

11. Чуешов В. И. Промышленная технология лекарств: в 2-х т. / В. И. Чуешов, А. И. Зайцев, С. Т. Шебанова; под. ред. В. И. Чуешова. - Харьков: Изд-во НФаУ, 2002. - Т. 1. - 560 с.; Т. 2. - 761 с.

12. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // *Diabetes Care*. - 2008. - Vol. 31, Suppl. 1. - P. 12-54.

13. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* / ed. J. Swarbrick, J. C. Boylan. - New York: Marcel Dekker, 2002. - Vol. 3. - P. 3005 - 3019.

14. Huizinga M. *Weight-loss pharmacotherapy: a brief review* / M. Huizinga // *Clinical Diabetes*. - 2007. - Vol. 25, № 4. - P. 135-140.

15. Melhem M.F. *Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes* / M.F. Melhem, P.A. Craven, J. Liachenko // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. - P. 108-116.

Резюме

Коваленко Св. М. Вибір допоміжних речовин при створенні комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень.

На підставі комплексних фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень обрано склад та оптимальна кількість допоміжних речовин нового комбінованого оригінального препарату для лікування діабетичних ускладнень.

Ключові слова: діабетичні ускладнення, допоміжні речовини, таурин, тиоктова кислота, таблетки.

Резюме

Коваленко Св. Н. Выбор вспомогательных веществ при создании комбинированных таблеток для лечения диабетических осложнений.

На основании комплексных физико-химических и фармако-технологических исследований подобран состав и оптимальное количество вспомогательных веществ нового комбинированного оригинального препарата для лечения диабетических осложнений.

Ключевые слова: диабетические осложнения, вспомогательные вещества, таурин, тиоктовая кислота, таблетки.

Summary

Kovalenko Sv. M. A choice of auxiliary matters is at creation of the combined pills for treatment of diabetic complications.

On the basis of complex physical, chemical, pharmacy and technological researches it is select composition and optimum amount of auxiliary matters of the new combined original preparation for treatment of diabetic complications.

Key words: diabetic complications, auxiliary matters, taurine, thioctic acid, pills.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Й. Трескач

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ПОЛІОКСИДОНІЮ ТА ЛІКОПІДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ

В.А.Макаревич

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Останнім часом все частіше діагностуються герпетичні ураження слизових оболонок ротової порожнини, зокрема герпетичний стоматит (ГС) [4]. При зараженні вірусами герпетичної групи загальну захисну роль в організмі виконують неспецифічні та специфічні фактори імунітету при участі макрофагів, лімфоцитів, інтерферонів, тощо [4,6]. Ослаблення імунного гомеостазу є причиною розвитку рецидивів вірусної інфекції слизових оболонок із формуванням вторинного імунодефіциту [4]. Неминучість клінічних рецидивів хвороби, резистентність до існуючих методів лікування, тенденція до зростання захворюваності все це необхідно враховувати в пошуках ефективних засобів лікування ГС.

Загалом під впливом поліоксидонію активується вся імунна система організму і ця активація відповідає фізіологічному перебігу імунної відповіді, що дозволяє вважати вказаний препарат природним чинником стимуляції імунної системи [1, 2]. Встановлено, що курсове призначення поліоксидонію сприяє ліквідації Т-лімфопенії, відновленню субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, активує фагоцитарні реакції при їх початковому зниженому рівні, в тому числі прискорює фагоцитоз ЦІК, що обумовлює зниження кількості патогенних ЦІК у сироватці крові [4, 7]. Було показано, що в умовах *in vivo* ПО володіє вираженою здатністю стимулювати гуморальну імунну відповідь - істотно підвищення синтезу антитіл до відповідного антигену [6, 7]. Для лікування гострих (грипу та ГРВІ) та хронічних інфекцій ЛОР-органів, поліоксидонію призначають для посилення регенераторних процесів у слизових оболонках, а також для профілактики ускладнень і рецидивів захворювань [6].

Лікопід володіє імуномодулючими властивостями, збільшує активність моноцитів (макрофагів та нейтрофілів), Т- і В-лімфоцитів [5]. При цьому зростає бактерицидна та цитотоксична активність фагоцитів, стимулюється синтез специфічних антитіл та цитокінів, зокрема інтерферонів [8].

