

В статті наведені результати дослідження рівня аденинових нуклеотидів у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Включення комбінації екстра ербісолу і вітаміну Е в комплекс загальноприйнятої терапії сприяло відновленню вмісту АТФ у крові та ліквідацією дисбалансу АДФ та АМФ.

Ключові слова: пептична виразка дванадцятипалої кишки, хронічне обструктивне захворювання легень, аденинові нуклеотиди, екстра ербісол, вітамін Е, лікування.

Резюме

Высочин М.В., Иванова Л.Н. Влияние комбинации экстра эрбисола и витамина Е на показатели адениловой системы у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.

В статье приведены результаты исследования уровня адениновых нуклеотидов у больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. Включение комбинации экстра эрбисола и витамина Е в комплекс общепринятой терапии обусловило восстановление содержания АТФ в крови и ликвидацией дисбаланса АДФ и АМФ.

Ключевые слова: пептическая язва двенадцатиперстной кишки, хроническое обструктивное заболевание легких, адениновые нуклеотиды, экстра эрбисол, витамин Е, лечение.

Summary

Vysochin M.V., Ivanova L.N. Influence of combination of extra erbisol and vitamin E on the indexes of the adenylic system at patients with the peptic ulcer of duodenum in combination with chronic obstructive lung disease.

In the article influence results of research of level of adeninenucleotides for patients by the peptic ulcer of duodenum in combination with chronic obstructive lung disease. Inclusion of a combination of extra erbisol and vitamin E in a complex of the standard therapy has caused restoration of contents ATP in blood and normalisation ADP and AMP.

Key words: peptic ulcer of duodenum, chronic obstructive lung disease, adenine nucleotides, extra erbisol, vitamin E, treatment.

УДК 616.345.566-344.52:616.567-957.345-02

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ, ПОЄДНАНОГО З АЛЕРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

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

Національна медична академія післядипломної освіти
(Київ)

Луганський державний медичний університет

Луганський інститут труда і соціальних технологій

Синдром хронічної втоми (СХВ) клінічно характеризується поєднанням поліморфних астеничних, субдепресивних, неврас-тенічних, нейроциркуляторних розладів. Він часто виникає після перенесеної вірусної або вірусно-бактеріальної інфекції (ангіна, ГРВІ) і тому на перших етапах його дослідження СХВ часто найменували "післяінфекційним синдромом хронічної втоми". Початково увага дослідників до цього нового на той час патологічного стану було пов'язано із виникненням епідемії СХВ у першій половині 80-х років у США в курортній місцевості близько озера Тахо (Тахо), яке знаходиться на кордоні штатів Каліфорнія і Невада. Ця епідемія нового, на той час невідомого, захворювання охопила декілька тисяч осіб молодого, найбільш працездатного віку, особливо жінок, які хворіли на СХВ у 8 - 10 раз частіше, ніж чоловіки. У той час було встановлено, що при СХВ мають місце дві групи симптомів, по-перше, ті, які характерні для хронічної інфекційної хвороби (субфебрилітет, збільшення та чутливість окремих груп лімфатичних вузлів, загальнотоксичний синдром) та, по-друге, симптомокомплекс, який характерний для межової нервово-психічної патології (підвищена слабкість, хронічна втома, яка не проходить після відпочинку, дратівливість тощо). Вельми важливим аспектом цієї патології є те, що СХВ має тенденцію до прогресування, причому, за даними американських авторів, які спостерігали епідемію СХВ на озері Тахо,

більшість хворих поступово втрачали працездатність [15,24].

СХВ - це ще недостатньо відомий широкій лікарській громадськості стан, описаний під такою назвою вперше в 1984 р. А. Ллойдом і співавт. (Lloyd A.R. e.a.) у статті "Immunological abnormalities in the chronic fatigue syndrome" і в подальшому Д. Бухвальдом (Buchwald D.) у 1989 р. у статті "The post-infectious chronic fatigue syndrome: laboratory abnormalities". Найхарактернішою ознакою СХВ є хронічна втома, яка не зникає після відпочинку і призводить з часом до значного зниження працездатності - як розумової, так і фізичної. За останні 15-20 років цей синдром детально вивчався за кордоном, внаслідок чого встановлено, що розвиток СХВ супроводжується імунною дисфункцією з формуванням вторинного імунodefіциту. У США створений Національний центр по вивченню СХВ (CFIDS Association) і видається спеціальний журнал: The CFIDS Chronicle. J. CFIDS Association. Виражений дисбаланс імунної системи у хворих СХВ є причиною того, що в країнах СНД його дослідженням займаються в даний час переважно фахівці в області клінічної імунології, а назва захворювання останніми роками трансформувалася і звучить так: синдром хронічної втоми та імунної дисфункції. Вважається, що СХВ - 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 [17].

Вже перші дослідження показали, що в етіопатогенезі СХВ деяке значення має інфікування хворих вірусами родини Herpesviridae, особливо персистенція вірусу Epstein-Barr, оскільки у пацієнтів відмічали підвищені титри антитіл до даного вірусу, в тому числі класу Ig M. Однак, спроби лікування СХВ за допомогою протівірусних препаратів, зокрема ацикловіром, виявилися марними; тому низка дослідників висловилася проти вірусної етіології даного синдрому. Однак, інші дослідники в розвитку СХВ визначну роль надають саме персистуючій вірусній інфекції, зокрема викликану лімфотропним герпесвірусами, ретровірусам, ентеровірусам. Це пов'язано із тим, що

прогресування СХВ супроводжується вираженими змінами імунітету, в тому числі підвищенням титру антинуклеарних антитіл, зниженням вмісту імуноглобулінів А та G, пригніченням активності НК-лімфоцитів та кількості Т-лімфоцитів і ін., що характерно для хронічної вірусної патології.

З точки зору психіатрів, виділення СХВ в якості окремої хвороби свідчить про пошук соматичної ("біологічної") основи багатьох неспецифічних неспсихотичних (невротичних, прикордонних) розладів, які супроводжуються чітко вираженими зсувами імунологічних показників. На цьому шляху можлива розробка патогенетично обґрунтованих методів терапії, насамперед використання імунотропних засобів сумісно з антидепресантами і іншими психотропними препаратами [1].

У теперішній час існує декілька теорій, які пояснюють етіологію і патогенез СХВ. На думку професора J.Goldstein (Каліфорнія, США), хвороба викликається поки що точно не встановленим вірусом, який здатний до тривалої персистенції в організмі хворих. За даними цього дослідника, це може бути один з герпес-вірусів, зокрема вірус Epstein-Barr (EBV), цитомегаловірус (CMV), вірус герпесу 1 і 2 типу (HHV-1,2), вірус герпесу 6-го типу (HHV-6), віруси Коксаки А або В, ентеровіруси і ін., що підтверджується рядом дослідників.

Патогенез СХВ J.Goldstein визначає як мультипричинний розлад нейроімунних механізмів, який виявляється у генетично схильних осіб в результаті активації інфекційними (вірусними) агентами імунної системи і дисрегуляції ЦНС, переважно порушення функціональної активності її скронево-лімбічної області. Лімбічна система, як відомо, не тільки бере участь в регуляції активності вегетативних функцій, але в значній мірі визначає "профіль" індивідуума, його загальний емоційно-поведінковий фон, працездатність і пам'ять, забезпечуючи тісний функціональний взаємозв'язок соматичної і вегетативної нервових систем. Латентна вірусна інфекція, яка характеризується періодичним загостренням, може призводити до хвороби при дії ряду можливих несприятливих факторів, зокрема важкого емоційного стресу, шкідливих чинників зовнішнього середовища, інтоксикацій, травм, хірургічних втручань, вагітності і ін.

