

## Резюме

**Ігнатенко Т. С.** Вплив ліпосомальних препаратів на перебіг хронічного кардіо-ренального синдрому у гіпертензивних хворих на хронічний гломерулонефрит з серцево-судинними порушеннями.

В роботі оцінений вплив ліпосомальних препаратів на перебіг хронічного кардіо-ренального синдрому у гіпертензивних хворих на хронічний гломерулонефрит з серцево-судинними порушеннями. Показано, що таке лікування сприяє додатковому зменшенню частоти надшлуночкової екстрасистоїї і синусової тахікардії, безбольової ішемії міокарду, систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка, середнього систолічного тиску в легеневій артерії, добової протеїнурії, стабілізації швидкості гломерулярної фільтрації і поліпшенню показників ліпідограма.

**Ключові слова:** ліпосомальні препарати, хронічний кардіо-ренальний синдром, хронічний гломерулонефрит, серцево-судинні порушення.

## Summary

**Ignatenko T.S.** Agency liposomal drugs on clinical course chronic cardio-renal syndrome for hypertensive patients with chronic glomerulonephritis with cardiovascular disturbances.

Agency liposomal drugs on clinical course chronic cardio-renal syndrome for hypertensive patients with chronic glomerulonephritis with cardiovascular disturbances is in-process estimated. It is displayed, that such treatments contributes in frequency reduction supraventricular extrasystole and sinus to a tachycardia, silent myocardial ischemia, systole-diastolic dysfunction, mean systolic pressure in a pulmonary artery, proteinuria, glomerular filtration rate and amelioration of indexes of lipidogram.

**Key words:** liposomal drugs, chronic cardio-renal syndrome, chronic glomerulonephritis, cardiovascular disturbances.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Л.М.Іванова  
д.мед.н., проф.Ю.М.Колчин

УДК 615.3:616.321-002.1-084

**ВПЛИВ НУКЛЕІНАТУ НА РІВЕНЬ  
ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА  
ЇХНІЙ МОЛЕКУЛЯРНИЙ СКЛАД У ХВОРИХ НА  
НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ,  
ПОЄДНАНИЙ ІЗ СИНДРОМОМ ПІДВИЩЕНОЇ  
СТОМЛЮВАНОСТІ**

Л.В. Кузнєцова, В.М. Фролов, Я.А. Соцька,  
М.О. Пересадін

Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

Луганський державний медичний університет  
Луганський інститут праці і соціальних технологій

## Вступ

Синдром підвищеної стомлюваності - це ще недостатньо відомий широкий лікарській громадськості стан. Найхарактернішою його ознакою є підвищена стомлюваність, яка не зникає після відпочинку і з часом призводить до значного зниження працездатності - як розумового, так і фізичного [10]. Вважається, що СПС - патологія, в достатній мірі обкреслена по своїй клініці і характеру імунних порушень, тому за останні роки більшість дослідників вважає, що вже є достатні підстави для виділення її як самостійної нозологічної форми [11]. Слід підкреслити, що у екологічно несприятливому регіоні Донбасі дуже часто в осіб молодого, найбільш працездатного віку, відмічається СПС, який вперше був описаний серед так званих "практично здорових" мешканців м. Києва і Київської області через 3 роки після Чорнобильської катастрофи [2]. У подальшому було встановлено, що цей симптомокомплекс досить широко поширений в регіонах з високим рівнем забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками [11].

У патогенезі НАСГ та стеатозу печінки (СП) суттєву роль мають порушення з боку імунної системи [1,3,7,12,13], в тому

числі виникнення синдрому імунотоксикозу, про який можна судити за вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Тому вивчення стану імунних показників, зокрема концентрації ЦІК у хворих з НАСГ сполученим з СПС з метою подальшої імунокорекції є доцільним та перспективним. В цьому плані нашу увагу привернув сучасний імуноактивний препарат нуклеїнат.