Метою роботи було вивчення вплив комбінації поліоксидонію та лікопиду на загальний рівень циркулюючих імунних комплексів на їх молекулярний склад у хворих із загостренням герпетичного стоматиту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментами НДР "Імунологічні механізми патогенезу хронічних та рецидивуючих інфекцій, імункорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0105U002307) та "Імунні порушення та оптимальні методи імункорекції та імунореабілітації у хворих з герпетиформними формами вірусними захворюваннями слизових оболонок" (№ держреєстрації 0111U005620).

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 81 хворих на ГС віком від 20 до 57 років. Діагноз ГС встановлювали на підставі оцінки даних анамнезу, клінічної картини захворювання, результатів додаткових лабораторних методів діагностики - наявність специфічних антитіл до ВПГ I та II типу у сироватці крові, а також вірусного ДНК у ротоглотковому секреті за даними полімеразно-ланцюгової реакції.

Всі обстежені розподілені на дві групи - основну (39 хворих) та групу зіставлення (42 особи), які рандомізовані за віком, статтю, частотою виникнення рецидивів хвороби. Всі хворі в гострий період хвороби отримували лікування протівірусні та симптоматичні засоби, а також слизову оболонку ротової порожнини обробляли антисептиками. Хворі осиної групи додатково до загальноприйнятої терапії використовували лікопід по 10 мг одноразово сублінгвально, протягом 10 днів в комбінації з поліоксидонієм призначали по 0,06 г внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 днів поспіль, а потім через день ще 5 ін'єкцій препарату.

Концентрацію ЦІК вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 даль-

тон [6, 7] шляхом диференційованої преципітації в 2%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ []. При цьому визначалися фракції дрібно-, середньо- та великомолекулярних імунних комплексів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили стандартними методами варіаційної статистики медико-біологічного профілю за допомогою спеціальних програм [3].

Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень виявилось, що до початку лікування у хворих із загостренням ГС відмічалось зростання концентрації ЦІК у сироватці крові в середньому в 1,64 рази в основній групі та в 1,65 рази - в групі зіставлення (при нормі $(1,88 \pm 0,06)$ г/л; $P < 0,01$). Підвищення ЦІК відбувалося переважно за рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних фракцій імунних комплексів, кількість у відносному обчисленні зростала в основній групі в 1,18 рази ($P < 0,05$), а в абсолютному - в 1,94 рази ($P < 0,01$); в групі зіставлення в 1,20 рази та 1,98 рази відповідно (табл. 1).

Таблиця 1
Рівень ЦІК та їх молекулярний склад у крові хворих на ГС до лікування ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=39)	зіставлення (n=42)	
ЦІК заг., г/л	$1,88 \pm 0,06$	$3,09 \pm 0,14^{**}$	$3,11 \pm 0,17^{**}$	>0,1
великомолекулярні, %	$45,1 \pm 2,2$	$34,8 \pm 1,7^*$	$34,6 \pm 1,9^*$	>0,1
г/л	$0,85 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,03^*$	$1,07 \pm 0,06^*$	>0,05
середньомолекулярні, %	$33,3 \pm 1,4$	$39,4 \pm 1,8^*$	$40,1 \pm 2,2^*$	>0,1
г/л	$0,63 \pm 0,03$	$1,22 \pm 0,08^{**}$	$1,25 \pm 0,08^{**}$	>0,1
дрібномолекулярні, %	$21,6 \pm 1,2$	$25,8 \pm 1,6$	$25,3 \pm 1,7$	>0,1
г/л	$0,40 \pm 0,02$	$0,80 \pm 0,05^{**}$	$0,79 \pm 0,07^{**}$	>0,1

Примітка: в табл 1 та 2 P підрахований між показниками основної і групи зіставлення; вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при <0,05 - *; <0,01 - ** та <0,001 - ***.

Кратність збільшення дрібномолекулярної фракції ЦІК в обстежених хворих основної групи в процентному значенні дорівнювала 1,19 рази (при нормі $(21,6 \pm 1,2)$ %; $P < 0,05$), в групі зіставленні - в 1,17 рази ($P < 0,05$). Абсолютна кількість дрібномолекулярних імунних комплексів в обох групах зросла вдвічі при нормі $(0,40 \pm 0,05)$ г/л ($P < 0,01$). Концентрація великомолекулярних ЦІК

у сироватці крові хворих основної групи була вірогідно зниженою до $(34,7 \pm 1,7)\%$ (при нормі $(45,5 \pm 2,2)\%$; $P < 0,05$), тоді як абсолютний вміст даної фракції зростав в 1,26 рази (при нормі $0,85 \pm 0,04$ г/л; $P > 0,05$). В групі зіставлення вміст великомолекулярних імунних комплексів у відносному вирахованні зменшувався в 1,30 рази ($P < 0,05$), а абсолютний показник зростав до $(1,07 \pm 0,06)$ г/л, ($P < 0,05$). Отже, до початку терапії зміни рівня ЦІК у крові в обох групах обстежених були однаковими.