Інша теорія відводить головну роль у патогенезі СХВ психологічним чинникам з переважанням імунодисрегуляції. При цьому нейропсихологічні розлади визнані одним з діагностичних критеріїв СХВ. G. Taerk et all відзначали істотне в порівнянні з контрольною групою підвищення частоти розвитку депресивних станів серед хворих на СХВ. Дійсно, багато дослідників, особливо психоневрологів, вважають, що депресія як преморбідний стан зустрічається у хворих з СХВ суттєво частіше, ніж у пацієнтів з іншою патологією, але з відсутністю ознак хронічної втоми. Однак, роль депресії в розвитку СХВ важко оцінити, оскільки багато соматичних ознак первинної депресії співпадають з клінічною симптоматикою при СХВ [14]. Отже, у кожному конкретному випадку лікар, який спостерігає хворого з даною патологією, повинен вирішувати, чи є психічний розлад причиною або складовим компонентом клініки СХВ. При цьому можна припустити, що хоча б частково імунологічні зрушення при СХВ можуть бути обумовлені супутньою депресією [21]. В той же час, на думку групи провідних дослідників СХВ з Вашингтонського університету (США), депресивні стани і інші психологічні проблеми, асоційовані з хронічною втомою, є результатом цієї втоми або обумовлені імунологічними і психологічними дисфункціями.

Численні дані указують на те, що при СХВ спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення. Існує велике число "пускових механізмів", що викликають імунологічні реакції, які залучають різні типи клітин крові і біологічно активних факторів, таких як інтерферони (ІФН) і інтерлейкіни (ІЛ). Можна вважати, що у хворих з СХВ ці механізми порушені, що обумовлює в патогенетичному плані прогресування даної патології.

Вважається, що в даний час не існують специфічні лабораторні тести, які однозначно указували б на наявність або відсутність у пацієнта СХВ. Більш того, дані, що приводяться різними дослідниками, говорять про можливість зміни багатьох лабораторних показників як у бік їх збільшення, так і зменшення. Наприклад, за деякими джерелами [23], у 20% хворих

з СХВ спостерігається лейкоцитоз і у такої ж кількості -лейкопенія. Відносний лімфоцитоз наголошується в середньому в 22% випадків (від 0% до 71 %, за різними даними). Австралійські дослідники, навпаки, знайшли лімфопенію у 28% хворих на СХВ. Є відомості, що у 30% хворих у крові присутні атипові мононуклеари (лімфомоноцити) і в 48% випадків спостерігається моноцитоз [22]. Згідно даним В.Н. Natelson (1998), у 31% пацієнта з наявністю СХВ відмічається вірогідне зниження рівня сироваткових імуноглобулінів класів А, G і М. За даними інших дослідників, у 28% хворих на СХВ рівень імуноглобулінів А та G навпаки був збільшений. Прояви дисфункції імунної системи у хворих СХВ виражався також в зниженні цитолітичної активності NK-клітин; підвищенні рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-2 і ІЛ-6 та α -ІФН у крові; зміні кількості і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів.

Важливо, що усі автори одноставно стверджують, що у більшості пацієнтів із СХВ захворювання супроводжується алергічними проявами, включаючи підвищену шкірну реакцію до цілого ряду алергенів і збільшення рівня циркулюючого IgE сироватці крові. За нашими даними, в анамнезі у 85% хворих на СХВ мали місце алергічні реакції за типом харчової або медикаментозної алергії, які частіше за все характеризувалися появою ураження шкіри та слизових оболонок у вигляді уртикарного, плямистого, рідше плямисто-геморагічного висипу. Із харчових продуктів, які обумовлювали виникнення уражень шкіри по типу кропивниці, у хворих на СХВ частіше мали значення яйця (курячі або качині), молоко, цитрусові - лимони та апельсини, полуниця. В окремих хворих встановлені алергічні реакції на зернисту ікру, рибу, мед. Крім того, було встановлено, що в динаміці формування СХВ у багатьох хворих, особливо жінок, виникають алергічні реакції на шерсть домашніх тварин, особливо кішок та собак. Частіше ці реакції мають характер бронхообструктивного синдрому. Це призводить до того, що хворі вимушені відказатися від знаходження у домі своїх домашніх улюбленців, оскільки алергічні реакції мають тенденцію до посилення.

Дуже цікаво, що більшість жінок, які страждають на СХВ відмічають погану переносимість запахів дешевих чоловічих одеколонів та інших парфумів, наприклад лосьйонів та кремів, які чоловіки застосовують після гоління. За результатами наших досліджень, у деяких родинах на цьому ґрунті виникають суперечки, оскільки жінка починає майже "задихатися" у присутності свого чоловіка після його ранкового гоління (скоріш за все алергія в таких випадках має чітко виражений бронхообструктивний компонент). На жаль, більшість чоловіків не розуміють жінок у цьому плані та вважають, що вони вередують і навіть вже не кохають своїх чоловіків. Ми підкреслюємо цю важливу обставину, оскільки розумна позиція лікаря тут має велике значення для збереження сім'ї і вимагається пояснювати чоловікам особливості захворювання їх жінок.

Дуже характерним для хворих на СХВ є також алергія на лікарські засоби, особливо антибіотики, сульфаніламідні, нестероїдні протизапальні препарати та вітаміни групи В. Ми досить часто відмічали алергічні прояви за типом кропивниці у хворих на СХВ при вживанні аскорбінової кислоти, аспірину, індометацину та інших нестероїдних протизапальних препаратів (індометацин, моваліс та інш.). В анамнезі в окремих випадках у хворих на СХВ мали місце і більш тяжкі прояви лікарської алергії у вигляді синдрому Ласла або Стивенса-Джонсона, які потребували тривалого лікування в умовах стаціонару. У цілому, оскільки у хворих на СХВ дуже часто відмічалися повторні випадки ГРВІ, ангіни або загострення хронічної бронхо-легеневої патології, вони вживали значну кількість ліків. При цьому встановлено, що зі збільшенням тривалості збереження СХВ частота виявлення лікарської алергії також суттєво підвищилася, при чому в багатьох випадках поступово зростала кількість ліків, при вживанні яких реєструвалися алергічні прояви. Більш, ніж у 15% хворих на СХВ із тривалістю захворювання більше 5 років реєструвалася поліалергія на значну кількість ліків.

Взагалі при клінічному обстеженні та ретельному зборі анамнезу у всіх хворих на СХВ встановлено зростання частоти

ГРВІ, ангіни, які, як правило, мають змішану вірусно-бактеріальну етіологію, а також загострень хронічної фонової патології ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, фарингіт, гайморит).

СХВ також характеризується зниженням фізичної та розумової працездатності, безсонням вночі та сонливістю вдень, підвищеною стомлюваністю, часто немотивованою тривогою, погіршенням пам'яті на текучі події, періодичним субфебрилітетом, першінням і болем у горлі, пов'язаним із наявністю хронічного тонзиліту та фарингіту, почастищення випадків рецидивуючого герпесу внаслідок наявності хронічної персистуючої герпетичної інфекції. Ця обставина особливо важлива для патогенезу СХВ, оскільки відомо, що вірус простого герпесу (ВПГ) при тривалому збереженні в організмі внаслідок його персистенції сприяє подальшому пригніченню імунітету, особливо його клітинної ланки, і в той же час нерідко обумовлює підвищення алергічного настрою організму у зв'язку з активацією В-клітинної ланки імунітету [7,20]. Відомо, що у хворих з частими рецидивами герпетичної інфекції, обумовленої ВПГ як першого, так і другого типів, імунокорекція за допомогою імуноактивних препаратів, які містять баластні білки (тактивін, тималін), нерідко викликають алергічні реакції, і тому при імунокорекції та імунореабілітації таких хворих доцільне використання синтетичних препаратів (тимотену, імунофану, поліоксидонію), в яких баластні білки та інші потенційно алергічні речовини відсутні [11,12,13].

При проведенні епідеміологічних та імунологічних досліджень стосовно розповсюдженості та імуного статусу хворих на СХВ виявилось, що максимально виражені зміни з боку імунограм реєструвалися в осіб, що працюють на підприємствах із значними професійними шкідливостями (гірновугільна, металургійна, хімічна та коксохімічна промисловість) або проживають в екологічно несприятливих зонах поблизу таких підприємств, які є джерелами екологічного забруднення довкілля [9]. У таких хворих на СХВ разом з вищезгаданими клінічними проявами, відмічалось суттєве почастищення алергічних захворювань, таких як бронхіальна астма, алергодер-

матози, в тому числі контактний алергічний дерматит, полінози, алергічні синуїти і ін. Зміни імунологічних показників при цьому виявлялися підвищенням спонтанної і антигеніндукованої проліферації лімфоцитів і зниженням відповіді на мітогени (ФГА).

Типові імунологічні зміни у хворих на СХВ, за нашими даними, характеризувалися суттєвими зсувами з боку показників як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді. Вони характеризувалися Т-лімфопенією різного ступеня вираження та дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який характеризувався різноманітними змінами абсолютної та відносної кількості клітин з Т-хелперною та Т-супресорною активністю. Показово, що у хворих на СХВ з наявністю алергічних проявів зсуви імунологічних показників виявлялися суттєвим зниженням кількості Т-супресорів (CD8) та водночас активацією В-клітинної ланки імунітету. Зміни з боку формули периферійної крові в таких хворих нерідко характеризувалися лейкопенією, лімфопенією або навпаки помірним лімфоцитозом. З Т-клітинних показників імунітету у хворих на СХВ з наявністю алергічних реакцій закономірно відмічалася пониження рівня Т-клітин, причому водночас реєструвався чітко виражений дисбаланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів, тобто CD4 і Т-супресорів/кілерів, тобто CD8), внаслідок чого імунорегуляторний індекс (CD4/CD8), який віддзеркалює співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів (Th/Ts), змінювався різнонаправлено, однак у хворих з наявністю алергічної патології у більшості випадків мало місце підвищення індексу CD4/CD8. В осіб із СХВ мали місце зростання концентрації ЦІК у сироватці крові, дисімуноглобулінемія, підвищення метаболічної активності моноцитів (у 40% з числа обстежених) і/чи зниження її (у 20%) [19].

При проведенні епідеміологічних та клініко-імунологічних досліджень стосовно розповсюдженості СХВ в екологічно несприятливих регіонах України з високим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами або радіонуклідами (внаслідок Чорнобильської катастрофи) було встановлено, що поряд з СХВ серед мешканців України нерідко зустрічається

також синдром підвищеної стомлюваності (СПС). Вперше СПС був виявлений на базі лабораторії клінічної імунології Інституту урології та нефрології АМН України при обстеженні 1030 практично здорових осіб, які постійно мешкали в м. Києві та Київській області та працювали на різних промислових підприємствах [5]. Через 3 роки після аварії на Чорнобильській АЕС було встановлено, що у значній кількості мешканців Київської області та м. Києва (710 осіб, тобто 69%) в умовах помірно виражених професійних шкідливостей (виробництво антибіотиків та інших лікарських препаратів, електрогазозварювання та інш.) має місце збільшення частоти ГРВІ загострень хронічної супутньої патології ЛОР-органів, хронічних неспецифічних захворювань верхніх дихальних шляхів, серцево-судинної патології на тлі зниження працездатності, підвищеної стомлюваності, немотивованої тривоги, погіршеної пам'яті, першіння та болю у горлі, періодично виникаючого субфебрилітету [5]. Цей патологічний симптомокомплекс отримав назву СПС. Встановлено, що СПС являє собою початкову стадію розвитку СХВ [19].

Проводячи зіставлення клінічної картини і особливостей змін імунітету при СПС, було виділено три стадії, які характеризують різні клініко-імунологічні особливості в обстежених осіб: I - стадія компенсації, при якій на імунограмах в динаміці визначається велика амплітуда коливань імунологічних показників, у той час, як ознаки клінічно маніфестної патології ще не виявляються, тобто має місце стан передхвороби; II - стадія субкомпенсації, коли на імунограмах реєструється зниження функціональної активності одних і активація інших популяцій імунокомпетентних клітин (наприклад, CD4+ та CD8+ лімфоцитів, регуляторний дисбаланс, який зокрема характеризується змінами коефіцієнту CD4/CD8, тобто імунорегуляторного індексу), а в клінічному плані характеризується почастишанням епізодів ГРВІ, загостренням хронічних осередків інфекції, особливо хронічного тонзиліту, синуїтів та інш.; III - стадія декомпенсації, при якій на імунограмах у динаміці виявляється виражена депресія Т-ланки імунної відповіді, в той час, як

В-ланка системи імунітету може бути активована або також пригнічена; в клінічному плані при III стадії СПС вторинна імунологічна недостатність проявляється конкретною нозологічною патологією у вигляді хронічних рецидивуючих бактеріальних і вірусних інфекцій, а також аутоімунних процесів [19].

Оскільки СПС, на нашу думку, є початковою стадією СХВ, відповідно до виділених стадій нами були розроблені і запропоновані наступні лікувально-профілактичні заходи: у I стадії СПС необхідний пролонгований імуномоніторинг, санація осередків хронічної інфекції, оптимізація режиму праці і відпочинку, елімінація чинників, що негативно впливають на імунну систему; у II стадії додатково також призначення рослинних адаптогенів (ціленаправленої фітотерапії), вітамінотерапії, призначення препаратів, стимулюючих продукцію ендогенного інтерферону (інтерферогени), зокрема циклоферону. У III стадії СПС проводиться разом з етіопатогенетичним лікуванням хронічної патології, яка сприяє пригніченню імунітету, також проведення корекції вторинного імунодефіциту за допомогою імуномодуляторів - тимоміметиків, інтерферонів, імунопептидів кістково-мозкового походження та інш.

Останніми роками зростає роль динамічного імуномоніторингу за особами, що знаходяться під пролонгованою дією малих доз іонізуючого випромінювання, особливо за тими, у яких є доклінічні симптоми СПС. Цей контингент відноситься до числа тих, які повинні бути під постійним контролем клінічного імунолога і у яким необхідне проведення імунореабілітаційних заходів. Отже, на нашу думку, СПС - широко поширений як в регіонах з високим рівнем хімічних забруднень навколишнього середовища, так і серед осіб, що піддалися дії радіаційного чинника низької інтенсивності. Враховуючи клініко-імунологічну картину СПС, ми вважаємо, що його можливо розглядати як передстадію СХВ [9].

В даний час відомо, що СХВ реєструється переважно в екологічно несприятливих регіонах, з високим рівнем забруднення навколишнього середовища хімічно шкідливими речовинами або з підвищеним рівнем радіації. Ці чинники негативно

впливають на стан імунної системи, послаблюють її (ми вважаємо, що саме цей етап клінічно протікає як синдром підвищеної стомлюваності - СПС), що сприяє активації латентних вірусів, виникненню персистоючої вірусної інфекції з ураженням ЦНС, переважно скроне-лімбічної області. Захворювання може виникнути як у дуже молодих, так і у дуже літніх людей, проте найчастіше воно спостерігається у 20 - 40 літніх і суттєво частіше зустрічається у жінок. Є дані, що вчителі і лікарі схильні до захворювання більшою мірою. Достовірних даних про частоту виникнення СХВ поки немає. У Великобританії даний показник імовірно складає 1 випадок на 1000 чоловік, в США - 98 - 267 випадків на 100 000 чоловік.

У розвитку захисних реакцій організму на стресові дії, особливо при дії інтенсивних і тривалих чинників, ведуча роль належить нервовій, гіпоталамо-гіпофізарній-наднирковозалозистій і імунній системам, гнучка взаємодія між якими і їх стійке функціонування визначають резистентність організму в цілому до психоемоційних перевантажень і дії різноманітних чинників зовнішнього середовища. Мабуть, порушення взаємодії між нервовою, імунною і ендокринною системами виконує найважливішу роль в розвитку і прогресуванні СХВ [1].

Як вже вказувалося, стосовно проблеми етіопатогенезу СХВ існують різні точки зору. Найбільш обґрунтованою в даний час може вважатися теорія реактивації персистоючої вірусної інфекції, причому в якості етіологічного агенту СХВ вказують на герпесвіруси (Herpesviridae), особливо на лімфотропний вірус Epstein-Barr [9].

Вважають, що в осіб з генетичною схильністю, під впливом зовнішніх чинників (радіаційного, токсичного, психогенного і їх поєднання) виникає депресія імунної системи, на фоні якої активуються вірусні агенти (наприклад, віруси герпесу). Ці віруси разом з імунними розладами обумовлюють запуск нейроімунних механізмів, що призводить до дисрегуляції ЦНС і розвитку у хворих СХВ клінічно маніфестних нейропсихічних порушень.

Відомо, що всі представники сімейства Herpesviridae характеризуються чітко вираженим імуносупресивним ефектом,

пригнічують клітинні реакції імунітету, утворюють інфекційні ЦИК, тривало циркулюючи в кровотоці і завдаючи пошкоджуючу дію на різні тканини і органи, особливе ЦНС і імунно-компетентні клітини, а також сприяють активації імунотоксичних і аутоалергічних реакцій.

Вірус Epstein-Barr інфікує в економічно розвинених країнах (де регулярно проводиться вірусологічний моніторинг) 75 - 80% всього населення, чому сприяє високий вміст вірусу в слині і ефективна реалізація повітряно-краплинного шляху передачі інфекції. Для цього збудника, також як і для інших представників сімейства Herpesviridae, характерна здібність до персистенції в організмі людини, з формуванням латентного і трансформаційного типу інфекційного процесу, причому вірус Epstein-Barr вражає переважно В-лімфоцити, макрофаги і субпопуляцію Т-хелперів.

Відома хронічна активна вірусна інфекція, етіологічним чинником якої є вірус Epstein-Barr, яка клінічно виявляється лихоманкою, лімфаденопатією, спленомегалією, інтерстиціальною пневмонією і високими титрами антитіл до вірусу Epstein-Barr, які досягають по відношенню до антигену вірусного капсиду 1:63840 од. Таким чином, клінічні прояви хронічної інфекції Epstein-Barr до певної міри нагадують прояви СХВ.

Латентна трансформуюча інфекція, пов'язана з персистенцією вірусу Epstein-Barr в лімфоцитах і макрофагах, характеризується інтеграцією вірусної ДНК в геном цих імунотоксичних клітин, що і є одним з основних механізмів персистенції цього вірусного агента. При інфікуванні імунотоксичних клітин (лімфоцитів і макрофагів) персистуючими вірусами виникає дезорганізація кооперативних взаємодій окремих ланок імунної системи організму. Розвиток хронічного патологічного процесу відбувається як наслідок фіксації в тканинах макромолекулярних імунних комплексів, які містять персистуючий вірус, так і при активації цих вірусних агентів.

Як чинники активації герпес-вірусів встановлений розвиток імунно-супресії різного генезу, суперінфекції іншими вірусами (зокрема, вірусами грипу типу А і В), виникнення психоемоц-

ійного стресу. У клінічному плані наявність у хворих СХВ активної вірусної інфекції підтверджується симптомами, властивими інфекційній патології (лихоманка, міалгія, артралгія, збільшення периферичних лімфатичних вузлів, селезінки, періодично виникаючі озноби, зниження апетиту). У патогенезі СХВ разом з хронічною інфекцією і пов'язаною з нею інтоксикацією важливе значення надається також генетичній схильності, яка може бути пов'язана з дефектами з боку імунної системи і чинників природної антиінфекційної резистентності. Проте ця проблема потребує подальшого вивчення і конкретизації.

Висока частота виникнення СПВ характерна не тільки для м. Києва, але і для областей України з підвищеним у результаті Чорнобильської катастрофи рівнем радіоактивного забруднення навколишнього середовища. Можна вважати, що радіонукліди при тривалому надходженні в організм навіть у невеликих дозах приводять до дисфункції імунної системи, що сприяє реактивації персистуючих вірусних агентів з подальшим можливим розвитком у частини осіб СХВ.

Нерідко СХВ спостерігається серед осіб, переселених із зон з підвищеним рівнем радіоактивного забруднення навколишнього середовища (особливо серед дітей), а також серед мешканців індустріального регіону Донбасу, які проживають у безпосередній близькості до джерел екологічних забруднень атмосферного повітря - металургійних комбінатів, хімічних і коксохімічних заводів, вугільних териконів, які постійно горять.

Таким чином, в Україні висока частота виникнення СХВ відмічається в зонах з високим рівнем забруднення навколишнього середовища викидами і відходами підприємств хімічної, коксохімічної, гірновугільної і металургійної промисловості, а також у зонах з високим рівнем радіації, які потерпіли унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. При цьому простежується чіткий взаємозв'язок між рівнем екологічних забруднень зовнішнього середовища викидами великих підприємств металургійної, хімічної, гірновугільної промисловості, станом імунітету у населення, особливо дитячого, і рівнем захворюваності СХВ.

Спеціальні дослідження, проведені нами в Донбасі, дозволили виявити високу частоту СХВ серед дітей і підлітків, ева-

куйованих із зон з несприятливою радіаційною обстановкою, а також серед осіб, постійно проживаючих поблизу джерел екологічних забруднень - крупних теплоелектроцентралей, коксохімізаводів, підприємств металургійної і гірнугільної промисловості. При проведенні імунологічного моніторингу в групах осіб з вторинними імунодефіцитними станами нами постійно виявляються пацієнти, які страждають СХВ як серед дорослих, так і серед дітей, що проживають в регіоні Донбасу, а також евакуйованих з районів з несприятливою радіоекологічною обстановкою Житомирської і Чернігівської областей України.

Початок клінічних проявів СХВ, як правило, пов'язаний з перенесеним "простудним" захворюванням - грипом, ангіною, аденовірусною інфекцією і ін., рідше - психоемоційним стресом. Мабуть, для запуску патогенетичних механізмів необхідний послаблюючий вплив інфекційного агента на імунну систему. Тому перший час хворі СХВ розцінюються як особи, що страждають постінфекційною астеною, ним призначається так зване "загальнозміцнююче лікування".

Проте проходить два тижні, потім місяць, стан хворого не поліпшується, посилюється слабкість, стомлюваність, зберігається субфебрилітет. У недостатньо уважного лікаря такі хворі викликають роздратування, підозру в симуляції. Досвідченіший клініцист знаходить збільшені і болючі лімфовузли, переконується у наявності лихоманки і намагається провести діагностику хронічних інфекцій - токсоплазмозу, бруцельозу, туберкульозу, СНІДу або віднести відмічену симптоматику на рахунок загострення хронічного тонзиліту. Легші випадки СХВ (на етапі синдрому підвищеної стомлюваності) залишаються звичайно нерозпізнаними, при важчому перебігу захворювання після численних консультацій різних фахівців встановлюють, звичайно, діагноз хронічного сепсису, гарячкового стану неясної етіології і т.д.

У клінічному плані постійними симптомами СХВ є виражена втома і м'язова слабкість, що не проходить після нічного сну, нерідко труднощі засипання, поверхневий сон з кошмарними сновидіннями. Характерна мінливість настрою протягом

дня під впливом самих незначних психогенних чинників і періодично виникаючий стан депресії. При цьому хворі відчувають необхідність усамітнитися, у них виникає відчуття пригніченості, іноді навіть безвихідності, небажання взагалі щонебудь робити. Таким чином, частина симптомів СХВ властива інфекційним захворюванням (лихоманка, генералізована лімфаденопатія, спленомегалія, міалгії, артралгії і ін.); інша ж частина - пограничними нервово-психічним станам (безпричинна стомлюваність, розлад сну, депресія, зниження пам'яті, м'язова слабкість, часті зміни настрою і ін.).

Виникнення депресії у хворих СХВ може провокуватися стресовими ситуаціями на роботі і в побуті, різними виробничими складнощами. При цьому у пацієнтів виникає яскраво виражений астеничний, астено-невротичний або астено-депресивний синдром, що проявляється вираженою загальною слабкістю, дратівливістю, емоційною лабільністю, нетерпимістю до оточуючих. У денний час (на роботі) такі хворі часто вступають в конфліктні ситуації, ініціаторами яких самі найчастіше і є. Нанади бурхливо вираженої люті (крики, сльози, гучні ридання і інша демонстративна поведінка з елементами агресії) у них змінюються похмурою задумливістю, неприйняттям навколишніх осіб, які починають їх "нестерпно дратувати". Показово, що особи, які страждають СХВ, усвідомлюють неприпустимість своєї поведінки, але, як вони одностайно відзначають, "нічого з собою поробити не можуть".

