

Луганський державний медичний університет

К р а с н о в а  
Світлана Павлівна

УДК 502.7.681.: 613.632.4 + 616.32 – 002

СИНДРОМ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЕНОСТІ У ХВОРИХ  
З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ  
ТА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОН  
(клініко-патогенетична характеристика, лікування, реабілітація)

14.01.02 - внутрішні хвороби

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Луганськ - 2003

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Луганському державному медичному  
МОЗ України

університеті

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**ХАРЧЕНКО Наталія В'ячеславівна,**  
Київська медична академія післядипломної  
освіти ім. П.Л.Шупика,  
завідуюча кафедри гастроентерології та дієтології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**РЕШЕТИЛОВ Юрій Іванович,**  
Запорізький державний інститут удосконалення  
лікарів, завідувач кафедри гастроентерології

доктор медичних наук, професор

**ДРАННИК Георгій Миколайович,**  
Національний медичний університет  
ім. О.О.Богомольця,  
завідувач кафедри клінічної імунології та  
алергології

**Провідна установа:** Інститут терапії, відділ гастроентерології, АМН України (Харків)

Захист відбудеться “\_30\_” жовтня \_\_\_\_\_ 2003 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 29.600.01 в Луганському державному медичному університеті МОЗ України (91045, м.Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1)

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

Автореферат розісланий “\_27\_” вересня\_ 2003 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор \_\_\_\_\_

В.І.Коломієць

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За останнє десятиріччя в Україні простежується ріст захворюваності та поширеності хвороб органів травлення, в тому числі на хронічний гастрит та гастродуоденіт (ХГД), пептичну виразку 12-ти палочі кишки (ПВ ДПК), хронічний холецистит, хронічні гепатити (ХГ), причому поширеність цих захворювань серед осіб молодого, найбільш працездатного віку зросла за цей період в 2,1-2,3 рази (М.В. Голубчиков, 2000). Суттєво підвищилася також питома вага сполучної хронічної патології органів травлення, коли в одній і тій ж особі діагностується одночасно 2-3 та більше хвороб, наприклад хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) та ПВ ДПК, ХНХ та ХГД (Н.В.Харченко, 1998; Г.Ф.Фадєєнко, 1999). Особливо часто зустрічається сполучна патологія гепатобіліарної системи та гастродуоденальної зони, що пов'язано зі щільними анатомоморфологічними і функціональними взаємозв'язками шлунка, ДПК, жовчовивідних шляхів та печінки (Л.М.Пасієшвілі, 1997; О.Я.Бабак, 1999; Н.В.Харченко, 2003). При поєднаній патології органів травлення можливе взаємне обтяження цих патологічних станів, що пов'язано з посиленням негативного впливу як екзогенних, так і ендогенних факторів на стан регулюючих систем, у тому числі імунної, нервової та ендокринної (О.В. Кокуєва та співавт., 1997; Л.М.Пасієшвілі, 1997; О.Я.Бабак, 1999; Н.Б.Губерґриць, 2001; Н.В.Харченко, 2003).

Однак детально патологічні особливості поєднаних хронічних захворювань органів травлення вивченні ще недостатньо. У цьому плані нашу увагу привернула частота зустрічання при сполучних хронічних патологічних процесах у дигестивній системі астенічних або астено-невротичних станів, що констатується в окремих роботах, однак детально це питання як у клінічному, так і патогенетичному плані не аналізується. Тому є доцільним вивчити можливу наявність у хворих на поєднану хронічну патологію гепатобіліарної та гастродуоденальної зон так званого синдрому підвищеної стомленості (СПС), вперше описаного акад. А.Ф. Возіановим, проф. Г.М.Дранніком та співавт. (1991). СПС – хронічний патологічний стан, що характеризується зниженням працездатності, підвищеною стомленістю, апатією, погіршенням пам'яті, періодичним субфебрилітетом, болем та першінням у горлі, підвищеною захворюваністю на ГРВІ та рецидиви герпетичної інфекції (А.Ф.Возіанов, Г.М.Драннік та співавт., 1991, 1999). Проведені епідеміологічні та клініко-імунологічні дослідження дозволили встановити, що СПС часто зустрічається серед осіб, які постійно мешкають в регіонах з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками або радіонуклідами, у тому числі у Київській, Житомирській, Чернігівській областях та промисловому регіоні Донбасу (Г.М.Драннік, В.М.Фролов, 1996, 1998, 2002). Однак поширеність СПС та його клініко-патогенетичні особливості при хронічних захворюваннях органів травлення раніше не вивчалися. У патогенетичному плані СПС пов'язаний з формуванням вторинних імунодефіцитних станів, що підвищує можливість його виникнення та прогресування при хронічних захворюваннях різного генезу (В.М.Фролов, Г.М.Драннік, 1998; Г.М. Драннік, 1999).

У плані розробки раціональних способів лікування та імунореабілітації хворих з СПС на тлі хронічної сполученої патології органів дигестивної системи, нашу увагу привернули імуноактивні препарати природного походження, а саме ербісол, протєфлазид, манакс та екстракт елеутерококу. Ербісол – новий імуноактивний препарат, який містить біологічно активні речовини з екстракту ембріонів курей, що володіють широким спектром фармакологічної дії, зокрема гепатопротекторною, антиоксидантною активністю, нормалізує метаболічні процеси та відновлює імунологічний гомеостаз (М.І. Дзєман та співавт., 2001; І.П.Метеліцина, О.М. Панько, 1998; А.С.Свінціцький та співавт., 1996; В.М.Фролов та співавт., 2002). Протєфлазид та манакс – препарати рослинного походження, що володіють імуномодулюючою, адаптогенною дією, противірусною активністю (В.П.Атаманюк та співавт., 2002; В.Н.Клейн, 2003). Екстракт елеутерококу володіє адаптогенною дією, посилює природну антиінфекційну резистентність, ліквідує прояви астєнії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у відповідності до основного плану НДР Луганського державного медичного університету і є фрагментом НДР “Синдроми хронічної втоми та підвищеної стомленості в умовах великого промислового регіону: епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування і профілактика ” (№ держреєстрації 0102U003362).

**Метою** роботи було вивчення клініко-патогенетичних особливостей синдрому підвищеної стомленості у хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастродуоденальної зони і розробка патогенетично обґрунтованих способів лікування і медичної реабілітації хворих з даною патологією.

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

1. Встановити частоту зустрічання та проаналізувати клінічні особливості СПС серед осіб і поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастродуоденальної зони невірусного генезу.

2. Вивчити характер та вираженість зсувів імунологічних показників у таких хворих.
3. Проаналізувати зміни з боку деяких біохімічних показників у крові хворих з СПС на тлі поєднаної патології органів травлення.
4. Вивчити ефективність ербісолу в комплексній терапії хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастроудоденальної зони з наявністю СПС та його вплив на імунологічні і біохімічні показники.
5. Встановити доцільність включення до комплексу лікування хворих з СПС на тлі поєднаної патології гепатобіліарної системи та гастроудоденальної зони ербісолу в комбінації з адаптогенами рослинного походження – протефлазидом або екстрактом елеутерококу, а з метою імунореабілітації пацієнтів даної групи - манаксу.

*Об'єкт дослідження* – вплив комбінації ербісолу та протефлазиду, або екстракту елеутерокока на клінічні та лабораторні (імунологічні і біохімічні) показники у хворих з СПС на тлі сполучної патології гепатобіліарної та гастроудоденальної зон невірусного генезу.

*Предмет дослідження* – 182 хворих з наявністю СПС на тлі сполучної хронічної патології органів травлення у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії. Клінічні показники СПС, стан імунітету, ПОЛ, активність ферментів системи АОЗ та рівень СМ у крові обстежених хворих, оцінка ефективності лікування хворих із СПС на тлі сполучної хронічної патології гепатобіліарної та гастроудоденальної зон з використанням ербісолу з екстрактом елеутерококу (при переважанні астено-невротичних проявів), або з протефлазидом (переважно при ознаках хронічної персистоючої інфекції); розробка медичної реабілітації хворих із залишковими явищами СПС за допомогою імуноактивного препарату рослинного походження манаксу.

*Методи дослідження* – клінічні, біохімічні, імунологічні, імуноферментний аналіз (ІФА), інструментальні (УЗД органів черевної порожнини, ФГДС), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлені клініко-патогенетичні особливості СПС на тлі сполучної хронічної патології гастроудоденальної та гепатобіліарної зон. Виділені два клінічних варіанти перебігу СПС – з перевагою астено-невротичних проявів та з ознаками хронічної персистоючої вірусної (герпетичної) інфекції при помірній вираженості астеничного синдрому. Встановлена патогенетична значущість так званого синдрому “метаболічної інтоксикації” (СМІ), імунних зсувів, підвищення процесів ПОЛ та пригнічення активності ферментів АОЗ у патогенезі СПС на тлі хронічної патології органів травлення. Патогенетично обґрунтовано доцільність використання комбінації ербісолу та екстракту елеутерококу при лікуванні хворих з астено-невротичним варіантом перебігу СПС та ербісолу і протефлазиду у хворих на СПС, що мали переважно ознаками персистоючої вірусної (герпетичної) інфекції та помірно виражений астеничний синдром, а також манаксу при проведенні медичної реабілітації хворих із залишковими явищами СПС та наявністю вторинного імунодефіциту. Встановлено, що дані препарати позитивно впливають на імунологічні і біохімічні показники у хворих із СПС на тлі сполучної хронічної патології органів травлення, а саме обумовлює ліквідацію вторинного імунодефіциту та порушень метаболічного гомеостазу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблені способи лікування та медичної реабілітації хворих із СПС на тлі сполучної хронічної патології органів травлення з використанням нових імуноактивних препаратів природного походження – ербісолу, протефлазиду, манаксу, а також екстракту елеутерококу, які впроваджені до клінічної практики. Створено методичні рекомендації щодо диспансерного обстеження та медичної реабілітації хворих із СПС на тлі сполучної патології органів травлення. Основні результати проведених досліджень впроваджені в лікувальну практику терапевтичних та гастроентерологічних відділень лікувальних установ м. Алчевська, Кремінної, Луганська, Донецька, Харкова, а також використовують у навчальному процесі на кафедрах внутрішніх хвороб у 5 медичних вузах України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантка самостійно провела у повному обсязі клінічні дослідження по темі дисертації, а також дослідження щодо ефективності запропонованого способу лікування та медичної реабілітації хворих. Безпосередньо брала участь в імунологічному та біохімічному обстеженні хворих, що були під наглядом. Здійснила статистичну обробку отриманих результатів, сформулював висновки роботи. Провела впровадження рекомендацій у клінічну практику.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації докладалися та обговорювалися на таких наукових конференціях і симпозиумах: V Російському гастроентерологічному тижні (Москва, 1999); “Сучасні проблеми діагностики та лікування гепатитів” (Харків, 2002); “Нове в клінічній фармакології і фармакотерапії захворювань внутрішніх органів” (Харків, 2001); засіданнях науково-медичного товариства терапевтів та гастроентерологів м. Луганська (2000-2003); IX конгресі СФУЛТ (Луганськ, 2002).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані у 14 статтях у фахових виданнях, затверджених ВАК України (всі з них одноосібні); 8 тезах доповідей; включені до реєстру галузевих нововведень.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 174 сторінках машинопису; включає вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів,

висновки та практичні рекомендації. Список використаних джерел складають 169 робіт з країн СНД та 79 іноземних літературних посилань. Матеріали дисертації ілюстровано 47 таблицями та 2 клінічними спостереженнями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Під наглядом знаходилося 182 хворих (62 чоловіки та 120 жінок) віком від 28 до 50 років, у яких за критеріями, запропонованими проф. Г.М.Дранніком (1999), встановлено наявність СПС. У всіх обстежених в якості основного діагнозу був ХНХ у фазі нестійкої ремісії, у 63 (34,6%) встановлено також наявність хронічного неспецифічного реактивного гепатиту (ХНРГ), 25 (13,7%) – хронічного токсичного гепатиту (ХТГ), 20 (11%) – жирового гепатозу. З уражень гастроуденальної зони у 26 (14,3%) обстежених була ПВ ДПК у стадії рубцювання після ерадикації *H.pylori*, 156 (85,7%) – помірно виражений ХГД. Крім того, в якості супутньої патології у 21 (11,5%) пацієнта встановлений хронічний рецидивуючий панкреатит у стадії ремісії. Більшість обстежених (112 - 61,5%) знаходилися на диспансерному обліку у Луганському обласному гепатологічному центрі. Переважна більшість з числа обстежених постійно мешкали в умовах великого промислового регіону Донбасу зі значним рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками. До контрольної групи увійшли 50 хворих з поєднаною хронічною патологією гепатобіліарної системи та гастроуденальної зони, однак без ознак СПС (20 чоловіків - 40,0% та 30 жінок - 60,0%).

Для виключення специфічної патології печінки, викликані вірусами гепатитів В, С або D, у всіх обстежених обов'язково було вивчено наявність маркерів вірусів цих гепатитів за допомогою ІФА. Якщо були виявлені маркери вірусних гепатитів (HBSAg, анти-HBe, анти-HBc, анти-HCV та інші), такі хворі з подальшого обстеження виключалися. Дослідження проводили на обладнанні Sanofi Paster (Франція) за допомогою сертифікованих в Україні тест систем виробництва НПО “Діагностичні системи” (Росія - Нижній Новгород). Діагноз хвороб органів травлення виставлявся на підставі даних анамнезу, клініко-інструментального (УЗД органів черевної порожнини, ФГДС, колоноскопія) та біохімічного (функціональні проби печінки) обстеження. При необхідності використовували також дані рН-метрії шлункового секрету, дуоденального зондування, рентгенологічного обстеження.

