

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ АНТИЕНДОТОКСИЧНОГО ІМУНІТЕТУ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНАЦІЇ АТОКСИЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У СПОЛУЧЕННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Д.В.Білокобильська

Луганський державний медичний університет

Вступ

В останній час особливої актуальності набуває проблема зростання захворюваності на пептичну виразку дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК), яка серед дорослого населення України складає 6,1-13,2% і залишається важливою соціальною й медичною проблемою [6, 7]. Поряд із тим відзначають, що у теперішній час є доволі частим сполучення хвороб органів травлення та серцево-судинної системи, які можуть мати спільні патогенетичні риси і, у цьому аспекті, доволі актуальним є стан антиендотоксичного імунітету та вираженість системної ендотоксемії [8, 10, 11, 13, 14, 16, 17].

Підкреслимо, що ендотоксин індукує продукцію туморнекротичного фактору α , інтерлейкіна-6 з нейтрофілів і моноцитів, після чого настає фаза накопичення цитокінів в сироватці крові у токсичних концентраціях [2, 3, 4]. Це активує механізми запального процесу, котрі знаходяться в основі розвитку ПВ ДПК і стимулюються системною ендотоксемією. Загострення хронічного захворювання викликає надходження до загального кровотоку надлишкових кількостей ендотоксинів (ЕТ), що викликає мобілізацію резервних можливостей адапційних систем організму - з метою нейтралізації та елімінації антигенів і токсинів відбувається утворення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Надлишкове накопичення ЦІК у крові супроводжується їх фіксацією у ендотелії судин, що

може викликати запальний процес. Зазначимо, що у хворих на ПВ ДПК виявлено підвищений вміст ЦК у крові [7], а найбільш висока їх концентрація відзначена у хворих з частими загостреннями та при наявності сполученої патології. Саме тому нашу увагу привернув ентеросорбент атоксил, який ефективно адсорбує з кишечника і крові токсичні речовини незавершеного метаболізму - встановлено високу клінічну ефективність застосування атоксилу при захворюваннях системи травлення, а також його позитивний вплив на стан слизової оболонки кишечника, процеси травлення й всмоктування, склад кишкової мікрофлори, відзначено також його імуномодулюючий ефект [1,9]. Іншим препаратом, який привернув нашу увагу, став представник біофлавоноїдів - антиоксидант і антигіпоксикант кверцетин [5].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження проводилося у межах основного плану науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету як фрагмент теми "Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів з наявністю синдрому взаємного обтяження, шляхи оптимізації лікування та профілактики" (№ держреєстрації 0104U004327).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації атоксилу та кверцетину на рівень антиендотоксичних антитіл у хворих на пептичну виразку ДПК у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 55 хворих на ПВ ДПК у сполученні з есенціальною гіпертензією віком від 29 до 59 років. Лікування ПВ відбувалось за загальноприйнятим протоколом [15]; в лікуванні гіпертонічної хвороби (ГХ) використовувались інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, β-блокатори, діуретики. Хворі основної групи в комплексі лікування одержували комбінацію атоксилу та кверцетину. Атоксил призначали у вигляді 2 % водної суспензії усередину по 200-250 мл тричі на добу між прийомами їжі та інших ліків 6-8 діб поспіль; кверцетин призначали по 2,0 г тричі на добу на протязі чотирьох тижнів.

Поряд з рутинними методами обстеження визначали рівень антиендотоксичного імунітету у хворих із коморбідною пато-

логією внутрішніх органів. Антитіла до ліпополісахариду *E. coli* K30 класів А, G, М в крові, секреторні загальний і анти-ЕТ Ig А в слині визначалися методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням ліпополісахариду, виділеного з біомаси грамнегативних бактерій *E. coli* K30 згідно з протоколами, розробленими в лабораторії клінічної імунології ЦНДЛ Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського [12]. При визначенні антиендотоксичних антитіл (за допомогою імуноферментного аналізатора StatFax 2100 при довжині хвилі 492 нм) у якості антигену використовували комерційний препарат ліпополісахариду (ЛПС) *Escherichia coli* K235 (Sigma Chem. Co., USA); рівні анти-ЕТ Ig виражали в умовних одиницях оптичної щільності (E_{492}). Антиендотоксичний секреторний імуноглобулін А у слині пацієнтів визначали методом ІФА по протоколах, розроблених в лабораторії клінічної імунології ЦНДЛ Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського. У якості антигену при визначенні анти-ЕТ sIg використовували ЛПС грамнегативної ентеробактерії *Escherichia coli* K30 (O9:K30:H12), виділений з бактеріальної біомаси методом водно-фенольної екстракції і додатково очищений від домішок РНК обробкою цетилтриметіламмоній бромідом (Serva, Німеччина). Джерелом анти-sIg-антитіл була комерційна овеча антисироватка до sIg А людини для радіальної дифузії по Манчіні (ТОВ "Мікрофлора" при МНДІ ім. Г.Н. Габричевського, Росія). Імунологічне дослідження проводили в динаміці - до початку лікування ПВ ДПК (перше), після закінчення лікування (друге) і через 3 місяці після завершення лікування (третє дослідження). Статистична обробка отриманих цифрових даних проводилась за допомогою стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Office 97 на комп'ютері Intel Pentium III 800 MHz / I 815 EP.

Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено, що хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ відмічалися суттєві порушення в системі антиендотоксичного імунітету. Зміни рівня анти-ЕТ в обох групах обстежених хворих були однотипові-

ми, відмічалася тенденція зростання концентрації антитіл класів М та А при помірно зниженій концентрації анти-ЕТ G у крові. Так, вміст анти-ЕТ Ig G складав $0,121 \pm 0,037$ од. опт. шіл. у хворих основної і $0,118 \pm 0,027$ од. опт. шіл. в групі зіставлення, тобто кратність їх зменшення - 1,1 і 1,14 відповідно; рівень анти-ЕТ Ig M був підвищеним у всіх обстежених у середньому 1,2 рази в обох групах. Рівень анти-ЕТ Ig A не виходив за межі норми - в основній групі складав $0,284 \pm 0,044$ од. опт. шіл., а в групі зіставлення - $0,279 \pm 0,051$ од. опт. шіл.

У всіх хворих на ПВ ДПК, сполучену з ГХ, до початку лікування були виявлені зниження анти-ЕТ sIg A. Середнє його значення у хворих основної групи складало $0,110 \pm 0,018$ од. опт. шіл., а в групі зіставлення - $0,107 \pm 0,021$ (при нормі $0,188 \pm 0,033$ од. опт. шіл.; $P < 0,05$), тобто нижче за норму в 1,71 і 1,75 рази відповідно. Таким чином, у хворих із сполученою патологією відмічалось зростання рівня імуноглобулінів до ЕТ, що вказувало на активацію процесів "ендотоксिनної агресії".

У динаміці лікування в переважній більшості хворих основної групи (18 чол. - 81,8%) була відмічена чітко виражена тенденція до покращання вивчених імунологічних показників. У хворих, які отримували атоксил та кверцетин, на час закінчення лікування значення рівню анти-ЕТ Ig G дорівнювало $0,139 \pm 0,023$ од. опт. шіл., що відповідає верхній межі норми. У хворих в групі зіставлення даний показник в цей період зростав в 1,14 рази і перевищував вміст анти-ЕТ Ig G у пацієнтів основної групи в 1,2 рази ($0,169 \pm 0,023$ од. опт. шіл.). Така ж динаміка відмічалась і стосовно рівня анти-ЕТ Ig M. У хворих основної групи кратність його зменшення на час завершення лікування складала 1,12 рази. В той же час, в групі зіставлення динаміка цього показника була майже відсутньою ($0,302 \pm 0,056$ од. опт. шіл.).

В основній групі у переважній більшості хворих рівень анти-ЕТ Ig A наприкінці лікування суттєво зростав - до $0,673 \pm 0,143$ од. опт. шіл. ($P < 0,01$), тобто у середньому підвищувався у 2,4 рази. У хворих групи зіставлення, в яких також до початку лікування вміст анти-ЕТ Ig A був підвищеним, відмічалася тенденція до зростання даного показника, однак менш виражена,

ніж у обстежених основної групи і складала $0,506 \pm 0,122$ од. опт. шіл., що було вищим за норму в 1,9 рази і зниженим відносно основної групи в 1,3 рази. Отже, в групі зіставлення після лікування спостерігалася менш виражена динаміка у рівнях анти-ЕТ імуноглобулінів класів G та M, а рівні імуноглобулінів класу А залишалися стабільно високими.

У пацієнтів основної групи, які додатково приймали атоксил та кверцетин, на час завершення рівень анти-ЕТ sIg A лікування зростав в 1,6 разів від початкового ($P < 0,01$) і сягав межі норми ($0,176 \pm 0,038$ од. опт. шіл.). В групі зіставлення рівень анти-ЕТ sIg A через 2 тижня зберігався був нижчим як від норми, так й показника основної групи ($0,157 \pm 0,038$ од. опт. шіл.).

