadin N.A., Piletskij A.M. Influence of polyoxidonium on indicators of adenylic system of patients with a chronic fatigue syndrome against a chronic uncalculous cholecystitis.

85 patients with a chronic fatigue syndrome are surveyed (CFS) against a chronic uncalculous cholecystitis (CUC), at which have been established disturbances from adenylic system, namely depression of level ATP on the average in 1,35-1,4 times, rising of level ADP and AMP in 1,16-1,18 and 1,28-1,32 times accordingly. Including in a treatment complex of patients with CFS against CUC modern immunoactive preparation polyoxidonium promoted normalisation of the studied indicators which characterise a condition of adenylic system.

Key words: a chronic fatigue syndrome, a chronic uncalculous cholecystitis, adenylic system, polyoxidonium, treatment.