**Зв'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** роботи було вивчення впливу нуклеїнату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад при медичній реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із синдромом підвищеної стомлюваності.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Під наглядом знаходилося 83 хворих на НАСГ, в яких, виходячи з клініко-імунологічних критеріїв, запропонованих проф. Г.М. Дранніком (1999), було констатовано наявність СПС переважно II - III ступеня [2]. До початку проведення лікування ці хворі в більшості випадків отримували в період диспансерного нагляду лише загальноприйнятну терапію без використання імуноактивних препаратів протягом останніх 9 - 12 місяців. Клінічна картина захворювання була типовою та відповідала встановленим критеріям щодо даного діагнозу. Усі хворі були розподілені на дві групи - основну (42 особи) і зіставлення (41 пацієнт), які були рандомізовані за віком, статтю, клінічним перебігом та тривалістю захворювання, ступенем СПС та вираженістю НАСГ.

В основній групі для медичної реабілітації пацієнтів з діагнозом НАСГ, сполученим з СПС, використовували нуклеїнат, який вводили внутрішньо по 0,5 г 3 рази на добу протягом 25-30 діб поспіль. У групі зіставлення здійснювалася загальнозміцнююча терапія, але без використання імуноактивних препаратів.

Нуклеїнат - імуномодельючий засіб, який стимулює лейкопоез у кістковому мозку, відновлюючи диференціацію, якісний та кількісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові. Нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності. Має протизапальну активність і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів. В основі фармакотерапевтичних ефектів препарату лежать такі механізми: стимулювання процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів регенерації; підвищення енергозабезпечення клітини шляхом стимулювання синтезу макроенергічних сполук, таких як АТФ; нормалізація NO-синтетазної активності, інгібування окисних процесів у клітинних мембранах, стабілізація мембран клітин та оптимізація окисно-відновних процесів у тканинах; підвищення продукції інтерферону та стимулювання противірусного захисту; активація гіпофізарно-наднирковозалозної системи зі збільшенням рівня ендогенних глюкокортикоїдів [6]. Нуклеїнат затверджений Наказом МОЗ України № 512 від 31.08.2007 в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02).

Обсяг імунологічного дослідження включав визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон [9]; молекулярний склад ЦІК - шляхом диференційованої преципітації в 2 %, 3,5 % і 6 % розчинах ПЕГ [8]. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium D 2,66 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica) [4], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [5].



### Отримані результати та їхнє обговорення

Проведені клінічні спостереження показали, що у більшості осіб основної групи (яка отримувала нуклеїнат) вже впродовж першого тижня медичної реабілітації знижувалася вираженість загальної слабкості і нездужання, підвищувалися загальний життєвий та емоційний тонус, нормалізувалася фізична та розумова працездатність, істотно поліпшувалося самопочуття і настрої. На момент завершення першого місячного курсу прийому нуклеїнату в більшості випадків досягалася стійка ремісія НАСГ та СПС.

До початку проведення медичної реабілітації у всіх обстежених хворих з діагнозом НАСГ, сполученим з СПС, як в основній групі, так і в групі зіставлення мала місце загальна слабкість, нездужання, підвищена фізична і розумова стомлюваність, виражена емоційна лабільність, то після завершення місячного курсу медичної реабілітації частота виявлення цих клінічних симптомів в основній групі і групі зіставлення істотно відрізнялася, а саме в основній групі набагато рідше зустрічалася дана клінічна симптоматика. Після проведення курсу медичної реабілітації були відмічені істотні відмінності, що стосуються клінічної симптоматики, яка характерна для пацієнтів з наявністю СПС.

Таким чином, одержані нами дані дозволяють вважати, що застосування нуклеїнату в комплексі медичної реабілітації хворих з НАСГ, поєднаним із СПС, має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки дозволяє істотно збільшити частоту ліквідації симптоматики як з боку печінки, так і СПС, і тим самим сприяє досягненню клінічної ремісії захворювання.