Диспансерне спостереження протягом 3-х місяців довело, що у хворих обох груп (основної і зіставлення) відбувалося зростання концентрації антитіл до ЕТ класів G та M у крові. Так, рівень анти-ЕТ Ig G в основній групі складав у середньому $0,152 \pm 0,018$ од. опт. шіл. і в групі зіставлення $0,179 \pm 0,020$ ($P < 0,05$ у другому випадку). Вміст анти-ЕТ Ig M в основній групі дорівнював $0,310 \pm 0,062$ од. опт. шіл. та $0,337 \pm 0,097$ од. опт. шіл. - в групі зіставлення. Рівень анти-ЕТ Ig A у крові через 3 місяці після лікування у хворих основної групи знижувався до $0,433 \pm 0,183$ од. опт. шіл., в той час як в групі зіставлення рівень анти-ЕТ Ig A у крові протягом періоду спостереження залишався суттєво зниженим. В цей же період спостереження в обох групах рівень антиендотоксинного sIg A в слині був суттєво нижчим за норму ($0,127 \pm 0,019$ од. опт. шіл. та $0,120 \pm 0,044$ од. опт. шіл. у хворих основної та групи зіставлення відповідно; $P < 0,05$).

Три місяці динамічного спостереження також свідчило, що у хворих на ПВ ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою (в обох групах) мало місце поліпшення клінічного статусу. Однак, у хворих основної групи відсутність больового синдрому констатовано у 19 (86,4%) хворих, у решти (3 чол.) біль виникав, але його інтенсивність характеризувалася як "незначна". В групі зіставлення в цей період обстеження біль був відсутнім у 14 (60,7%) пацієнтів, 14 (39,4%) пацієнтів скар-

жилися на біль в епігастральній області з'явився, 9 хворих скаржилися на біль в епігастральній області, з них у 2 больовий синдром характеризувався як інтенсивний. Термін появи больового синдрому у хворих основної групи на 7-8 днів пізніше, ніж в групі зіставлення; у 18 (81,8%) хворих основної групи диспептичні явища (нудота, печія, тощо) були відсутні, у 2 хворих їх виразність не суттєва, у 1 пацієнта залишилися без позитивної динаміки; у хворих групи зіставлення аналогічні показники склали відповідно 15 (65,2%), 4 (17,4%) і 4 (17,4%).

Висновки

1. У хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ відмічається зростання рівню антиендотоксिनних антитіл класів М та А при помірному зниженні вмісту анти-ЕТ G у крові.

2. У хворих вказаної коморбідної патології до початку лікування ПВ ДПК до початку лікування виявляється зниження анти-ЕТ sIg A.

3. Включення атоксилу та кверцетину до комплексу лікування хворих на ПВ ДПК у сполученні есенціальною гіпертензією, обумовлює чітке зменшення виразності "ендотоксिनної агресії" - нормалізацію антиендотоксичних антитіл основних класів та суттєве зростання секреторного антиендотоксिनного імуноглобуліну А.

4. У подальшому планується вивчити корелятивні зв'язки цитокінового профілю та змінами антиендотоксिनного імунітету у хворих на ПВ ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою.

Література

1. Андрейчин С.М. Клініко-біохімічна оцінка синдрому ендогенної інтоксикації при хронічних гастродуоденітах і панкреатитах / С.М.Андрейчин, Т.В.Лихацька // Медична хімія. - 2005. - Том 7, № 3. - С. 58-60.

2. Алиев Н.Н. Иммуный статус больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Н.Н.Алиев, Р.И.Кулиев // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - № 4. - С. 29-30.

3. Антиэндотоксिनный иммунитет в физиологии и патологии человека / В. Г. Лиходед, М. Ю. Яковлев, А. Е. Мосежний [и др.] // Мед. экстремальных ситуаций. - 1999. - № 1. - С. 22-26.

4. Варбанец Л. Д. Эндотоксины грамотрицательных бактерий: структура и биологическая роль / Л. Д. Варбанец // Микробиол. журнал. - 1994. - Том 56, № 3. - С. 76-97.

