

УДК: 615.27:612.017.1: [616.12-008.331.1+616.341-002.44]-08

Вплив комбінації тівортину та селен-активу на рівень циркулюючих імунних комплексів і середніх молекул у лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки

Ю.Г. Бурмак, Т.В. Козленко

*ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра внутрішньої та сімейної медицини***Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, пептична виразка, циркулюючі імунні комплекси, середні молекули, лікування

Вступ

Реальною проблемою сьогодення є кількісне збільшення соматичної патології, в тому числі й за рахунок її поєданого перебігу, у зв'язку із чим необхідно підкреслити значущість такого явища, як підвищена концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові. Зазначене відіграє певну роль у розвитку імунокомплексних реакцій, має активний характер, пов'язане з підвищенням судинної проникності, що супроводжується затримкою рідини та підвищенням артеріального тиску [6, 14, 16]. Значна увага у реальний час приділяється також сполукам «середньої маси» (СМ) - від 500 до 5000 дальтон, що мають виражену токсичну дію на нервову, серцево-судинну, імунну системи. СМ мають негативну дію на стан біомембран клітин організму, сприяють порушенню метаболічних процесів та значному зниженню енергетичного потенціалу клітин. Доведена можливість впливу СМ на тонус гладком'язових клітин, на підвищення трансваскулярного транспорту, а також на взаємодію з компонентами системи гемостазу. По відношенню до судинної стінки можливо припускається пряма дія СМ на клітинні мембрани (за принципом рецепторних взаємоз'єднань або токсичного отруєння) або опосередкований вплив на судинне русло (шляхом активації тромбоцитів та лейкоцитів) [2, 9].

Відомо, що судинний ендотелій продукує та викидає у кров'яне русло та субендотеліальний простір біологічно активні речовини, які впливають на тонус судин, процеси росту, проліферацію фібробластів, серед яких і найбільш суттєвий вазоділататор - оксид азоту (NO). Відомо також, що зниження синтезу NO призводить до стимуляції секреції у слизовій оболонці шлунку із порушенням мікроциркуляції, що викликає рецидивуючий перебіг пептичної виразки (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК). Нашу увагу привернув новий донатор NO - тівортін, який володіє антигіпоксичною, цитопротекторною дією та нормалізує тонус прекапілярів, покращує функціональний стан ендотелію судин [3, 4, 11, 17, 18]. Доведено, що препарат стимулює діяльність тимусу, яка продукує Т-клітини. У клінічних дослідженнях доведено зменшення тривалості астеничного синдрому у хворих після перенесеної пневмонії, печінкової енцефалопатії.

Дуже важливий для функціонування організму в цілому і для імунної системи зокрема є такий мікроелемент, як селен - він необхідний для антиоксидантного захисту клітинних мембран, потенціювання дії антиоксидантів [1, 7]. Клінічними дослідженнями доведено, що селен володіє не лише антиоксидантними властивостями, але йому притаманна імуномодельюча дія [10, 12, 13], він підвищує реакцію лімфоцитів на різноманітні мітогени,

Вплив комбінації тівортину та селен-активного на рівень ЦІК та СМ у крові хворих на ГХ у сполученні з ПВ ДПК (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених (n=71)	
		Основна (n=39)	Зіставлення (n=32)
ЦІК загальні, г/л	1,88±0,05	2,97±0,13** 1,92±0,11	3,07 ± 0,15** 2,12±0,16
великомолекулярні, % г/л	46,6±2,0	30,6±1,9* 45,1±1,4	30,7 ± 2,0* 41,7±1,3
	0,88±0,04	0,91±0,05 0,87±0,06	0,94 ± 0,02 0,88±0,03
середньомолекулярні, % г/л	31,5±1,6	42,6±1,4* 32,7±1,1	41,8 ± 1,8* 37,2±1,4
	0,59±0,03	1,27±0,04** 0,60±0,06	1,28 ± 0,08** 0,79±0,05
дрібномолекулярні, % г/л	21,9±1,3	26,8±1,6* 22,2±1,2	27,5 ± 1,9* 24,1±1,3
	0,41±0,02	0,79±0,04** 0,45±0,02	0,86 ± 0,07** 0,45±0,03
СМ, г/л	0,52±0,08	1,92±0,07*** 0,69±0,07	1,86±0,09*** 1,02±0,09

Примітка: у чисельнику – показник на початку лікування, у знаменнику – після його завершення.

сприяє оптимізації продукції цитокінів у реалізації клітинної та гуморальної відповіді, тому нашу увагу привернув сучасний вітчизняний препарат – селен-актив. Обидва лікарських засоби в лікуванні хворих із коморбідною патологією серцево-судинної системи та системи травлення раніше не використовувалися.

Мета роботи

Метою роботи було вивчення впливу комбінації тівортину та селен-активного на рівень ЦІК та їх молекулярний склад, а також на концентрацію речовин середньо молекулярної маси в комплексі лікування хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) у сполученні з ПВ ДПК.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» за темою: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів із наявністю синдрому взаємного обтяження, шляхи оптимізації лікування та профілактики» (№ державної реєстрації 0104U004327).

Матеріал та методи дослідження

Було обстежено 71 хворих на ГХ у сполученні з ПВ ДПК, віком від 30 до 59 років, з яких 38 (53,5%) було чоловіків і жінок – 33 (46,5%); верифікація діагнозів здійснювалась на підставі скарг, анамнезу, клінічної картини, даних комплексного лабораторного, інструментальних досліджень, консультацій окуліста та невропатолога.

Обстежені хворі були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та клінічним діагнозом, який був однаковою: основна група (39 осіб) та група

зіставлення (32 осіб). Хворі обох груп отримували однаковою стандартну терапію (інгібітори АПФ, β-блокатори, діуретики, прокінетики). Хворі основної групи додатково до базисної терапії отримували комбінацію тівортину (перорально, по 5 мл розчину під час їжі, чотири рази на добу) та селен-активу по 2 табл. вранці на протязі місяця.

Для об'єктивізації отриманих нами даних клінічних спостережень була досліджена концентрація СМ у сироватці крові, яку визначали спектрофотометрично [8]. Дослідження концентрації ЦІК у сироватці крові здійснювалося методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон. Молекулярний склад ЦІК аналізувався за допомогою методу диференційованої преципітації в 2%, 3,5% й 6% розчинах ПЕГ [10]. При цьому визначалися фракції дрібно-, середньо- та великомолекулярних імунних комплексів.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів в клінічних дослідженнях [5].

Результати та їх обговорення

При виконанні дослідження встановлено, що до початку проведення лікування у хворих на ГХ у сполученні з ПВ ДПК імунологічні показники в обох групах були однотиповими. Так, спостерігався підвищений рівень загальних ЦІК у сироватці крові в основній групі у середньому в 1,58 рази, а в групі зіставлення – і 1,63 рази і складав 2,97±0,13 г/л та 3,07±0,15 г/л відповідно (при нормі 1,88±0,09 г/л; P<0,01). Підвищення ЦІК відбувалося переважно за

рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних фракцій імунних комплексів (ІК), кількість яких в абсолютному обчисленні вище норми в основній групі та групі зіставлення – у 2,15 рази ($P < 0,01$) (див. табл. 1).

Відзначалося також істотне збільшення концентрації дрібномолекулярної фракції ЦІК в абсолютному вирахованні в основній групі майже вдвічі і в групі зіставлення – в 2,1 рази ($P < 0,01$). Однак, відсотковий вміст великомолекулярних імунних комплексів в структурі загальних ЦІК мав тенденцію до зниження, хоча їх абсолютний показник зростав за рахунок істотного підвищення рівню загальних ЦІК.

Поряд із порушеннями з боку гуморального імунітету у хворих на ГХ у сполученні з ПВ ДПК було виявлено високу концентрацію СМ у крові. В основній групі цей показник складав у середньому $1,92 \pm 0,07$ г/л і в групі зіставлення - $1,86 \pm 0,09$ г/л ($P > 0,1$), тобто їх рівень в обстежених хворих перевищувала норму в 3,69 та 3,57 рази відповідно. Таким чином, у хворих на ГХ у сполученні з ПВ ДПК у сироватці крові накопичуються речовини середньомолекулярної маси, які володіють вираженим токсичним ефектом, про що свідчить підвищення рівня СМ у сироватці крові.

Повторне обстеження (через місяць) хворих, які додатково отримували комбінацію тівортину та селен-активу, відмічалася чітко виражена динаміка до покращання вивчених імунологічних та біохімічних показників.

Концентрація загальних ЦІК в сироватці крові зменшувалася по відношенню до початкового рівня в 1,55 рази і наприкінці курсу лікування складала в середньому $1,92 \pm 0,12$ г/л ($P < 0,01$), тобто досягала верхньої межі норми. Необхідно відмітити, що у переважної більшості обстежених основної групи (у 31 осіб – 79,5%) рівень ЦІК нормалізувався, тоді як у решти – спостерігалася тенденція до покращання вивченого показника. Поряд із зменшенням загального рівня ЦІК відзначалося нормалізація їх молекулярного складу – це полягало у зниженні відносного складу середньо- та дрібномолекулярних ІК, внаслідок чого зростав рівень великомолекулярних фракцій ЦІК. В групі хворих, які отримували комбінацію тівортину та селен-активного (основна група) визначалося зменшення відсоткового вмісту фракції дрібномолекулярних ЦІК в середньому в 1,21 рази (з $26,8 \pm 1,6\%$ до $22,2 \pm 1,2\%$), тобто досягало межі норми. Аналогічна динаміка відзначалося у відношенні середньомолекулярної фракції ЦІК. При відносному обчислюванні показник середньомолекулярних ЦІК зменшувався до $32,7 \pm 0,5\%$, що було в межах норми.

У хворих групи зіставлення, що лікувалися лише загальноприйнятими засобами, зберігався помірно підвищений рівень ЦІК ($2,12 \pm 0,16$ г/л), тобто кратність їх зменшення відповідно до початкового рівня складала 1,45 рази ($P < 0,05$) і вище норми в 1,13 рази. Поряд з цим залишалися зсуви молекулярного складу ЦІК, переважно за рахунок збільшення вмісту дрібно- та середньомолекулярних комплексів.

Після завершення лікування з включенням комбінації тівортину та селен-активу рівень СМ у крові суттєво

знижувався і дорівнював в середньому $0,69 \pm 0,07$ г/л, тобто досягав майже верхньої межі норми (при нормі $0,52 \pm 0,08$ г/л; $P < 0,001$). В групі зіставлення відмічалася повільніша динаміка показника СМ у крові. І на момент повторного дослідження (через 1 місяць) їх концентрація дорівнювала $1,02 \pm 0,09$ г/л, що менше початкового рівня в 1,82 рази, однак вище норми майже вдвічі. На час закінчення прийому препаратів даний показник набував межі норми у 29 (74,4%) пацієнтів, що було в 1,7 рази більше, ніж в групі зіставлення (14 осіб - 43,8%)

Таким чином, включення в комплекс лікувальних заходів хворих на ГХ у сполученні з ПВ ДПК комбінації тівортину та селен-активу обумовлює прискорення нормалізації лабораторних показників, а саме - рівню СМ, ЦІК, вмісту середньомолекулярної фракції імунних комплексів. Це дозволяє вважати запропонований метод терапії хворих на ГХ у сполученні з ПВ ДПК патоненетично обґрунтованим.

Висновки

1. У хворих ГХ у сполученні з ПВ ДПК спостерігається підвищення концентрації «середніх молекул» та зростання рівню циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові за рахунок найбільш патогенних середньо- та дрібно молекулярних фракцій.

2. Включення в комплекс лікування означеної категорії хворих комбінації тівортину та селен-активного сприяє нормалізації імунологічних та біохімічних показників: зменшенню рівня ЦІК, переважно за рахунок пониження рівня найбільш патогенних середньо та дрібномолекулярних фракцій імунних комплексів, а також скорішим зменшенням рівню СМ.

Література

1. Антонов А.Р. Микроэлементы и про- и антиоксидантная активность крови при артериальной гипертензии / А.Р. Антонов, Е.А. Василькина, Черныш Ю.А. // Российский кардиологический журнал. – 2006. - № 5 (61). – С. 505-3.
2. Громашевская А.А. „Средние молекулы” как один из показателей „метаболической интоксикации” в организме / А.А. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1997. - № 1. – С. 11-16.
3. Дмитренко Н.П. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Н.П. Дмитренко, Т.О. Кишко, С.Г. Шадренко С.Г. // Украинський хіміотерапевтичний журнал. - 2008. - № 1-2. - С.137-140.
4. Коноплева А.Ф. Тивортин – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А.Ф. Коноплева // Здоров'я України. - 2011. - № 1-2. - с 137-140.
5. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич // - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
6. Аляшенко Ю.П., Трислей В.П. Циркулирующие иммунные комплексы при инфекционных заболеваниях / Аляшенко Ю.П., Трислей В.П. // Советская медицина. - 1985. - № 1. - С.27-31.
7. Нетребенко О.К. Роль меди и селена в питании детей и подростков / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2005. - № 2. – С. 59-64.
8. Николайчик В.В. Способ определения «средних молекул» / Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С.13-18.
9. Парфенова Г.А. Средние молекулы как маркер эндогенной интоксикации / Г.А. Парфенова, П.Ф. Черныдыва, В.К. Ситина // Врачебное дело. - 1987. - № 4. - С.72-77.
10. Решетник А.А. Селен и здоровье человека / А.А. Решетник, Е.О.

Парфенова // *Рос. педиатрический журнал.* – 2000. - № 2. – С. 41-44.

11. Титов В.Н. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты онтогенеза артериальной гипертензии / В.Н. Титов, Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев // *Клин. лаб. диагностика.* – 2005. - № 5. – С. 3-10.

12. Топчий П.П. Влияние органического селена на функциональные свойства нейтрофилов у больных диабетической нефропатией / П.П. Топчий, А.Б. Тверитинов, Т.А. Щербань // *Експериментальна і клінічна медицина.* - 2010. - № 3. - С.102-106.

13. Тутельян В.А. Селен в организме человека / В.А. Тутельян, В.А. Княжев, С.А. Хотимченко // М: РАМН, 2002. – 224 с.

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

116-118.

15. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев // *Лаборат. дело.* - 1986. - № 3. - С. 159-161.

16. Фролов В.М. Циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитарная активность моноцитов у больных хроническим бронхитом при проведении дифференцированной иммунокоррекции / В.М. Фролов, Я.А. Соцкая // *Український пульмонологічний журнал.* - 2003. - № 3. - С.28-30.

17. Boger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine / R.H. Boger // *J.Nutr.* – 2007. – Vol. 137, № 2. – P. 1650-1655.

18. Yang Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis / Z. Yang, X.F. Ming // *Clin. Med. Res.* – 2006. – № 1. – P. 53-65.

Влияние комбинации тивортина и селен-актива на уровень циркулирующих иммунных комплексов и средних молекул в лечении больных гипертонической болезнью в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки

Ю.Г. Бурмак, Т.В. Козленко

Содержание средних молекул и циркулирующих иммунных комплексов изучено в динамике стандартного (32 чел.) и комбинированного (тивортин и селен-актив) лечения (39 чел.) больных гипертонической болезнью в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки. В сравнении со стандартным лечением показано, что комбинированная терапия сопровождается существенной динамикой снижения наиболее патогенных высоко- и среднемолекулярных фракций циркулирующих иммунных комплексов, а также большей динамикой снижения уровня средних молекул.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, пептическая язва, циркулирующие иммунные комплексы, средние молекулы, лечение.

Tivortin and selenium-aktiv combination influence on circulating immune complexes level and medial molecules in treatment of patients with essential hypertension in combination with duodenum peptic ulcer

Yu.G. Burmak, T.V. Kozlenko

Medium molecules and circulating immune complexes content was explored in dynamics of standard (32 individuals) and combined (tivorin and selenium-aktiv) therapy (39 individuals) of patients with essential hypertension in combination with duodenum peptic ulcer. In comparison with standard treatment it is shown, that combined therapy goes with essential dynamics loss of the most pathogenic high- and medial-polymeric fractions of circulating immune complexes, and also greater loss dynamics of the medial molecules level.

Key words: essential hypertension, peptic ulcer, circulating immune complexes, medium molecules, treatment.