Обстежені хворі були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та клінічним діагнозом, з яких основна (102 особи) поряд із загальноприйнятим лікуванням, що відповідало діагнозу та фазі патологічного процесу, одержувала додаткове введення ербісолу по 2 мл 1–2 рази на добу протягом 30 днів поспіль та екстракту елеутерококу (при переважанні астено-невротичної симптоматики) або протекфлазиду (при ознаках персистоючої герпетичної інфекції процесу на тлі помірно вираженої астенії). Група зіставлення (80 осіб) одержувала лише загальноприйняте лікування хронічної патології органів травлення. У періоді диспансерного нагляду 80 хворим з числа обстежених проводили медичну реабілітацію за допомогою імуноактивного препарату рослинного походження манаксу, який призначали по 90 мг тричі на добу усередину протягом 14-ти або 21-ї доби поспіль залежно до вираженості зсувів лабораторних показників.

Лабораторне обстеження, крім загальноприйнятого (загальний аналіз крові і сечі, глюкоза крові і цукор сечі, амілази крові, функціональні проби печінки – білірубін, активність амінотрансфераз, лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лактатдегідрогенази (ЛДГ), тимолова проба, холестерин крові), яке виконувалося за допомогою уніфікованих методів обстеження, включало також низку імунологічних та біохімічних тестів. З імунологічних показників вивчали загальну кількість Т(CD3+)-, В(CD22+)-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті з моноклональними антитілами (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (США). Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом з використанням в якості неспецифічного мітогену фітогемаглютиніну (ФГА). Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦК) вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон; молекулярний склад ЦК – шляхом диференційованої преципітації в 2%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ (В.М.Фролов та співавт., 1990). Фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ) досліджували чашечковим методом з вивченням фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ), індексу атракції (ІА) та індексу перетравлення (ІП). В якості тест-об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру *Staph. aureus* (штам 505). З гуморальних факторів природної антиінфекційної резистентності вивчали рівень пропердину, комплементу, бета-лізінів в сироватці крові за загальноприйнятими методиками. Досліджували бактерицидну активність сироватки (БАС) за допомогою фотонейлометричного методу та бактерицидну активність шкіри (БАШ) методом бакпечаток.

Для оцінки вираженості синдрому “метаболічної інтоксикації” (СМІ) вивчали концентрацію СМ у сироватці крові (В.В.Ніколайчик та співавт., 1991). Інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом у крові малонового діальдегиду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК)

спектрофотометрично. Вивчали активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) – каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД) спектрофотометрично. Обчислювали інтегральний індекс  $\Phi$  як співвідношення СОД·КТ/МДА (С. Чеварі та співавт., 1991). Вивчали також вміст природних вітамінів (А,С,Е) з антиоксидантними властивостями та рівень глутатіону і його відновленої та окисленої фракції за загальноприйнятими властивостями. Для характеристики стану енергетичного метаболізму вивчалась загальна активність ключового ферменту анаеробного гліколізу - ЛДГ та її ізоферментний спектр (ЛДГ<sub>1-5</sub>) електрофоретичним засобом. Виразовували рівень анодних (“аеробних”) фракцій ізоферментів ЛДГ<sub>1+2</sub>, проміжної (ЛДГ<sub>3</sub>) та катодних (“анаеробних”) фракцій ЛДГ<sub>4+5</sub>. Рівень простагландинів (ПГ) класів E<sub>2</sub> і F<sub>2 $\alpha$</sub>  у плазмі вивчали радіоімунним способом з використанням комерційних наборів "Amersham" (Великобританія). Вміст циклічних нуклеотидів (ЦН) в плазмі крові вивчався радіоімунним способом з використанням стандартних комерційних наборів "Cyclic AMP RIA KIT" та "Cyclic GMP RIA KIT" ("Amersham", Великобританія). Оцінка енергетичного метаболізму проведена за рівнем макроергічних сполук в гемолізаті відмитій суспензії еритроцитів хворих методом тонкошарової хроматографії, при цьому визначали вміст АТФ, АДФ і АМФ в ммоль/л; з одночасовим обчисленням енергетичного заряду еритроциту як співвідношення АТФ/(АДФ+АМФ).

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на базі обчислювального центру Східно-Українського Національного університету ім. В. Даля на персокомп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/ prof та Statistica, а також “нейронних мереж” для прогнозування.

**Отримані результати та їх обговорення.** Для вивчення розповсюдженості СПС серед осіб з поєднаною патологією органів травлення нами було проведено анкетування осіб, що знаходилися на диспансерному обліку у Луганському гепатологічному центрі з патологією жовчного міхура (ХНХ) та печінки невірусного генезу (хронічний токсичний гепатит), в яких при додатковому обстеженні було встановлено наявність також хронічної патології шлунка або ДПК (пептична виразка у фазі рубцювання або хронічний гастродуоденіт). При наявності згідно з даними анкетування у хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастродуоденальної зони ознак, характерних для СПС (загальна слабкість, підвищена стомленість, субфебрилітет, порушення сну, часте виникнення повторних РГВІ, ангіни, рецидивуючого герпесу), такі хворі підлягали детальному клініко-імунологічному обстеженню. При проведенні даних досліджень протягом низки років з 540 анкетованих хворих з хронічною поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастродуоденальної зони невірусного генезу наявність СПС встановлена у 182, що склало 33,7%.

Клінічне обстеження показало, що основна симптоматика СПС у всіх хворих, які були під наглядом, була однотиповою і характеризувалася загальною слабкістю, нездужанням, підвищеною стомленістю, яка не ліквідувалася після відпочинку, зниженням пам'яті, недостатньою концентрацією уваги, у частини хворих також підвищеною дратівливістю, емоційною лабільністю, наявністю сонливості у денний час. Першіння в горлі було у 116 (63,7%) хворих, несприємне відчуття в горлі – у 66 (36,3%), періодично виникаючий біль у горлі – у 49 (26,9%). Нестабільність пульсу та артеріального тиску виявлено у 129 (70,9%) обстежених, чітко виражена дихальна аритмія – у 162 (86,2%). Періодично виникаючий субфебрилітет зареєстрований у 122 (67,0%) обстежених.