5. Голець В.О. Вивчення антиоксидантної та гіпоксичної активності препаратів рослинного походження - алактоїну, кверцетину та альфа-токоферолу ацетату в експерименті : автореф. дис. на здобуття наук.ступеня канд. біол. наук : спец. 14.00.25 "Фармакологія" / В.О.Голець. - Київ, 1993. - 18 с.

6. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М.В.Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - №1. - С.17-20.

7. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Иванова Л.Н. - Луганськ : Изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.

8. Использование показателей антиэндотоксिनного иммунитета для объективной оценки резистентности организма и эффективности терапии / М. Ю. Яковлев, В. Г. Лиходед, И. А. Аниховская [и др.] // Мед. журн. России. - 1998. - № 2. - С. 139-143.

9. Крамарев С.О. Вивчення ефективності і безпечності ентеросорбенту Атоксил при гострих кишкових інфекціях у дітей / С.О.Крамарев, О.А.Дмитрієва // Сучасна педіатрія. - 2005. - №3. - С.93-97.

10. Лиходед В.Г. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии / В.Г. Лиходед, Н.Д. Ющук, М.Ю. Яковлев // Архив патологии. - 1996. - № 2. - С. 8-12.

11. Майкова Т. В. Иммуные критерии адаптации при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим бескаменным холециститом и панкреати-

том / Т. В. Майкова // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 3. - С. 39-43.

12. Пат. 70193А України. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій / Гордієнко А. І., Білоглазов В. О.; заявл. 29.12.03; опубл. 15.09.04, Бюл. № 9.

13. Передерій В.Г. К вопросу о вылечивании язвенной болезни / В.Г.Передерій, С.М.Ткач, А.А.Григоренко, И.Л.-Кляритская // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - № 4. - С.13-15.

14. Пермяков Н. К. Эндотоксин и система полиморфно-ядерного лейкоцита / Н.К. Пермяков, М.Ю. Яковлев, В.Н. Галанкин // Архив патологии. - 1989. - Т. 51, № 5. - С. 3-11.

15. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под ред. О.Я.Бабака, Н.В.Харченко. - Киев, 2005. - 320 с.

16. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова, Л. Ю. Ильченко [и др.] // Терапевтический архив. - 2004. - № 4. - С. 69-72.

17. Martinez J. Endotoxin and anti-endotoxin antibodies in the prognosis of acute pancreatitis / J. Martinez, J. M. Palazon, C. Munoz // Rev. Esp. Enferm. Dig. - 2002. - Vol. 94. - № 7. - P. 406-416.

Резюме

Білокобильська Д.В. Зміни показників антиендотоксичного імунітету під впливом комбінації атоксилу та кверцетину у динаміці лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

У представлений публікації наведено дані дослідження антиендотоксичного імунітету у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з гіпертонічною хворобою в динаміці лікування із застосуванням комбінації атоксилу та кверцетину. Знайдено нерівнозначну динаміку змін антиендотоксичних імуноглобулінів сироватки крові і секреторного імуноглобуліну А при традиційному та комбінованому лікуванні, представлено динаміку спостереження у терміни до трьох місяців.

Ключові слова: пептична виразка, гіпертонічна хвороба, антиендотоксичний імунітет, лікування, атоксил, кверцетин.

Резюме

Белокобильская Д.В. Изменения показателей антиендотоксического иммунитета под влиянием комбинации атоксила и кверцетина в динамике лечения больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью.

В представленной публикации приведены данные исследования антиендотоксического иммунитета у больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью в динамике лечения с применением комбинации атоксила и кверцетина. Выявлена неравнозначная динамика изменения антиендотоксических иммуноглобулинов сыворотки крови и секреторного иммуноглобулина А в традиционном и комбинированном лечении, представлена динамика наблюдения в срок до трех месяцев.

Ключевые слова: пептическая язва, гипертоническая болезнь, антиендотоксический иммунитет, лечение, атоксил, кверцетин.

Summary

Belokobylskaya D.V. Antiendotoxic immunity data changes under the influence of combination of atoxil and quercetin in treatment dynamic of patients with peptic ulcer duodeni in aggregate with essential hypertension.

This publication presents investigation's data of condition of antiendotoxic immunity in patient with peptic ulcer of duodenum in aggregate with essential hypertension under the influence of combination of atoxil and quercetin. It is pointed noninterchangeable dynamics of changes of antiendotoxic antibodies of serum in blood, as well as changes of secretory immunoglobulin A under traditional and combined treatment and also during three months of observation.

Key words: peptic ulcer, essential hypertension, antiendotoxic immunity, treatment, atoxil, quercetin.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова