

## Резюме

**Круглова О.В.** Влияние холенорма на концентрацию "средних молекул" в крови больных с хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с синдромом раздраженного кишечника и дисбиозом в периоде медицинской реабилитации

Проанализировано влияние средства растительного происхождения холенорма на уровень "средних молекул" в медицинской реабилитации больных с хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с синдромом раздраженного кишечника и дисбиозом. Установлено, что применение фитосредства холенорма и пробиотика бифиформа способ нормализации уровня "средних молекул", то есть ликвидации синдрома "метаболической интоксикации".

**Ключевые слова:** холенорм, средние молекулы, медицинская реабилитация, хронический некалькулезный холецистит, синдром раздраженного кишечника, дисбиоз.

## Summary

**Kruglova O.V.** Influence of cholenorm on the concentration of "middle molecules" at patients with a chronic uncalculary cholecystitis, which connected with irritable bowel syndrome and disbiosis in the medical rehabilitation

Influence of mean of phyto remedy as cholenorm on the level of "middle molecules" in the medical rehabilitation of patients with a chronic uncalculary cholecystitis, which connected with irritable bowel syndrome and disbiosis was investigated. It is set that application of phyto remedy as cholenorm and probiotic bifiform is instrumental in normalization level of "middle molecules", that liquidations of syndrome of "metabolic intoxication".

**Key words:** cholenorm, middle molecules, medical rehabilitation, chronic uncalculary cholecystitis, irritable bowel syndrome, disbiosis.

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

УДК 616.345.567-345.56:616.567-957.345-02

**ВПЛИВ ІМУНОМАКСУ НА ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ, ПОЄДНАНИМ З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

**В.М. Фролов, Л.В. Кузнецова, М.О. Пересадін**  
Національна медична академія післядипломної освіти  
ім.П.Л.Шупика (Київ)

Луганський державний медичний університет  
Луганський інститут праці і соціальних технологій

## Вступ

Синдром хронічної втоми (СХВ) клінічно характеризується поєднанням поліморфних астеничних, субдепресивних, неврас-теничних, нейроциркуляторних розладів [12]. На даний час СХВ - це такий патологічний стан, який виникає в результаті нега-тивного впливу на організм людини несприятливих екологіч-них чинників навколишнього середовища, перш за все антро-погенного генезу, а також всіляких психоемоційних стресів [14]. При цьому СХВ виявляється симптомокомплексом, який характеризується перш за все втомою, зниженням розумової і фізичної працездатності, погіршенням пам'яті на поточні події, часто апатією, лабільністю настрою, нерідко підвищенням тем-ператури тіла до субфебрильних цифр, а також болями в горлі, частим розвитком гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) і рецидивів герпетичної інфекції на основі персистенції в організмі хворих вірусу простого герпесу [2,9].

Згідно із статистичними даними в сучасних умовах в Ук-раїні, як і в інших країнах СНД спостерігається неухильне зростання захворюваності хронічною патологією гепатобілі-арної системи (ГБС), зокрема хронічним безкам'яним холеци-ститом (ХБХ) [4,5]. ХБХ нерідко поєднується з синдромом підвищеної стомлюваності (СХВ), що негативно впливає на

клінічний перебіг цих обох патологічних станів [13].

Зростання за останній час частоти поєднаної патології у вигляді СХВ, поєданого з ХБХ, схильність таких коморбідних станів до затяжної течії з частими рецидивами, формування резистентності до традиційних лікарських препаратів слід розглядати як свідчення істотного послаблення захисних систем організму, перш за все імунної [11,12]. Виходячи з цього, СХВ є однією з найважливіших проблем сучасної імуноекології [2,15]. Тому в комплексі лікування хворих ХБХ, поєднаним із СХВ необхідною істотною складовою частиною є корекція імунних та біохімічних показників із застосуванням адекватних лікарських засобів. В клінічних умовах нами вивчені ефекти деяких імуноактивних препаратів, та їх впливи на клітинні, гуморальні чинники імунітету і природної антиінфекційної резистентності, а також метаболічні показники. Тому нас зацікавив аналіз впливу імуномаксу на основні показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при даній коморбідній патології.

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

**Метою** роботи був аналіз впливу імуномаксу на показники ПОЛ у хворих зі встановленим діагнозом СХВ, поєднаним з ХБХ.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Під спостереженням знаходилося 105 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 виявлена наявність СХВ згідно критеріям, запропонованим проф. Г.М. Дранником [12]. Серед обстежених пацієнтів було 47 чоловіків (44,8%) і 58 жінки (55,2%). Всі обстежені нами пацієнти постійно проживали в умовах круп-

ного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками.

Всі хворі були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, тривалості і частоті загострень ХБХ. Основна група включала 55 пацієнтів, група зіставлення - 50 хворих. Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування ХБХ: спазмолітики, за показаннями - антибактеріальні препарати (частіше фуразолідон), гепатопротектори рослинного походження (сілібор або карсил), фізіотерапевтичні процедури [4,5,13]. Крім того, хворі основної групи отримували в комплексі лікування імуномакс, який вводили внутрішньом'язово по 100 ОД 1 раз на день 6 днів поспіль (усього на курс 600 ОД препарату) [6].

Імуномакс - це препарат, імунофармакологічні механізми якого складаються з активації таких ланок імунної системи: НК-клітини, які через 2-3 год після впливу імуномаксу посилено експресують молекули активації CD69. Цитолітична активність НК-клітин зростає в 3 рази; циркулюючі моноцити через 2-4 год після активації імуномаксом починають секретувати цитокіни: інтерлейкін-8, інтерлейкін-1 $\beta$  та фактор некрозу пухлин альфа; нейтрофільні гранулоцити активуються при посередництві моноцитів, прямої дії на нейтрофільні гранулоцити препарат не чинить. Інтерлейкін-8, що секретується моноцитами, спричиняє активацію нейтрофільних гранулоцитів, що чітко проявляється через 24 год після впливу імуномаксу; тканинні макрофаги, що проявляється в зміні морфології цих клітин, підсиленні продукції бактерицидних субстанцій, зміні активності 5'-нуклеотидази; утворення антитіл проти чужорідних антигенів, розчинних і корпускулярних [10]. Препарат застосовують: для корекції ослабленого імунітету, лікування патологічних станів (кондиломи, бородавки, дисплазії), спричинених вірусом папіломи людини, лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, хламідією, мікоплазмою, уреаплазмою, іншими бактеріями і вірусами [6]. Імуномакс випускається ТОВ "Іммафарма" (РФ), затверджений Наказом МОЗ України №834 від 15.12.2006 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5276/01/01).

Окрім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження (клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкоза крові), у пацієнтів, що спостерігалися, визначали концентрацію продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в крові: кінцевого - малонового діальдегіду (МДА) [1] і проміжних - диєнових кон'югат (ДК) [3]. Отримані дані обробляли математично на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 1,66 GHz із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [7,8].

### Отримані результати і їх обговорення

Клінічні дослідження показали, що серед особливостей СХВ, поєднаного з ХБХ, спостерігалось поєднання скарг диспепсичного, астеничного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру з вегетативними розладами: біль в правому підбер'ї, поєднаний з нелокалізованим боєм 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 астеничного або астено-невротического, рідше астено-депресивного регістру. Тому серед суб'єктивних симптомів домінуючими були постійне відчуття стомлюваності, яке спостерігалось 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 лабільності, зниження апетиту, тупому дифузному болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко наголошувався періодично виникаючий субфебрилітет, переважно вечірньої пори, збільшення і чутливість або помірна хворобливість заднешийних лімфовузлів (симптом Дранніка-Фролова).

До початку лікування у обстежених хворих відмічена на-

явність однотипних порушень вивчених біохімічних показників, які характеризують стан ПОЛ, а саме - підвищення концентрації метаболитів ліпопероксидації - кінцевого (МДА) і проміжних (ДК) в сироватці крові (таблиця 1).

Таблиця 1

### Показники ліпопероксидації у хворих з СХВ, поєднаним з ХБХ до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=55)	зіставлення (n=50)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	8,3±0,18***	8,1±0,22***	>0,1
ДК (мкмоль/л)	9,25±0,2	19,0±0,6***	18,9±0,5***	>0,1

**Примітки:** в таблиці 1, 2 P обчислене між показниками основної групи і групи зіставлення; вірогідність різниці щодо норми \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001.

В цілому концентрація кінцевого продукту ПОЛ - МДА в основній групі в цей період дослідження була в середньому в 2,37 рази вище за норму (P<0,001); в групі зіставлення - в 2,31 рази (P<0,001). Вміст у крові хворих основної групи проміжних продуктів ПОЛ - ДК було підвищене в середньому в 2,05 рази щодо норми (P<0,001), в групі зіставлення - в 2,04 рази (P<0,001). При цьому не виявлено істотних відмінностей між рівнем МДА і ДК в крові хворих обох вивчених груп, що свідчить про їх однотиповість. Значне збільшення концентрації МДА і ДК в крові хворих СХВ, поєднаним із ХБХ свідчить про виражене збільшення активності ПОЛ при даній коморбідній патології.

При повторному біохімічному обстеженні через 20 - 22 дні з початку лікування було встановлено, що практично у всіх хворих основної групи (які отримували імуномакс) концентрація продуктів ПОЛ - МДА і ДК в сироватці крові нормалізувалася, тоді як в групі зіставлення, не дивлячись на деяку позитивну динаміку даних показників, їх рівень залишався достовірно вище за норму і аналогічні показники у хворих основної групи, що свідчило про збереження підвищеного рівня продуктів ліпопероксидації. Дійсно, концентрація МДА в сироватці крові в цей період у хворих групи зіставлення була в середньому в 1,74 рази вище за норму (P<0,01) і в 1,69 разу вище, ніж в основній групі, пацієнти якої отримували ПО

( $P < 0,05$ ). Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації - ДК в крові хворих групи зіставлення був в середньому в 1,65 рази вище за норму ( $P < 0,01$ ) і в 1,65 рази - вище за концентрацію ДК в крові хворих основної групи ( $P < 0,05$ ) (таблиця 2).

Таблиця 2

**Показників ліпопероксидації у хворих з СХВ, поєднаним з ХБХ, після лікування ( $M \pm m$ )**

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=55)	зіставлення (n=50)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	3,6±0,15	6,1±0,18**	<0,05
ДК (мкмоль/л)	9,25±0,2	9,3±0,25	15,3±0,3**	<0,05

Таке істотне зниження показників ПОЛ свідчить про активацію вільнорадикального окислення ліпідів. Таким чином, отримані дані свідчать про істотні поліпшення з боку ПОЛ при використанні імуномаксу у хворих з СХВ, поєднаним з ХБХ.

Показово, що разом з чітко вираженою позитивною динамікою показників ПОЛ, у хворих основної групи наголошувалося також істотне поліпшення клінічної симптоматики: зменшення слабкості, нездужання, підвищення фізичної і розумової працездатності, ліквідація вечірнього субфебрилітету. Таким чином, разом із зниженням активності процесів ліпопероксидації у хворих, що отримували імуномакс відмічено поліпшення їх клінічного стану. Це дозволяє вважати патогенетично обгрунтованим і клінічно перспективним включення імуномаксу в лікувальний комплекс хворих СХВ, поєднаним із ХБХ.

### Висновки

1. Клінічна картина СХВ, поєднаного з ХБХ характеризувалася наявністю у хворих скарг диспепсичного, астеничного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру у поєднанні з вегетативними розладами. Наголошувалося тяжкість або біль в правому підребер'ї, поєднаний з нелокалізованим болем в м'язах, загальною слабкістю і запамороченням, помірно позитивними симптомами Кера, Ортнера, Раухбе.

2. Типовими для хворих з даною коморбідною патологією можна вважати наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тупому дифузному болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилюва-

лися після фізичного навантаження. Нерідко наголошувався періодично виникаючий субфебрилітет, переважно вечірньої пори, збільшення і чутливість або помірна хворобливість заднешейних лімфовузлів (симптом Драніка-Фролова).

3. У більшості хворих з СХВ на фоні ХБХ при біохімічному обстеженні встановлено істотне підвищення рівня ліпопероксидації, що виявляється накопиченням в сироватці крові продуктів ПОЛ - МДА і ДК. Це свідчить про активацію вільнорадикального окислення ліпідів. У патогенетичному плані подібний стан є вельми несприятливим для перебігу основного захворювання і може сприяти виникненню загострень ХБХ у хворих з СХВ.

4. Включення сучасного імуноактивного препарату імуномаксу в комплекс лікування хворих з СХВ, поєднаного з ХБХ обумовлює зниження концентрації продуктів ПОЛ (МДА і ДК), яка у більшості обстежених досягає норми, а в клінічному плані - поліпшення психоемоційного стану пацієнтів, підвищення їх працездатності і досягнення ремісії ХБХ.