В анамнезі у 138 (75,8%) хворих за останні роки підвищилася частота ГРВІ (до 4-6 раз на рік), у 98 (53,8%) були випадки *h.labialis et nasalis*, 23 (12,6%) - *h.genitalis*. При ЛОР-огляді у 56 (30,8%) встановлено наявність хронічного компенсованого або субкомпенсованого тонзиліту (ХТ), 89 (48,9%) - атрофічного або субатрофічного фарингіту, у 39 (21,4%) - раніше була проведена тонзилектомія з приводу ХТ. Збільшення та чутливість або помірна болочість задньошийних лімфовузлів виявлено у 59 (30,8%) хворих, передньошийних - у 42 (23,1%), підщелепних - у 102 (56,6%). При додатковому обстеженні за допомогою ІФА наявність антитіл до вірусу простого герпесу (ВПГ) класа IgM у діагностичних титрах виявлено у 56 (30,8%) хворих, до цитомегаловірусу (анти-СМВ) - у 22 (12,1%).

Клінічна картина патології органів травлення у обстежених характеризувалася наявністю почуття тяжкості (109 осіб, 59,9%) або помірного болю в епігастрії (73 хворих, 40,1%) у правому підреб'ї (86 осіб, 47,3%) та біля пупка (29 осіб, 15,9%), обложеності язика жовтуватим (76 осіб, 41,8%), білим брудним (84 особи, 46,2%) або брунатним (22 особи, 12%) нальотом. Жовтяниця в обстежених хворих була відсутня, лише у 36 (19,8%) пацієнтів відмічалася субіктеричність склер. Поодинокі телеангіоектазії виявлені у 18 (9,9%) хворих, симптом Туголукова – у 21 (11,5%), помірно виражена пальмарна еритема - у 21 (11,5%). Чутливість при пальпації товстої кишки виявлена у 29 хворих (15,9%). У 51 (28,0%) відмічено збільшення печінки, яка виступала з-під реберного краю на 1-2 см (47 осіб; 25,8%) або 3-4 см (14 осіб, 7,7%). Підвищення щільності печінки відмічено у 94 (51,6%) обстежених, чутливість печінкового краю при пальпації – у 88 (48,4%). Позитивний симптом Кера був виявлений у 108 (59,3%) хворих, Ортнера – у 36 (19,8%), Раухбе – у 82 (45,1%).

За даними УЗД органів черевної порожнини потовщення стінки жовчного міхура було у всіх обстежених частіше в межах 3-5 мм, наявність перетинок або спайок – у 135 (74,2%) хворих, детриту (“замазки”) у порожнині міхура – у 169 (92,9%), мікролітів – у 108 (59,3%). Збільшення печінки виявлено при УЗД у 61 (33,5%) з числа обстежених, підвищення її ехоцильності – у 68 (37,4%), нерівномірність ехоструктури у 52 (28,6%). У 26 (14,3%) хворих мало місце помірне розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків. Підвищення ехоцильності підшлункової залози та нечіткість її контура виявлена у 21 (11,5%) хворих.

При біохімічному обстеженні підвищення рівня загального білірубину в межах 21-29 мкмоль/л виявлено лише у 28 (15,4%) хворих, у той час вірогідне збільшення фракції прямого зв'язаного білірубину в межах 6,3-9,9 мкмоль/л було у 56 осіб (30,8%) та в межах 10-19,6 мкмоль/л – у 4 (2,2%). Активність АЛАТ в межах 1,0-1,3 ммоль/год·л була у 49 (26,9%) та 1,05-1,6 ммоль/год·л – у 8 (4,4%) обстежених, АсАТ в межах 0,8-1,0 ммоль/год·л – у 25 (13,7%), 1,1-1,3 ммоль/год·л – 8 (4,4%), 1,35-1,6 ммоль/год·л у 24 (13,2%). Тимолова проба була підвищеною в межах 6-9 од. у 46 (25,3%) та 10-12 од. – у 40 (22%) хворих. Загальна активність ЛФ була вище норми (6,9-8,3 од.) у 32 (17,6%) хворих, ГГТП (понад 2950 нмоль/л) – у 26 (14,3%), Вірогідне підвищення вмісту “печінкових” ізоферментів ЛДГ<sub>4+5</sub> відмічено в 59,3% спостереженнях ( $P < 0,01$ ). Щодо активності “катодних” фракцій ЛДГ<sub>1+2</sub>, то їх активність у хворих з СПС перевищувала норму у середньому в 2,4 рази (досягаючи значення  $2,01 \pm 0,32$  ммоль/год·л;  $P < 0,01$ ), а показник контрольної групи – в 2,0 рази (де даний показник склав  $0,99 \pm 0,02$  ммоль/год·л;  $P < 0,01$ ). Як правило, при зростанні тяжкості СПС більш значним був дисбаланс ізоферментного спектру ЛДГ на тлі більш істотного зростання загальної активності даного ферменту. У тих хворих, у яких мало місце подальше зростання даного показника, незважаючи на загальноприйняте лікування, відмічалось посилення вираженості симптоматики СПС, а в низці випадків – загострення дигестивної патології.

Поряд з цим у 99 пацієнтів з наявним СПС відмічено знижений рівень АТФ (в 1,54 рази при нормі  $645,1 \pm 8,5$  ммоль/л;  $P < 0,05$ ), тоді як в 76,0% випадках при відсутності ознак даного синдрому цей біохімічний показник від норми не відрізнявся ( $P > 0,1$ ). Рівень АМФ у осіб зі зниженим рівнем АТФ мав тенденцію до підвищення, але ж вірогідно від норми не відрізнявся. Лише у 15 (15,2%) хворих з наявністю СПС відмічено його зростання в середньому в 1,3 рази ( $P < 0,05$ ). У той же час у хворих без ознак даного синдрому рівень АМФ був вірогідно підвищеним у 20 (40,0%), причому у 3-х з них поряд з цим рівень АТФ був у межах норми. У тих пацієнтів, у кого відмічалось подальше зниження рівня АТФ та підвищення АМФ на тлі відсутності ознак загострення дигестивної патології, виявлялось посилення симптоматики СПС. У пацієнтів з наявністю СПС на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту разом із зсувами макроергічних сполук відбувалося зменшення показника енергетичного заряду електрона (ЕЗЕ), що вказувало на зниження енергозабезпеченості організму. Найбільш зсуви даного показника зареєстровані при вираженій симптоматичній СПС. Поряд з цим у 37 (74,0%) хворих без ознак СПС значення ЕЗЕ вірогідно від норми не відрізнялося ( $P > 0,05$ ). Це свідчило про роз'єднання окисного фосфорильовання і переключення енергетичного метаболізму на менш ефективний шлях анаеробного гліколізу. Зсуви з боку ейкозаноїдів, які було виявлено у 81,8% випадків, полягали, як правило, у зростанні рівня простагландинів  $E_2$  і  $F_2\alpha$ , внаслідок чого мала місце тенденція до зниження коефіцієнту  $E_2/F_2\alpha$ . На час першого обстеження у більшості спостережуваних пацієнтів були також підвищеними рівні цАМФ та цГМФ, а значення коефіцієнту цАМФ/цГМФ набувало тенденцію до зростання.

Імунні зсуви у всіх обстежених характеризувалися Т-лімфопенією, а у більшості також дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів. За допомогою методу “імунологічного компасу” встановлено, що мав місце деякий паралелізм з клінічною картиною захворювання: при переважно астено-невротичних проявах імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був зниженим у 76 (61,8%), підвищеним – у 22 (17,9%), в межах норми – у 25 (20,3%). У хворих з ознаками персистоючої інфекції індекс CD4/CD8 був знижений у 42 (71,2%) пацієнтів, підвищений – у 11 (18,6%), в межах норми – у 6 (10,2%). Кількість В-клітин (CD22) в більшості випадків була в межах норми і зниженою лише у 19 (10,4%) хворих, переважно з тяжким перебігом хвороби.

Загальна концентрація ЦІК була збільшеною у всіх обстежених і дорівнювала 2,4-3,6 г/л, при цьому у 82 (45,1%), переважно з клінічними ознаками персистоючої інфекції, був суттєво підвищений вміст найбільш патогенних середньомолекулярних (11S-19S) ЦІК –  $51,6 \pm 2,3\%$  ( $1,6 \pm 0,07$  г/л;  $P < 0,001$ ). З показників ФАМ вірогідне зниження фагоцитарного індексу було у 126 (69,2%), помірне підвищення – у 23 (12,6%), зниження фагоцитарного числа – у 105 (57,7%), підвищення – у 8 (4,4%); зниження індексу атракції виявлено у 96 (52,7%) осіб, підвищення – у 16 (8,8%). Найбільш значні зсуви відмічені з боку індексу перетравлення (ІП), який був знижений у 142 (78%) обстежених, в межах норми – у 29 (15,9%) та підвищений лише у 11 (6,1%) хворих з СПС. Щодо концентрації сироваткових імуноглобулінів, то вона змінювалась також різноспрямовано. Зниження вмісту IgM виявлено у 69 (37,9%) хворих, підвищення – у 72 (39,6%), в межах норми – у 41 (22,5%). Рівень IgA був знижений у 82 (45,1%) хворих, в межах норми у 52 (28,6%) та підвищений у 48 (26,3%). Конце-

нтрація IgG була, як правило, помірно зниженою і знаходилася у межах 8,2–9,9 г/л у 102 (56%) хворих, підвищеною - у 23 (12,6%) та в межах норми - у 57 (31,4%) хворих.

Індивідуальний аналіз імунограм дозволив встановити, що найбільш виражені ознаки вторинного імунодефіциту, які характеризувалися значною Т-лімфопенією ( $CD3 < 46\%$ ), суттєвим зниженням кількості Т-хелперів ( $CD4 < 28\%$ ) і коефіцієнту  $CD4/CD8 (< 1,5)$ , а також III ФАМ ( $< 12\%$ ) при значному підвищенні концентрації ЦК ( $> 3,0$  г/л), переважно за рахунок середньомолекулярної фракції ( $11S-19S > 50\%$ , тобто  $> 1,5$  г/л) та зниженні Ig G  $< 8,6$  г/л відмічається у пацієнтів з найбільш вираженими клінічними проявами СПС і ознаками персистуючої герпетичної інфекції (ГІ).

У обстежених хворих з СПС відмічається підвищення концентрації СМ у межах 0,9– 3,2 г/л (в середньому  $1,96 \pm 0,11$  г/л) при нормі  $0,52 \pm 0,03$  г/л, що свідчить про розвиток СМІ. Одночасно виявлено підвищення концентрації метаболітів ПОЛ – МДА та ДК, що дає підставу вважати про активацію процесів пероксидації ліпідів. Активність КТ була збільшеною у 39 (21,4%) хворих, зниженою у 108 (59,3%) та в межах норми у 35 (19,3%). Активність СОД була підвищеною у 26 (14,3%) хворих, зниженою - у 141 (77,5%), у межах норми - у 15 (8,2%). Інтегральний показник Ф був знижений у всіх обстежених, що свідчило про недостатність системи АОЗ, і складав у середньому  $438,7 \pm 11$  при нормі  $2808 \pm 36$  ( $P < 0,001$ ).

У результаті проведених досліджень встановлено також, що рівень відновленого глутатіону, який підтримує високу активність тіолвміщуючих ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH-груп в мембранах еритроцитів, у 66 з 82-х обстежених щодо цього з наявністю СПС (80,5%) був зниженим і складав у середньому  $0,88 \pm 0,08$  ммоль/л (при нормі  $1,0 \pm 0,07$  ммоль/л;  $P < 0,01$ ). Поряд з цим вміст окисленого глутатіону у крові був підвищеним у середньому в 2,2 рази відповідно до норми ( $P < 0,01$ ). У обстежених хворих з наявністю СПС встановлено також певний дефіцит вітамінів з антиоксидантними властивостями. Так, концентрація аскорбінової кислоти у них була меншою від норми у середньому у 3,4 рази, альфа-токоферолу - в 2,3 рази, ретінолу - в 1,8 рази. У той же час у пацієнтів, у яких поєднана патологія дигестивної системи у фазі нестійкої ремісії не сполучалася з СПС, рівень природніх вітамінів з антиоксидантними властивостями був майже у межах норми. Індивідуальний аналіз показав, що помірне зростання активності окисленого глутатіону супроводжувалося чіткою тенденцією до зменшення рівня природніх вітамінів з антиоксидантними властивостями. Так, зокрема, вміст ретінолу у цих випадках дорівнював  $15,5 \pm 0,4$  мкг/мл (при вихідному значенні  $18,9 \pm 1,2$  мкг/мл;  $P > 0,1$ ); аскорбату -  $34,1 \pm 0,7$  мкмоль/л (при початковому рівні  $48,2 \pm 1,6$  мкг/мл;  $P < 0,01$ ); токоферолу -  $13,2 \pm 0,6$  нмоль/л (у порівнянні з  $18,2 \pm 0,3$  нмоль/л;  $P < 0,01$ ). Таке відмічалось, як правило, також за 1-2 тижня до появи ознак СПС. На нашу думку, виявлений дефіцит речовин з антиоксидантними властивостями можна пов'язати як зі збільшенням їх споживання під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації пероксидації ліпідів, так і, мабуть, вихідно низьким їх рівнем. Останнє, ймовірно, може відігравати патогенетичну роль у формуванні СПС.

Виходячи з клініко-патогенетичних особливостей СПС, нами було запропоновано, крім загальноприйнятого лікування патології органів травлення, призначення ербісолу 102 хворим, з них 69 – в комбінації з екстрактом елеутерококу і 33 – з протефлазидом. Проведене лікування сприяло поступовому покращенню загального стану хворих, зменшенню, а потім зникненню астено-невротичного синдрому, стомленості, підвищенню працездатності. Одночасно за даними клініко-біохімічного обстеження відмічено досягнення стійкої ремісії патології гепатобіліарної системи, а саме зменшення розмірів печінки, нормалізація активності амінотрансфераз, показника тимолової проби, рівня прямого білірубину, ізоферментного спектру ЛДГ.

На час закінчення лікування в основній групі осіб з остаточною явищами компенсованої стадії СПС було 59,8%, тобто в 2,4 рази більше, ніж у групі зіставлення; стадія субкомпенсації встановлена у решти 40,2%, тоді як декомпенсованої взагалі не було (при показнику у групі зіставлення - 13,7%). Поряд з цим виявлено чітку тенденцію до поліпшення і в більшості випадків нормалізацію імунологічних та біохімічних показників, що проявилось зникненням проявів синдрому імуноксикозу та синдрому “метаболічної інтоксикації”, зниженням активності аутоімунних реакцій, зростанням рівня Т-лімфоцитів і Т-хелперів/індукторів, показників ФАМ та функції макрофагальної фагоцитуючої системи, поліпшенням активності системи АОЗ і показників енергетичного метаболізму. Нормалізація імунологічних показників відмічалася у середньому на  $8,2 \pm 0,2$  доби швидше у порівнянні з групою зіставлення. Динамічний аналіз показав, що в основній групі в 1,9 рази було менше осіб (11,8%), у яких через 3-4 місяці після закінчення лікування імунні показники мали тенденцію до погіршення, що в клінічному аспекті проявлялося загостренням СПС.

Через 2-3 місяці після завершення лікування в основній групі нами виявлено лише 34 (33,3%) пацієнта з ознаками СПС, що було в 2,89 рази рідше у порівнянні з групою зіставлення, тоді як у решти 69 (66,7%) хворих діагностована стійка ремісія захворювання і відсутність ознак СПС. При цьому стадія компенсації виявлена у 20 (58,8%), субкомпенсації - у 12 (35,3%) та декомпенсації лише у 2 (5,9%). Тобто, в основній групі в 2,2 рази зросла частота хворих з остаточною явищами СПС I стадії,



тоді як в 5,3 рази меншою стала кількість осіб з декомпенсованою стадією даного синдрому. Це дало підставу вважати доцільним та патогенетично обґрунтованим включення комбінації ербісолу з адаптогенами рослинного походження до комплексу лікування СПС у хворих з поєднаною патологією органів травлення.

Застосування манаксу у хворих з СПС на тлі хронічної поєднаної патології органів травлення з наявністю вторинних імунодефіцитних станів сприяло подальшій чітко вираженій динаміці клініко-лабораторних показників та досягненню стійкої і тривалої ремісії хвороби. При цьому на  $17,6 \pm 1,2$  днів скоріше відбувалася ліквідація імунних порушень, а в клінічному аспекті вже на другому тижні імунореабілітації у більшості пацієнтів (69 - 86,3%) реєструвалася ремісія хвороби (порівнянно з хворими, які не отримували манаксу - 57 осіб - 55,9%). Включення манаксу до реабілітаційних заходів даного контингенту хворих виявилось в 6,4 рази більш ефективним в плані ліквідації симптоматики СПС. З 80-ти осіб, які одержали манакс, через один рік після завершення прийому препарату у 78 (97,5%) зберігалася стійка клінічна ремісія дигестивної патології (що було в 2,3 рази частіше, ніж у хворих, які манакс не отримували); а СПС сумарно відмічений лише у 20 (25,0%) з них (тобто в 2,2 рази менше), причому він мав, переважно, легкий перебіг.

Динамічний аналіз дозволив виділити найбільш значущі клінічні та лабораторні показники, які можна використовувати для оцінки ефективності лікування хворих з хронічною поєднаною дигестивною патологією та прогнозувати ймовірність розвитку у таких осіб СПС. Так, для цього доцільно враховувати такі клінічні показники, як часті загострення поєднаної дигестивної патології, постійний контакт з хімічно шкідливими речовинами на виробництві й у побуті або мешкання поблизу джерел інтенсивного екологічного забруднення, загострення хронічної гепатобіліарної патології. З лабораторних показників більш інформативними можна вважати рівень CD3+ -лімфоцитів (загальна популяція Т-клітин), імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів), вміст середньомолекулярної фракції циркулюючих імунних комплексів та “середніх молекул” у сироватці крові.

## ВИСНОВКИ

1. Синдром підвищеної стомленості (СПС) виявлений у 33,7% хворих із поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастродуоденальної зони невірусного генезу, причому він зустрічається частіше у жінок (65,9%) віком 30-45 років, та характеризується водночас наявністю астеничної або астено-невротичної симптоматики і загальнотоксичних проявів.

2. У клінічному плані можливо виділити два основних варіанти синдрому підвищеної стомленості на тлі хронічної сполученої патології дигестивної системи – з переважанням астеничних або астено-невротичних проявів (69,2%) та переважно із симптоматикою хронічної персистуючої герпетичної інфекції (загальнотоксичний синдром, рецидивуючий герпес, часті повторні ангіни, лімфаденопатія) при помірно вираженій астенії (30,8%). Перший з цих варіантів перебігу синдрому підвищеної стомленості в 3,7 рази частіше зустрічається у жінок, другий – в 1,6 рази частіше у чоловіків.

3. У патогенетичному плані для СПС на тлі поєднаної патології гепатобіліарної та гастродуоденальної зон характерна наявність вторинного імунодефіциту, який проявляється Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зниженням фагоцитарної активності моноцитів та підвищенням концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові, переважно за рахунок найбільш токсигенної середньомолекулярної (11S-19S) фракції.

4. У хворих зі сполучною патологією дигестивної системи та наявністю СПС виявлені суттєві порушення метаболічного гомеостазу, а саме підвищення концентрації “середніх молекул” у крові, посилення процесів перекисного окислення ліпідів, зниження активності ферментів системи антиоксидантного захисту, концентрації відновленого глутатіону, а також вмісту у крові вітамінів з антиоксидантними властивостями.

5. Включення ербісолу до комплексу лікування хворих з СПС на тлі поєднаної хронічної патології гепатобіліарної та гастродуоденальної зони сприяє ліквідації клінічної симптоматики даного синдрому та досягненню клінічної ремісії, а в патогенетичному плані - відновленню показників імунологічного та метаболічного гомеостазу. При переважанні астеничних або астено-невротичних проявів СПС доцільно до комплексної терапії включати також екстракт елеутерокока, при ознаках хронічної персистуючої вірусної (герпетичної) інфекції – протефлазид.

6. В осіб із залишковими явищами СПС на тлі нестійкої ремісії хронічної патології дигестивної системи та наявністю вторинного імунодефіциту з метою медичної реабілітації доцільно вводити імуноактивний препарат рослинного походження манакс, який сприяє ліквідації вторинного імунодефіциту та покращенню стану хворих, досягненню стійкої ремісії захворювання.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При наявності у хворих з хронічною поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастродуоденальної зони у фазі нестійкої ремісії проявів синдрому підвищеної стомленості до курсу ліку-

вання доцільно включати ербісол по 2 мл 1–2 рази на добу протягом 30 днів поспіль залежно до вираженості клінічної симптоматики даного синдрому. При цьому у разі переважання у клініці СПС астено-невротичних проявів ербісол доцільно призначати у комбінації з елеутерококом по 20 крапель 3 рази на день усередину за 30 хвилин до вживання їжі протягом 25 днів поспіль. Якщо у хворих з СПС виявляється хронічна персистуюча вірусна (герпетична) інфекція, часті повторні ангіни, лімфаденопатія при помірно вираженій астенії, ербісол доцільно призначати в комбінації з протекфлазидом по 8–10 крапель усередину 3 рази на день протягом 20–30 днів поспіль.

2. Хворим із залишковими явищами СПС на тлі хронічної поєднаної патології дигестивної системи з метою медичної реабілітації через 2–3 місяці після завершення лікування доцільно вводити манакс по 1 таблетці тричі на день (добова доза 270 мг) протягом 14-ти або 21-ї доби поспіль залежно до ступеня вираженості імунних та біохімічних порушень.

3. Для прогнозування розвитку СПС у хворих з хронічною патологією органів травлення доцільно враховувати наступні клінічні показники: загострення поєднаної дигестивної патології (0,6256), контакт зі шкідливими речовинами довкілля, (0,6243), на виробництві і у побуті (0,6228), загострення гепатобіліарної патології (0,6211), патології гастродуоденальної зони (0,6202). З лабораторних показників більш інформативними можна вважати рівень CD3+-лімфоцитів (0,6196), імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (0,6188), вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) ЦІК (0,6166), концентрацію sIgA слини (0,5882) та вміст СМ у сироватці крові (0,5600).

#### СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Краснова С.П. Роль імунокомплексних реакцій у виникненні синдрому підвищеної стомлюваності у хворих з хронічною патологією шлунково-кишкового тракту // Імунологія та алергологія. - 2003. - №2. - С. 40-42.

2. Краснова С.П. Клініко-імунологічні результати реабілітації хворих з хронічною патологією органів травлення та наявністю синдрому підвищеної стомлюваності з використанням манаксу // Сучасна гастроентерологія.-2003.-№3.-С.48-50.

3. Краснова С.П. Патогенетична роль зсувів ейкозаноїдів при поєднаній хронічній патології шлунково-кишкового тракту на тлі синдрому підвищеної стомленості // Укр.мед.альманах. - 2003. - Т.6, №2.- С. 31-34.

4. Краснова С.П. Вплив манаксу на вміст глутатіону та вітамінів з антиоксидантними властивостями у крові хворих з хронічною патологією шлунково-кишкового тракту та наявністю синдрому підвищеної стомлюваності // Укр. мед. альманах. - 2003. - Т.6, №3.- С. 83-85.

5. Краснова С.П. Ефективність ербісолу та імуноактивних препаратів рослинного походження в лікуванні і медичній реабілітації хворих із синдромом підвищеної стомленості на тлі поєднаної хронічної патології гепатобіліарної та гастродуоденальної зон // Укр. мед. альманах. - 2003. - Т.6, №4.- С. 71-74.

6. Краснова С.П. Синдром підвищеної утомлюваності у больових с хронічною патологією гепатобіліарної системи - клініко-імунологічні параллелі // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2002. - Вип. 3(42). - С.61-67.

7. Краснова С.П. Показники реакцій гальмування міграції лейкоцитів та бласттрансформації лімфоцитів у хворих із синдромом підвищеної стомлюваності на тлі хронічної патології органів травлення // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб.наук.праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2002. - Вип. 4(43).- С.70-75.

8. Краснова С.П. Рівень циркулюючих імунних комплексів та “середніх молекул” у хворих зі сполученою патологією дигестивної системи і наявністю синдрому підвищеної стомлюваності // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб.наук.праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 5 (44).- С.175-181.

9. Краснова С.П. Показники енергетичного метаболізму у хворих з хронічною патологією шлунково-кишкового тракту та наявністю синдрому підвищеної стомленості // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. праць.-Київ; Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 6 (45).- С. 133-140.

10. Краснова С.П. Клініко-патогенетичне обґрунтування використання комбінації ербісолу та протекфлазиду в лікуванні хворих з хронічною патологією органів травлення // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2003.- Вип. 1 (47).- С. 278-286.

11. Краснова С.П. Рівень перекисного окислення ліпідів та циркулюючих імунних комплексів у хворих з хронічною патологією дигестивної системи та наявністю синдрому підвищеної стомлюваності // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2003.- Вип. 2 (48).- С. 373-380.

12. Краснова С.П. Ефективність ербісолу та елеутерококу при лікуванні хворих з хронічною патологією гепатобіліарної системи на тлі синдрому підвищеної стомленості // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2003. - Вип. 3(49). - С.189-197.

13. Краснова С.П. Клініко-лабораторна ефективність ербісолу та протекфлазиду при лікуванні хво-

рих з хронічною патологією гепатобіліарної системи на тлі синдрому підвищеної стомленості // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб. наук.праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2003.- Вип.4(50). - С.189-197.

14. Краснова С.П. Стан перекисного окислення ліпідів та ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих із синдромом підвищеної стомлюваності на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту // Акт.пробл. акуш. і гінекол., клініч. імунол. та медич. генетики: Зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2003.- Вип. 9. - С. 320-325.

15. Краснова С.П. Клінічні та патогенетичні особливості синдрому підвищеної стомлюваності у хворих на хронічні гепатити // IX конгрес Світової Федерації Українських лікарських товариств, присвячений 25-річчю СФУЛТ: Тези доповідей. – Київ; Чикаго; Луганськ, 2000.- С.246-247.

16. Краснова С.П. Оценка эффективности иммунореабилитации больных с синдромом повышенной утомляемости на фоне сочетанной патологии органов пищеварения // Иммунология та алергологія. - 2002. - №2. - С. 55-56.

17. Краснова С.П. Клинико-иммунологическая характеристика синдрома повышенной утомляемости у больных с сочетанной патологией органов пищеварения // Иммунология та алергологія. - 2002. - №2. - С. 56-57.

18. Краснова С.П. Клініко-імунологічна характеристика синдрому підвищеної стомлюваності у хворих з хронічною патологією печінки // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами. - Одеса, 2002. - С. 155-157.

19. Краснова С.П. Эффективность манакса при синдроме повышенной утомляемости на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы // Иммунология та алергологія. - 2002. - №3. - С. 33.

20. Краснова С.П. Оценка эффективности манакса при реабилитации больных с сочетанной патологией органов пищеварения и синдромом повышенной утомляемости // Иммунология та алергологія. - 2003. - №1. - С. 29-30.

21. Краснова С.П. Аутоиммунные и иммунокомплексные реакции при сочетанной патологии органов пищеварения с наличием синдрома повышенной утомляемости // Иммунология та алергологія. - 2003. - №1. - С. 30-31.

### АНОТАЦІЯ

Краснова С.П. Синдром підвищеної стомленості у хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної та гастродуоденальної зон (клініко-патогенетична характеристика, лікування, реабілітація). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. - Луганський державний медичний університет, Луганськ, 2003.

В дисертації узагальнено дані комплексного клініко-лабораторного обстеження 182 хворих з наявністю синдрому підвищеної стомленості (СПС) на тлі хронічної поєднаної патології гепатобіліарної та гастродуоденальної зон. Вивчені варіанти перебігу СПС та особливості характеру дигестивної патології при ньому. Розкрито патогенетичну роль імунних та метаболічних порушень у розвитку та прогресуванні СПС. Патогенетично обґрунтовано включення ербісолу до комплексу лікування хворих з СПС на тлі поєднаної дигестивної патології у комбінації з протейфлазидом (при ознаках персистоючої інфекції) та елеутерококом (при переважанні астеничних проявів СПС). Стійка ремісія захворювання досягнена в 66,7% випадках. Встановлена доцільність імунореабілітації хворих з остаточною явищами СПС та наявністю вторинного імунодефіциту з використанням манаксу. При цьому протягом року в 2,3 рази частіше зберігалася стійка ремісія захворювання і нормальні значення лабораторних показників.

**Ключові слова:** синдром підвищеної стомленості, поєднана патологія дигестивної системи, імунітет, метаболізм, лікування, реабілітація, ербісол, елеутерокок, протейфлазид, манакс

### АННОТАЦИЯ

Краснова С.П. Синдром повышенной утомляемости у больных с сочетанной патологией гепатобилиарной и гастродуоденальной зон (клинико-патогенетическая характеристика, лечение, реабилитация). – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. - Луганский государственный медицинский университет, Луганск, 2003.

В диссертации приведены данные комплексного клинико-лабораторного обследования 182 больных с синдромом повышенной утомляемости (СПУ) на фоне хронической сочетанной патологии гепатобилиарной системы (у 100% пациентов - хронический некалькулезный холецистит, а также у 48,4% - хронический гепатит, у 11,0% - жировой гепатоз) и гастродуоденальной зон (у 14,3% - язвенная болезнь ДПК и у 85,7% - хронический гастродуоденит). Выделены два варианта течения СПУ - с преобладанием астено-невротических проявлений (69,2%), который в 3,7 раза чаще встречался у женщин, и с признаками хронической персистирующей вирусной (герпетической) инфекции на фоне умеренно выраженной астенической симптоматики (30,8%), частота которого в 1,6 раза была большей среди мужчин.

Впервые установлены клинические иммунологические и биохимические особенности СПУ у больных данного профиля. Так, у преимущественного большинства обследованных определялись лабораторные признаки умеренно выраженного синдрома метаболической интоксикации, который характеризовался повышенным уровнем “средних молекул” в сыворотке крови и метаболитов перекисного окисления липидов на фоне снижения активности ферментов системы антиоксидантной защиты и уровня восстановленного глутатиона. Отмечены также умеренные нарушения в системе энергетического метаболизма, характеризовавшиеся повышением “анаэробных” фракций ЛДГ4+5 и снижения уровня АТФ в крови. У обследованных больных с СПУ выявлены иммунные нарушения: Т-лимфопения, дисбаланс основных регуляторных субпопуляций за счет более значимого уменьшения числа Т-хелперов (CD4+), повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов сыворотки крови, преимущественно за счет наиболее патогенных среднемолекулярных (11S-19S) иммунных комплексов при возрастании уровня естественного ингибиру-

ющего фактора (ЕИФ) сыворотки крови, что коррелировало со степенью снижения концентрации IgM. Включение комбинации эрбисола с элеутерококком (у больных с первым вариантом течения СПУ) или с протеефлазидом (при наличии персистирующей вирусной, преимущественно герпетической, инфекции) в комплекс лечения больных данного профиля способствовало более быстрому достижению клинической ремиссии заболевания и улучшению лабораторных показателей. При этом стойкая ремиссия заболевания отмечена у 66,7% пациентов, что было значительно выше, чем в группе сопоставления. Проведение иммунореабилитации больных с остаточными явлениями СПУ на фоне нестойкой ремиссии дигестивной патологии с использованием манакса способствовало дальнейшему улучшению иммунных показателей и улучшению состояния больных. При этом на протяжении первого года в 2,3 раза чаще сохранялась стойкая ремиссия заболевания и новых случаев появления СПУ не отмечено.

**Ключевые слова:** синдром повышенной утомляемости, сочетанная патология дигестивной системы, иммунитет, метаболизм, лечение, реабилитация, эрбисол, элеутерококк, протеефлазид, манакс

#### ANOTATION

Krasnova S.P. Set of syndrome of the raised fatigability at the patients with a combined chronic combined pathology hepatobiliar and gastroduodenal zones (clinical-pathogenetic characteristic, treatment, aftertreatment). - Manuscript.

The dissertation submitted according to the requirements for awarding the degree of candidate of medical science in speciality 14.01.02 – internal diseases. Lugansk State Medical University, Lugansk, 2003.

In the dissertation the data of complex clinical-laboratory inspection 182 patients with presence of a syndrome of the raised fatigability (SRF) on a background of a chronic combined pathology hepatobiliar and gastroduodenal zones. The investigated variants of current of the service SRF and feature of character of digestive pathology at a nem. Is opened pathogenical a role of immune and metabolic infringements in development and progressed the service SRF. Pathogenical the inclusion erbisol in a complex of treatment of the patients from the service SRF on a background combined digestive pathology in a combination with proteflazid (is reasonable at attributes persistance infection) and eleuterokokk (at prevalence of asthenic displays of the service SRF). The proof remission of disease is achieved at 66,7 % cases. Fixed expediency immunorehabilitation of the patients with the final phenomena of the service SRF with use manax. Thus during one year in 2,3 times the proof remission of disease and normalization of laboratory parameters was more often kept.

**Key words:** syndrome of the raised fatigability, chronic combined pathology hepatobiliar and gastroduodenal zones, immunity, metabolism, treatment, rehabilitation, erbisol, eleuterokokk, proteflazid, manax

Здано до набору 22.09.2003 р.  
Підписано до друку 23.09.2003 р.  
Гарнітура Times. Формат 60x90/16  
Ум.друк.арк. 09. Тираж 100  
Заказ 700