При проведенні імунологічного обстеження гуморальної ланки імунітету було встановлено, що до початку здійснення лікування хворих на НАСГ, сполучений із СПС, обох груп відзначалися однотипові зрушення вивчених імунологічних показників (таблиця 1). Вони характеризувалися насамперед істотним зростанням концентрації ЦК, переважно за рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних (11S-19S) і дрібномолекулярних (<11S) фракцій, у той час, як абсолютна кількість великомолекулярних (<19S) імунних комплексів у більшості обстежених хворих зберігалася в нормі чи злегка перебільшувала верхню межу норми;  $P > 0,05$ .

Таблиця 1

### Рівень ЦК та їхній молекулярний склад у хворих на НАСГ, сполучений із СПС, до початку лікування ( $M \pm m$ )

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
ЦК, г/л	1,88±0,03	3,02±0,12***	2,99±0,11***	>0,1
(>19S), %	44,5±2,3	34,7±2,0*	34,5±2,1*	>0,1
г/л	0,84±0,04	1,05±0,06*	1,04±0,06*	>0,1
(11S-19S), %	30,5±2,0	38,5±2,1**	37,9±1,8**	>0,1
г/л	0,57±0,04	1,15±0,06***	1,13±0,05**	>0,1
(<11S), %	25,0±1,6	27,4±1,7**	26,9±1,8**	>0,1
г/л	0,47±0,03	0,86±0,05***	0,84±0,05***	>0,1

Примітка: в табл. 1-2 P підраховано між аналогічними показниками в основній групі і групі зіставлення, ймовірність різниці відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* - при  $P < 0,01$ , \*\*\* - при  $P < 0,001$ .

В основній групі, в якій медична реабілітація проводилася з включенням нуклеїнату, на момент її завершення нормалізувався молекулярний склад ЦК (1,99±0,08 г/л при вихідному 3,04±0,12 г/л), як у плані співвідношення фракцій різної молекулярної маси, так і у відношенні їхнього абсолютного вмісту (таблиця 2).

Таблиця 2

### Рівень ЦК у хворих на НАСГ, сполучений із СПС, після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
ЦК, г/л	1,88±0,03	1,99±0,08	2,43±0,09*	<0,05
(>19S), %	44,5±2,3	43,8±1,8	38,1±1,6*	<0,05
г/л	0,84±0,04	0,85±0,04	0,94±0,04	<0,05
(11S-19S), %	30,5±2,0	30,3±1,8	36,2±1,6*	=0,05
г/л	0,57±0,04	0,60±0,04	0,88±0,04*	<0,05
(<11S), %	25,0±1,6	25,1±1,5	25,6±1,4*	>0,01
г/л	0,47±0,03	0,52±0,03	0,76±0,03**	=0,01

У той же час у групі зіставлення, що одержувала лікування за допомогою загальноприйнятих препаратів, незважаючи на деяку тенденцію до зниження середньомолекулярної фракції імунних комплексів, її вміст залишався вірогідно вищим від



показника норми. Отже, отримані дані свідчать про ефективність нуклеїнату при медичній реабілітації хворих на НАСГ, сполучений із СПС, оскільки даний препарат забезпечує нормалізацію рівня ЦІК та їхнього молекулярного складу.

Таким чином, показово, що тривалість збереження імунотулюючої активності нуклеїнату складає у більшості обстежених 4 місяці та навіть більше, що дає можливість використовувати повторні курси медичної реабілітації з включенням цього імунотульного препарату 3-4 рази на рік та забезпечувати при цьому стабілізацію хронічного патологічного процесу у печінці та профілактику загострень СПС. Виходячи з цього, можна рекомендувати використання нуклеїнату в комплексі реабілітаційних заходів хворих з НАСГ, поєднаний із СПС.

#### Висновки

1. В обстежених хворих на НАСГ, поєднаний із СПС, мали місце виражена загальна слабкість, нездужання, 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 задньошийних лімфатичних вузлів (симптом Дранніка-Фролова), що є вельми характерним для пацієнтів з наявністю СПС.

2. До початку проведення медичної реабілітації у хворих з НАСГ, поєднаний із СПС, відмічалися суттєво виражені порушення з боку імунотулогічних показників, а саме підвищувався рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові в основному за рахунок збільшення найбільш токсигенної дрібно- (<11S) та середньомолекулярних (11S - 19S) імунних комплексів.

3. Включення до комплексу медичної реабілітації хворих з НАСГ, поєднаний із СПС, сучасного імунотульного препарату нуклеїнату поряд із ліквідацією клінічної симптоматики, сприяє відновленню імунотулогічного гомеостазу, а саме зниженню концентрації ЦІК у сироватці крові та нормалізації їх молекулярного складу.

4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим, доцільним та клінічно перспективним

використання нуклеїнату в комплексі медичної реабілітації осіб з НАСГ, поєднаний із СПС.

#### Література

1. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В.Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - №2. - С. 53 - 85.

2. Драннік Г.М. Синдром підвищеної стомленості в практичній медицині / Г.М.Драннік, В.М.Фролов // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунотулогії: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2003. - Вип. 1 (47). - С. 74-82.

3. Ивашкин В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т.Ивашкин, Ю.О.Шупельникова // Болезни органов пищеварения. - 2003. - № 2. - С. 41 - 45.

4. 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.

5. 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.

6. Нуклеїнат: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 512 від 31.08.2007 р.

7. Фадеенко Г.Д. Патотузіологіческие и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д.Фадеенко, Н.А.Кравченко, С.В.Виноградова // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 3. - С. 88 - 95.

8. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М.Фролов, В.Е.Рычнев, Н.А.Пересадин // Лабораторное дело. - 1986. - № 3. - С. 159-161.

9. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М.Фролов, Н.А.Пересадин, П.К.Бойченко // Врачебное дело. - 1990. - № 6. - С. 116-118.

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

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

12. Charlton M. Nonalcoholic steatohepatitis - sometimes is more / M.Charlton // Congress of gastroenterology & Hepatology, 2001. - P. 283 - 289.

13. Pessayre P. Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanism / P. Pessayre, A.Mansouri, B.Fromenty // Hepatol. - 2000. - P. 57-76.

#### Резюме

**Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Соцька Я.А., Пересадин М.О.** Вплив нуклеїнату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із синдромом підвищеної стомлюваності.

До початку проведення медичної реабілітації у хворих на НАСГ, поєднаний із СПС, відмічалось підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів за рахунок підвищення патогенних фракцій. Включення у комплекс медичної реабілітації хворих нуклеїнату сприяє відновленню імунного гомеостазу, а саме зниженню рівня ЦИК.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, синдром підвищеної стомлюваності, медична реабілітація, циркулюючі імунні комплекси, нуклеїнат.

#### Резюме

**Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Соцкая Я.А., Пересадин Н.А.** Влияние нуклеината на уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с синдромом повышенной утомляемости при проведении медицинской реабилитации.

У больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), сочетанным с синдромом повышенной утомляемости (СПУ) до начала проведения медицинской реабилитации отмечалось повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови, преимущественно

за счет увеличения содержания наиболее патогенных фракций средне- и низкомолекулярных фракций. Включение в комплекс медицинской реабилитации больных нуклеината способствует восстановлению иммунологического гомеостаза, а именно снижению уровня ЦИК и нормализации их молекулярного состава.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, синдром повышенной утомляемости, медицинская реабилитация, циркулирующие иммунные комплексы, нуклеинат.

#### Summary

**Kuznetsova L.V., Frolov V.M., Sotskaya Ya.A., Peresadin N.A.** Influence of nucleinat on the level of circulatory immune complexes and their molecular composition at patients nonalcoholic steatohepatitis with the syndrome of the promoted fatigue ability during conducting of medical rehabilitation.

Before beginning of conducting of medical rehabilitation at patients with NASG with promoted fatigue ability, the increase of level of circulatory immune complexes (CIC) due to the increase of pathogenic factions was marked. Including in the complex of medical rehabilitation of patients nucleinat is instrumental in renewal of immunological homeostasis, namely to lowering of the CIC level and normalizations of their molecular composition.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, syndrome of the promoted fatigue ability, medical rehabilitation, circulatory immune complexes, nucleinat.

**Рецензенти:** д.мед.н., проф.Г.Д.Фадєєнко  
д.мед.н., проф.Г.М.Драннік