5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим, раціональним та клінічно перспективним включення імуномаксу в комплекс лікувальних заходів у хворих з СХВ, поєднаного з ХБХ.

### Література

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. - 1988. - №11. - С. 41-43.
2. Волянский Ю.Л. Иммунологические нарушения при синдроме хронической усталости и перспективы их коррекции / Ю.Л. Волянский, В.М. Фролов // Актуальные проблемы акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб.наук.праць. - Київ; Луганськ, 1998. - 1998. - Вип. 2. - С. 211-221.
3. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лабораторное дело. - 1983. - № 3. - С. 33 - 36.

4. Хронічні захворювання жовчовивідної системи: проблеми лікування / І.І. Гриценко, Ю.М. Степанов, С.В. Косинська, В.І. Залевський // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - № 1 (11). - С. 49-55.
5. Доценко А.П. Бескаменный холецистит / А.П. Доценко, Е.И. Чинченко, Д.В. Квелашивили. - Киев: Здоровья, 1990. - 112 с.
6. Імуномакс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 15.12.2006 р. Наказом МОЗ України № 834.
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. Подколзин А.А. Диагностика и лечение синдрома хронической усталости. Методические указания / А.А. Подколзин, В.И. Донцов, И.Н. Мороз. - М., 1997. - 67 с.
10. Тищенко А.Л. "Имуномакс" в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции / А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеева, М.Ю. Кралин // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 11 (27). - С. 1526-1527.
11. Фролов В.М. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунологія та алергологія. - 1998. - №1. - С. 69 - 81.
12. Фролов В.М. Эпидемиологические и клинко-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Барияк // Архів психіатрії. - 1998. - № 1 (16). - С. 46-62.
13. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. - Пермь: Из-во Пермского университета, 1992. - 336 с.
14. Bates D.W. Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome / D.W. Bates, D. Buchwald, J.

Lee // Arch Intern Med. - 1995. - № 155. - P. 97-103.

15. Fukuda K. The chronic fatigue syndrome; a comprehensive approach to its definition and study / K. Fukuda, S.E. Straus, I. Hickie // Archive Internal Medicine. - 1994. - № 121. - P. 953-959.

#### Резюме

**Фролов В.М., Кузнецова Л.В., Пересадін М.О.** Вплив імуномаксу на показники перекисного окислення ліпідів у хворих з синдромом хронічної втоми, поєднаним з хронічним безкам'яним холециститом.

В статті відображені результати лікування хворих із синдромом хронічної втоми, поєднаного з хронічним безкам'яним холециститом із застосуванням імуномаксу. Встановлено позитивний вплив даного препарату на клінічну картину і динаміку лабораторних показників, зокрема нормалізація показників перекисного окислення ліпідів.

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми, перекисне окислення ліпідів, хронічний безкам'яний холецистит, імуномакс.

#### Резюме

**Фролов В.М., Кузнецова Л.В., Пересадін Н.А.** Влияние иммуномакса на показатели перекисного окисления липидов у больных с синдромом хронической усталости, на фоне хронического бескаменного холецистита.

В статье отображены результаты лечения больных с синдромом хронической усталости, на фоне хронического бескаменного холецистита при применении иммуномакса. Установлено позитивное влияние данного препарата на клиническую картину и динамику лабораторных показателей, в частности нормализацию показателей перекисного окисления липидов.

**Ключевые слова:** синдром хронической усталости, перекисное окисление липидов, хронический бескаменный холецистит, иммуномакс.

#### Summary

**Frolov V.M., Kuznetsova L.V., Peresadin N.A.** Influence of immunomax on indicators of lipoperoxidation at patients with a syndrome of chronic weariness, against a chronic uncalculous cholecystitis.

In article are displayed results treatments of patients with a syndrome of chronic weariness, against a chronic acalculous cholecystitis at application of immunomax. It is established positive influence of the given preparation on a clinical picture and dynamics of laboratory indicators, in particular normalisation of indicators lipoperooxidation.

**Key words:** a syndrome of chronic weariness, lipoperooxidation, a chronic uncalculous cholecystitis, immunomax.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. В.Є. Дряньська