Удома (після роботи), особливо до 17 - 18 годин, багато пацієнтів відчувають таку сильну слабкість, що, за їх словами, не "можуть поворушити ні рукою, ні ногою", "не в змозі себе примусити нічого робити". Вони байдуже лежать на дивані, але не можуть нерідко і заснути, розуміють, що повинні зробити потрібні для них дії (піти в магазин за продуктами, в домоуправління за довідкою і т.д.), але це вище за їх сили. Таким чином, при СХВ відмічається різко виражене зниження психічної енергії. З інших симптомів, які часто зустрічаються при СХВ, слід виділити дифузний біль у м'язах тулуба і кінцівок. Цей біль не носить інтенсивного характеру; частіше він тупий,

ниючий або тягнучий, практично постійний, що створює явище дискомфорту. "Все тіло болить" - звична заява хворого СХВ. Майже всі пацієнти відзначають час від часу озноб і наявність субфебрилітету (37,5 - 37,8°C), які зберігається впродовж місяців. Разом з міалгіями при СХВ нерідко відмічаються і артралгії - це звичайно біль у великих суглобах, який носить постійний ниючий характер.

Для хворих СХВ, особливо осіб молодого віку, характерна наявність частих респіраторних вірусних інфекцій, повторних ангін; при детальному огляді ЛОР-фахівця у них нерідко виявляється хронічний тонзиліт, проте і санація піднебінних мигдалин не забезпечує поліпшення стану пацієнтів, субфебрилітет і слабкість зберігаються.

З об'єктивних клінічних ознак СХВ слід виділити перш за все збільшення, чутливість або легку болючість деяких груп лімфатичних вузлів, перш за все задньошийних, потім передньошийних і кутощелепних (симптом Дранніка-Фролова). Рідше збільшені і болючі пахвові лімфовузли, ще рідше - пахові. Лімфатичні вузли помірно ущільнені, не спаяні з навколишніми тканинами, легко перекочуються під пальцями. Збільшення їх ніколи не буває надмірним, а болючість - інтенсивною. Деякі пацієнти відзначають і самостійну помірну болючість шиї в області передньо- і задньошийних лімфовузлів. У таких хворих СХВ збільшення лімфатичних вузлів, як правило, більш значне (до 1,5 - 2 см в діаметрі), озноби і лихоманка - більш виражені. За нашими спостереженнями, у хворих при СХВ нерідко збільшується селезінка, вона м'яка, еластична, чутлива або помірно хвороблива при пальпації.

Печінка звичайно визначається по краю ребрової дуги або виступає на 1 - 2 см з підбер'я. Іноді має місце розбіжність між даними ультразвукової діагностики про розміри селезінки і результатами пальпаторного дослідження: мабуть, як і при деяких інших вірусних інфекціях, селезінка як би розпластується і стає в положенні на правому боці доступна пальпації. В інших випадках збільшення селезінки при СХВ підтверджується і даними УЗД.

Наявність лімфаденопатії, збільшення селезінки разом з постійним підвищенням температури поза сумнівом свідчать про інфекційний характер даного синдрому, оскільки це типові ознаки хронічної персистенції збудника. У клінічному плані саме ці ознаки дозволяють відрізнити СХВ від звичної астенії, яка може виникати після перенесених респіраторних вірусних інфекцій (так званої постінфекційної астенії). Хворі СХВ, особливо жінки, нерідко мають характерний вигляд - це особи астеничного типу статури, з блідими шкірними покривами, тонкими кінцівками, хронічними захворюваннями органів травлення (гіпоцидний гастрит, гастроптоз, хронічний коліт, панкреатит). Втім, це не відноситься до групи ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, де до виїзду в зону Чорнобиля переважали сильні здорові молоді чоловіки.

Слід ще раз підкреслити, що початок захворювання в більшості випадків пов'язується з перенесеною респіраторною вірусною інфекцією, яка як би дає поштовх до розвитку симптомів астенії. Саме тому з самого початку вивчення синдрому він описувався як постінфекційний - "the post-infectious chronic fatigue syndrome". У частини осіб, які страждають СХВ, відмічається також істотне схуднення (від 2 - 3 кг у осіб з невеликою масою тіла до 10 - 12 кг у пацієнтів з початковою високою масою), колір шкіри звичайно блідий, тургор знижений, вона схильна до швидкого в'янення. У хворих СХВ виявляються чітко виражені порушення імунного гомеостазу у вигляді Т-лімфопенії, вираженого зниження функціональної активності Т-клітин, зменшення числа циркулюючих Т-хелперів (в середньому в 2,3 - 3 рази) і Т-супресорів (у 1,5 - 1,8 рази). Імунорегуляторний індекс Т-хелпери/Т-супресори істотно знижується, що свідчить про формування відносного супресорного варіанту імунодефіциту. Для СХВ характерне пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілоцитів периферичної крові, особливо фази перетравлення, зниження концентрації Ig B у сироватці в 1,6 - 2,2 рази і підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів. У частини пацієнтів СХВ ми відзначали також істотне зниження рівня Ig A в крові.

Досить часто у хворих на СХВ відмічається підвищений рівень Е в сироватці, клінічно саме у цих пацієнтів, як правило, відмічаються ті або інші прояви алергії-харчової, медикаментозної, полінози і т.д., що ми вже підкреслювали вище.

Таким чином, імунологічні порушення вельми характерні для осіб, які страждають СХВ. Прояви дисфункції імунної системи при даному синдромі виражаються також в пониженні цитолітичної активності природних кілерів (NK-клітин) і зменшенні їх кількості, підвищенні рівнів інтерлейкінів 1-альфа, 2 і 6; змінах числа і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів. Є дані, що свідчать про зниження у хворих СХВ синтезу Ig G і його підкласів і підвищенні рівня ЦІК.

Багато дослідників відзначають розвиток при СХВ лімфопенії, різке пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілоцитів периферичної крові, що виражається як в зниженні числа фагоцитуючих клітин, так і в пригніченні фази перетравлення, тобто зменшенні здібності до завершеного фагоцитозу.

У спеціально проведеному дослідженні при СХВ виявлене достовірне зниження як абсолютної кількості NK-клітин, так і їх функціональної активності, а також концентрації сироваткового альфа-інтерферону; наголошувався дисбаланс хелперно-супресорного співвідношення, зниження концентрації Ig G [19,20]. Автори підкреслюють, що ними вперше знайдений своєрідний дефект у системі природної цитотоксичності, що не відзначається при інших захворюваннях, зокрема, церебральному арахноїдіті і рецидивуючій герпетичній інфекції з місцевою локалізацією (на шкірі і слизовій статевих органів). Суть цього дефекту полягає в дисфункції NK-клітин у поєднанні з дефіцитом альфа-інтерферону (α -ІФН).

Відомо, що дефіцит α -ІФН при вірусних інфекціях може компенсуватися гіперпродукцією гамма-інтерферону, що нерідко призводить до формування аутоімунних реакцій, зокрема, гіперекспресії антигенів HLA на імунокомпетентних клітинах і неадекватній експресії цих антигенів на клітинах, які не володіють імунною компетентністю. Отже, особливості зрушень імун-

ного гомеостазу при СХВ можуть сприяти розвитку аутоімунної патології, у зв'язку з чим постає питання проведення у даних хворих раціональної імунокорекції в поєднанні з призначенням протівірусних препаратів і засобів, які нормалізують стан ЦНС.

За нашими даними, принципово виявлені імунні зрушення у хворих СХВ характеризуються стійкою Т-лімфопенією (зниженням тотальної популяції Т-клітин), дисбалансом складу субпопуляції Т-лімфоцитів, частіше за типом відносної гіперсупресії (близько 75% обстежених), рідко за типом гіпосупресії (15 - 20% в різних вікових і професійних групах). Для осіб з гіпосупресорним варіантом вторинної імунологічної недостатності (підвищення коефіцієнту CD4/CD8 до 3,0 і вище) нерідко характерне також підвищення рівня IgE, а в клінічному плані - схильність до наявності алергічної патології. При відносному гіперсупресорному варіанті вторинного імунодефіциту часто спостерігаються повторні ангіни, рецидивуючий бронхіт, формування хронічного тонзиліту. Для пацієнтів цієї групи можна вважати характерним зниження рівня Ig G в 1,5-1,8 рази при різноспрямованих змінах вмісту Ig M і Ig A.

У клінічному аспекті діагностика СХВ здійснюється з урахуванням наступних критеріїв [6,19,20]: початок захворювання безпосередньо вслід за епізодом грипу, аденовірусної інфекції або ГРВІ неуточненої етіології; наявність ознобу або позноблювання; субфебрилітету, який тривало зберігається або періодично виникає, вираженої загальної слабкості, нездужання, вираженої втоми, які тривало зберігаються (6 місяців та більше) і не проходять після нічного відпочинку та відпустки; поганий поверхневий сон, утруднення засипання, ранне просинання, наявність жахливих сновидінь, збереження відчуття розбитості у всьому тілі після нічного сну; постійна загальна слабкість і емоційна нестабільність, бажання прилягти і відпочити в денний час; низький емоційний тонус, поганий нестійкий настрій, підвищена дратівливість, з періодичним виникненням депресії, частіше у вигляді астено-депресивного синдрому; збільшення і чутливість деяких груп лімфовузлів, в першу чергу передньо-

і задньошийних, кутощелепних (симптом Дранніка-Фролова); розвиток спленомегалії, як прояв хронічної персистоючої інфекції; наявність дифузних міалгій і артралгій; часті повторні ГРВІ, ангіни, бронхіти і інші "простудні" захворювання; біль і першіння в горлі внаслідок наявності хронічного неексудативного фарингіту (гранулематозного, потім - атрофічного); підвищена фізична стомлюваність з подальшим тривалим (більше 24 годин) збереженням втоми, навіть при незначному навантаженні; зниження пам'яті на текучі події, нездатність до концентрації уваги, поступове зниження інтелекту, що відмічають і самі хворі; мешкання в екологічно несприятливих регіонах з високим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами, зокрема відходами хімічного, коксохімічного виробництва, металургійних комбінатів, викидами великих теплоелектростанцій, наявність контакту з пестицидами і отрутохімікатами, перебування в зонах з несприятливою радіаційною обстановкою.

До діагностичних критеріїв, які виключають СХВ, відносяться: ятрогенні причини; наявність злоякісних новоутворень; проведення хіміотерапії; психічні порушення; зловживання алкоголем; хронічні інфекційні хвороби (туберкульоз, токсоплазмоз, бруцельоз, СНІД та інш.) патологічне ожиріння.

При підозрі на наявність СХВ необхідно провести імунологічне дослідження, яке повинне включати принаймні наступні параметри: загальний вміст у периферійній крові Т-лімфоцитів (CD3+), їх основних субпопуляцій - Т-хелперів/індукторів (CD4) і Т-супресорів/кілерів (CD8) з обчисленням імунорегуляторного індексу CD4/CD8; рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів - Ig A, Ig M, Ig G; при необхідності (схильність до алергічних реакцій) також Ig E; фагоцитарну активність нейтрофілоцитів (ФАН) та моноцитів (ФАМ) периферичної крові з обов'язковим дослідженням показника завершеності фагоцитозу (індекс перетравлення - ІП), оскільки при СХВ страждає, головним чином, фаза перетравлення мікроорганізмів фагоцитами; концентрацію ЦІК у сироватці крові, зокрема вміст найбільш патогенних середньо- (ІІS -19S) і

дрібномолекулярних (<11S) фракцій імунних комплексів, за рахунок яких переважно підвищується рівень ЦІК при СХВ.

Характерним для СХВ вважається зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), а також числа циркулюючих Т-хелперів (CD4+), дисбаланс хелперно-супресорного співвідношення із зниженням у більшості обстежених коефіцієнта CD4/CD8 до 1,5 і нижче [18,19,20]. Виключенням є 20-25% хворих на СХВ, у яких є відносний гіпосупресорний варіант вторинного імунодефіциту, що виявляється підвищенням коефіцієнту CD4/CD8 (до 3,0 і вище). У цих хворих, як правило, підвищений рівень Ig E і нерідко відмічаються алергічні реакції (харчова і медикаментозна алергія). При виявленні імунодефіцитного стану у хворого з підозрою на СХВ бажано досліджувати рівень альфа-інтерферону в сироватці крові і функціональну активність НК-клітин. Корисно також визначити рівень протигерпетичних антитіл та антитіл до вірусу Epstein-Barr за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА) або радіоімунним методом.

Таким чином, в якості лабораторних показників, які підтверджують діагноз СХВ, використовуються дані імунологічного обстеження хворих (Т-лімфопенія, порушення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, пригнічення фагоцитарної реакції нейтрофілоцитів, пониження рівня Ig G), а також результати ІФА (наявність антитіл до ВПГ та вірусу Epstein-Barr досить високої концентрації). Саме виявлення високих титрів антитіл до ВПГ та вірусу Epstein-Barr дозволяє ряду дослідників висказати думку про етіологічну роль даного збудника при СХВ або, принаймні, участі його в патогенезі цього синдрому. Ми розділяємо цю точку зору багатьох авторів.

З урахуванням поліморфності клініки СХВ і недостатньої специфічності його симптоматики необхідно здійснювати диференційний діагноз даного патологічного стану з низкою хронічних інфекцій (СНІД, токсоплазмоз, бруцельоз, хроніосепсис, цитомегаловірусна інфекція), інфекційним мононуклеозом, саркоїдозом, лімфогранулематозом, лімфомами, хронічною променевою хворобою, колагенозами (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), церебральним арахноїдитом,

хронічним алкоголізмом і наркоманією, отруєннями малими дозами важких металів і деякими іншими патологічними станами, при яких можуть бути симптоми хронічної втоми та (або) лімфоаденопатії.

Важливо, що без раціонального лікування СХВ нерідко набуває тенденцію до прогресування і може призводити до втрати працездатності хворих. Описані і випадки спонтанного одужання при СХВ, проте вони, як правило, пов'язані з істотним поліпшенням умов мешкання хворих, переїздом з екологічно забруднених зон в сприятливу, порівняно чисту місцевість, тривалим повноцінним відпочинком і раціональним харчуванням. У більшості ж випадків СХВ зберігається впродовж ряду років і істотно посилює нервово-психічний стан хворих, особливо у зв'язку з безуспішністю лікування, яке проводиться, і суперечністю думок лікарів з приводу діагнозу захворювання. Багато пацієнтів емоційно страждають від того, що лікарі не вірять їм про існування таких обтяжливих відчуттів, або ж в кращому разі ставлять діагноз неврозу, не призначаючи раціональної терапії, оскільки не знають про існування СХВ, опису якого, звичайно ж немає у вузівських підручниках.

Лікування СХВ повинне бути направлене на підвищення адаптаційних можливостей організму до несприятливих чинників зовнішнього середовища і емоційного стресу, стимуляцію природної антиінфекційної резистентності і імунітету. Показане призначення адаптогенів, деяких противірусних засобів (інтерферонів та індукторів інтерфероногенезу); рекомендуються немедикаментозні методи лікування (акупунктура, дієтотерапія, раціональна психотерапія). З урахуванням виявлених порушень з боку нервової системи і імунного гомеостазу у хворих СХВ закономірно встає питання про доцільність одночасного проведення лікування психотропними препаратами і імунокоригуючих заходів, тобто про імунологічну реабілітацію даних пацієнтів. У цьому плані вважається, що терапія СХВ, яка проводиться, повинна бути направлена на посилення опірності організму населення з дезадаптаційними розладами до стресу і інших несприятливих чинників зовнішнього сере-

довища, що забезпечується призначенням малих доз психотропних препаратів, застосуванням акупунктури, мануальної і дієтичної терапії [4]. Показано поєднання цих неспецифічних засобів із імунотерапією відносно латентної вірусної інфекції.

В якості імунокоректорів при СХВ було запропоноване застосування створених в Інституті імунології МОЗ РФ нових препаратів - кемантану і бромантану, які активують енергетичні здібності організму і одночасно володіють противірусною і нейроімунорегуляторною активністю. Противірусна дія кемантану і бромантану обумовлена як їх мембранотропною активністю, так і імуномодулюючими властивостями; відмічається, що ці препарати значно покращують емоційний і фізичний стан пацієнтів [2]. Відмічається, що кемантан і бромантан володіють одночасно нейротропною, імуномодулюючою і противірусною дією. Механізм нейротропного впливу цих препаратів пов'язаний із стимуляцією центральних дофамінергічних систем. Імунотропна активність кемантану і бромантану полягає в регуляції клітинної опосередкованої і гуморальної відповіді, стимуляції ефекторної і обмеженні супресорної функції Т-лімфоцитів, прискоренні дозрівання попередників Т-клітин в зрілі, активні клітини, посилення міграції попередників В-лімфоцитів у селезінку і підвищення функціональної активності антитілопродукуючих клітин селезінки [3].

Підкреслюється, що при виборі імуномодуляторів у терапії імунологічної недостатності при СХВ особливу увагу необхідно приділяти причинам, які обумовлюють порушення імунологічних показників і контролю психофізичного статусу пацієнтів. Так, якщо порушення функціональної активності імунної системи відбувається на фоні депресії, тривалих фізичних перевантажень і поєднується з глибокою м'язовою або розумовою втомою, доцільне призначення бромантану. При зниженні імунологічних показників унаслідок променевої терапії, вікових змін, а також у хворих з підвищеною збудливістю показаний кемантан [2].

Є дані про позитивний вплив рослинних препаратів з адаптогенною дією на показники імунітету і загальний стан хворих

СХВ. Так, призначення біологічно активної добавки *Ura de Gato*, що представляє з себе екстракт кори дикорослої лози *Uncaria tomentosa* (котячий кіготь), що виростає в тропічних вологих лісах Південної Америки, сприяє зменшенню у хворих СХВ відчуття втоми, поліпшенню сну, підвищенню працездатності. Цей препарат робить також позитивний вплив на стан імунної системи, зокрема, сприяє нормалізації числа Т-лімфоцитів і співвідношення між їх окремими субпопуляціями, зростанню концентрації Ig G і зниженню рівня ЦИК [16]. Такий препарат під фірмовою назвою "Манакс" зареєстрований Фармкомітетом України.

Нами розроблений комплекс препаратів з адаптогенною і імуномодулюючою діями, що здійснює сприятливий вплив на стан хворих СХВ і сприяє ліквідації імунних порушень у пацієнтів з даним синдромом. В основу даного комплексу встановлена індивідуально підібрана сорбційна детоксикація із застосуванням сучасних фітосорбентів. Ці препарати створені на основі кремнеземних ентеросорбентів (типу полісорбу і сіларду) з надзвичайно високим рівнем сорбційної активності, які сприяють виведенню з організму хворих СХВ середньомолекулярних пептидів і інших токсичних субстанцій, які відносяться до так званих "середніх молекул" і таким чином ліквідують стан "метаболічної" інтоксикації.

Експериментальні дані і результати, клініко-лабораторних спостережень показують, що для успішної реалізації дії адаптогенних препаратів і імунокоректорів абсолютно необхідно спочатку ліквідувати синдром ендогенної (метаболічної) інтоксикації [8], зокрема, звільнити поверхневий рецепторний апарат імунокомпетентних клітин від блокуючих його імунних комплексів і інших токсичних агентів.

Надалі при лікуванні і медичній реабілітації хворих СХВ нами підбираються оптимальні дози імунокоректорів з обов'язковим визначенням чутливості до них імунокомпетентних клітин хворих у тестах *in vitro* (лімфоцитів в реакціях Е-розеткоутворення, макрофагів - в адгеренс-тесті). Разом з препаратами імунокоригуючої дії, нами призначаються адаптогенні

препарати рослинного походження в індивідуально підібраних композиціях, основу яких звичайно складають екстракти коріння солодки, родіоли рожевої (золотого коріння) і ехінацеї пурпурної. Заставою успішного проведення лікування і імуно-реабілітації хворих СХВ є індивідуальний підбір препаратів і їх доз у загальній програмі терапії даного синдрому. Так, нами успішно використовується при лікуванні СХВ комплекс фітопрепаратів, що включає настойку ехінацеї пурпурової по 20-30 крапель 3 рази на добу усередину протягом 15 - 20 днів поспіль та додатково настойку родіоли рожевої по 15 крапель 3 рази на день за 15-20 хвилин до вживання їжі протягом 30-40 днів поспіль і відвар трави звіробою звичайного (10 : 200) по 50-60 мл 3 рази на день за 30 хвилин до вживання їжі у теплом вигляді протягом 30-40 днів поспіль [18]. При використанні даного комплексу фітопрепаратів з метою імунореабілітації у хворих на СХВ відмічено прискорення нормалізації клінічних показників та досягнення стійкої повноцінної ремісії. У патогенетичному плані використання даного фітокомплексу для лікування хворих на СХВ обумовлює ліквідацію метаболічних (нормалізація рівня "середніх молекул") та імунологічних (нормалізація рівня циркулюючих імунних комплексів та їх фракційного складу) порушень, тобто сприяє відновленню імунологічного та метаболічного гомеостазу.

Оскільки, у хворих на СХВ часто зустрічаються алергічні реакції на тлі чітко вираженого імунодефіциту, для проведення імунокорекції та імунореабілітації осіб із такою патологією, ми успішно використовуємо деякі нові імуноактивні препарати, які стимулюють Т-клітинну ланку імунітету і фагоцитарні реакції, та водночас - не викликають загострення алергічної патології, та, навпаки, сприяють зниженню її розвитку в процесі лікування.

Одним з таких препаратів є поліоксидоній - новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, який являє собою полімер N-окси 1,4-етилєнпіперазину і (N-карбокситетил)-1,4-етилєнпіперазиновий бромід з молекулярною масою 100 КД. Він відноситься до класу водорозчинних по-

хідних гетероцепних аліфатичних поліамінів [10]. Слід зазначити той факт, що даний клас сполук не має аналогів в світі як по структурі, так і властивостям. Основна фармакологічна дія поліоксидонія полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антитілоутворення і продукції цитокінів. Практично відразу після введення поліоксидонія відбувається різке посилення антиінфекційної резистентності організму. Препарат призначають при імунодефіцитних станах, зокрема асоційованих з вірусними, бактерійними і грибовими інфекціями. Поліоксидоній вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (крапельно) дорослим при гострих запальних процесах по 6 міліграм протягом 3-х днів, далі через день, всього 5-10 ін'єкцій; при хронічних захворюваннях в тій же дозі через день курсом в 5 ін'єкцій; потім 2 рази на тиждень - курсом в 10 ін'єкцій; дітям при гострих запальних захворюваннях - по 0,1 міліграм/кг маси тіла через день, при хронічних - по 0,1 - 0,15 міліграм/кг маси 2 рази на тиждень (на курс 7-10 ін'єкцій).

Слід зазначити, що поліоксидоній вперше застосований при лікуванні СПС в якості імуномодуючого препарату авторами [11,12,13], при чому було вивчено вплив даного препарату на різні показники імунітету і природної антиінфекційної резистентності. Одержані за останні роки дані дозволили встановити позитивний вплив поліоксидонію на клітинні, гуморальні фактори імунітету і природної антиінфекційної резистентності. Важливо, що поліоксидоній не тільки сприяє відновленню імунологічного гомеостазу у хворих на СХВ, та також володіє чітко вираженою детоксуючою дією, зокрема зменшує вираження синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації. Встановлено, що курсове призначення поліоксидонію, в тому числі у хворих на СХВ з підвищеним рівнем алергічної реактивності сприяє ліквідації Т-лімфопенії, відновленню субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, активує фагоцитарні реакції (як ФАН, так і ФАМ) при їх вихідно зниженому рівні, в тому числі прискорює фагоцитоз ЦК, що обумовлює зниження кількості патогенних ЦК у сироватці крові. Побічних реакцій на вве-

дення поліоксидонію, в тому числі алергічних, виявлено не було. Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати доцільним та перспективним використання поліоксидонію як основного імуномодуючого препарату при проведенні імунокорекції та імунореабілітації хворих на СХВ.

Таким чином, СХВ - патологічний стан, який відносять до хвороб дезадаптації, що характеризується хронічно поточним астеничним або астенодепресивним синдромом, поєднується з чітко вираженою дисфункцією імунної системи. В даний час ще залишається недостатньо ясним, чи є СХВ самостійним захворюванням, тобто достатньо чітко обкресленою нозологічною формою, або ж збірним поняттям, слідством гетерогенних дій на організм людини. СХВ дуже часто перебігає з наявністю алергічної патології, в тому числі медикаментозної, харчової та побутової алергії. При лікуванні таких хворих доцільно проводити імунокорекцію та імунореабілітацію з використанням фітопрепаратів та сучасних імуноактивних засобів, які не сприяють розвитку алергічних реакцій, а навпаки обумовлюють зниження їхньої вірогідності, зокрема поліоксидонію.

Література

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных расстройств. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 256 с.
2. Арцимович Н.Г., Чугунов А.В. Синдром хронической усталости // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1994. - Вып. 5. - С. 46-49.
3. Арцимович Н.Г., Корнев А.В. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Иммунология. - 1994. - №6. - С. 68-69.
4. Бурчинский С.Г. Нейрофармакологические подходы к терапии синдрома хронической усталости // Журнал практического врача. - 2005. - №1 - С. 48-51.
5. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Петровская И.А., Мусий М.Я. Нарушения иммунитета и синдром повышенной утомляемости у жителей г. Киева // Врачебное дело. - 1991. - №1. - С. 14-17.

6. Волошин О.І., Пішак О.В., Васюк В.Л., Окіпняк І.В. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти // *Фітотерапія*. - 2005. - №1. - С. 3-10.

7. Волянський Ю.Л., Фролов В.М. Иммунологические нарушения при синдроме хронической усталости и перспективы их коррекции // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб.наук.праць.* - Київ; Луганськ, 1998. - 1998. - Вип.2. - С. 211-221.

8. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов // *Лабораторная диагностика*. - 2006. - № 1. - С. 3-13.

9. Драннік Г.М., Фролов В.М. Про патогенетичну значущість персистуючої вірусної інфекції, яка обумовлена вірусами простого герпесу, Epstein-Barr та цитомегаловірусом у хворих із синдромом підвищеної стомлюваності // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.* - Київ; Луганськ; Харків, 2005. - № 3 (66). - С. 65-74.

10. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Дьяконова В.А., Пинегин Б.В. Изучение антиоксидантных свойств иммуномодулятора полиоксидония / В кн.: *Современные представления о механизме действия иммуномодулятора полиоксидония*. - М.: Институт иммунологии МЗ РФ, 2004. - С. 40-45.

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

12. Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадин Н.А., Высочин Е.В. Влияние полиоксидония на показатели фагоцитарной активности моноцитов у больных с синдромом повышенной утомляемости на фоне хронического бескаменного холецистита // *Український медичний альманах*. - 2007. - Т. 10, № 1. - С. 74 - 76.

13. Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадин Н.А., Высочин Е.В. Влияние полиоксидония на показатели перекис-

ного окисления липидов у больных с синдромом повышенной утомляемости, сочетанным с хроническим бескаменным холециститом // *Український медичний альманах*. - 2007. - Том 10, № 5. - С. 94 - 97.

14. Кутько И.И., Фролов В.М. Психопатологические аспекты синдромов хронической усталости и повышенной утомляемости у жителей экологически неблагоприятного региона // *Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. праць.* - Київ; Луганськ; Харків, 1995. - Вип. 1 (3). - С. 54 - 61.

15. Малащенко И.К., Дидковский Н.А. Синдром хронической усталости / *Русский медицинский журнал*. - Т. 5. - №12. - 1997.

16. Патент України №64277 А, МПК⁷ А 61 К 35/78, А 61 К 31/695 Спосіб фітотерапії синдрому хронічної втоми / Фролов В.М., Драннік Г.М. - №2003043756. Заявл. 23.04.2003. Опубл. 16.02.2004. - Бюл. №2.

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

18. Фролов В.М., Гарник Т.П., Лоскутова І.В., Гришина В.С. Ефективність засобів фітотерапії у хворих на синдром хронічної втоми // *Фітотерапія*. - 2006. - № 2. - С. 11 - 14.

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

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

21. Фролов В.М., Казакова С.Е. Диагностика синдрома хронической усталости // *Архив психіатрії*. - 1998. - № 2 (17). - С. 95 - 102.

22. Bates D.W., Buchwald D., Lee J., et al. *Clinical Laboratory Test Findings in Patients with Chronic Fatigue Syndrome* //

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

23. Dantur R. Current studies of the neurology of chronic fatigue syndrome // *Encephale*. - 1994. - №20. - P. 597-602.

24. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome; a comprehensive approach to its definition and study // *Arch. Intern. Med.* - 1994. - № 121. - P. 953-959.

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадін М.О. *Клініко-патогенетична характеристика та лікування синдрому хронічної втоми, поєданого з алергічною патологією.*

В статті представлені матеріали огляду літератури та свої дані по синдрому хронічної втоми, сполученому з алергічною патологією. У достатньому об'ємі описані не тільки клінічні прояви, а й різноманітні біохімічні та імунологічні порушення при даній коморбідній патології. Висвітлюються сучасні аспекти діагностики та лікування даних сполучених захворювань.

Ключові слова: синдром хронічної втоми, алергічна патологія, лікування.

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадін Н.А. *Клініко-патогенетическая характеристика и лечение синдрома хронической усталости, сочетанного с аллергической патологией.*

В статье представлены материалы обзора литературы и собственных данных по синдрому хронической усталости, сочетанном с аллергической патологией. В достаточном объеме описаны не только клинические проявления, но и различные биохимические и иммунологические нарушения при денной коморбидной патологии. Освещаются современные аспекты диагностики и лечения данных сочетанных заболеваний.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, аллергическая патология, лечение.

Summary

Kuznetsova L.V., Frolov V. M., Peresadin N.A. *The clinic-pathogenetic characteristic and treatment of chronic fatigue syndrome of , with an allergic pathology.*

In article materials of the review of the literature and own data on chronic fatigue syndrome, with an allergic pathology are presented. In sufficient volume are described not only clinical implications, but also various biochemical and immunologic disturbances at this comorbide pathology. Modern aspects of diagnostics and treatment diseases are shined.

Key words: chronic fatigue syndrome, an allergic pathology, treatment.

УДК 615.01:547.461.2

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ ТА N-R-АМІДІВ 4-(N-R'- ОКСАМІДОСУЛЬФОНІЛ)- БЕНЗОЛМЕТИЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

В.Р.о. Кулієв

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Пошук високоефективних та нешкідливих лікарських препаратів є актуальною проблемою сучасної медицини, тому що більшість лікарських засобів проявляють шкідливу побічну дію [10,11]. Серед похідних щавлевої кислоти знайдено речовини з широким спектром біологічної активності [2,6,7,9,11,12].

Метою даної роботи є синтез діоксамоїльних похідних 4-амінометилбензолсульфаміда, пошук серед них біологічно активних сполук та встановлення залежності фармакологічної активності від хімічної структури речовин.

Матеріали та методи дослідження

ІЧ-спектри синтезованих сполук виміряні на спектрофотометрі "Specord M-80" у таблетках КВг (концентрація речовин 0,5%). Хроматографування у тонкому шарі сорбенту проводили на пластинах "Silufol UV-254". Проявлення проводили парами йоду або УФ-світлом.

Метилловий естер 4-(N-циклогексилсульфамідокси)бензоаметилсульфамідокси кислоти (III ж, табл. 1). До розчину 3,39 г (0,01 моль) циклогексиламіда 4-амінометилбензолсульфамідокси кислоти (II) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають при охолодженні 1,01 г (0,01 моль) триетиламіну та 1,35 г (0,011 моль) метоксалілхлориду і залишають на 6 годин при кімнатній температурі. Розбавляють 5-кратною кількістю води та підкислюють HCl (1:1) до рН 4. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід 3,92 г (92%). Аналогічно одержують сполуки III а-е (табл. 1).