Повторне обстеження після завершення лікування довело позитивний вплив імунокорекції із включенням комбінації поліоксидонію та лікопіду на рівень ЦІК у сироватці крові та нормалізацію їх молекулярного складу (табл. 2). Рівень загальних ЦІК у крові хворих основної групи достовірно зменшувався по відношенню до вихідного значення і складав у середньому $(1,95 \pm 0,14)$ г/л ($P < 0,001$), тобто досягав верхньої межі норми. В групі зіставлення кратність зниження концентрації ЦІК у крові на 12-14-у добу від початку лікування відносно вихідного показника була меншою (в 1,41 рази), що складало $(2,21 \pm 0,19)$ г/л ($P < 0,05$). Індивідуальний аналіз показав, що майже у всіх (38 осіб - 90,5%) пацієнтів групи зіставлення рівень ЦІК у сироватці крові залишався вище норми. Водночас в групі хворих, що використовували імуноактивні препарати (основна група), лише у 10,3% випадках концентрація ЦІК зберігалася підвищеною.

Таблиця 2

Вплив комбінації поліоксидонію та лікопіду на рівень ЦІК у крові хворих на ГС (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=39)	зіставлення (n=42)	
ЦІК загальні, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$1,95 \pm 0,14$	$2,21 \pm 0,19^*$	$< 0,05$
великомолекулярні, %	$45,1 \pm 2,2$	$42,7 \pm 2,0$	$38,3 \pm 2,1$	$> 0,05$
г/л	$0,85 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,05$	$0,85 \pm 0,06$	$> 0,01$
середньомолекулярні, %	$33,3 \pm 1,4$	$35,1 \pm 1,6$	$37,5 \pm 1,7$	$> 0,1$
г/л	$0,63 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,08^*$	$< 0,05$
дрібномолекулярні, %	$21,6 \pm 1,2$	$22,2 \pm 1,5$	$24,2 \pm 1,6^*$	$> 0,05$
г/л	$0,40 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,07$	$< 0,05$

Поряд із зменшенням загального рівня ЦІК у пацієнтів основної групи відмічалась ліквідація дисбалансу різномолекулярних

імунних фракцій, тоді як в групі зіставлення спостерігалася тенденція до зменшення порушення фракційного складу імунних комплексів. По перше це стосувалося зниженню вмісту найбільш токсигенних середньо та дрібномолекулярних фракцій імунних комплексів, а рівень великомолекулярної фракції зростав. У хворих, які використовували імуноактивні препарати - поліоксидоній та лікопід, відсоток середньомолекулярних фракцій ЦІК складав $(35,1 \pm 1,6)\%$, що менше початкового рівня в 1,12 рази; в абсолютному вирахованні ці зміни більш виражені - в 1,79 рази ($P < 0,01$). Поряд з цим на час закінчення лікування показник середньомолекулярних фракцій імунних комплексів в групі зіставлення знижувався в 1,51 рази у абсолютному вирахованні, а відносний рівень цих ЦІК залишався вище норми в 1,13 рази (табл. 2). Вміст дрібномолекулярних імунних комплексів у сироватці крові хворих основної групи становив у середньому $(0,44 \pm 0,06)$ г/л (кратність зменшення - 1,82 рази; $P < 0,001$), а в групі зіставлення - $0,62 \pm 0,03$ г/л (кратність зменшення - 1,49 рази; $P < 0,01$). Аналіз показника великомолекулярної фракції ЦІК показав, що у хворих основної групи, що використовували імунотропні препарати, спостерігалася зростання їх рівня у відсотковому вирахованні і на момент закінчення комбінованої терапії складав у середньому $(42,7 \pm 2,0)\%$ (при початковому $(34,8 \pm 1,7)\%$; $P < 0,05$). В групі зіставлення кратність зростання даного показника у відносному вирахованні була меншою і дорівнювала 1,11 рази ($P > 0,05$), залишаючись менше норми 1,18 рази. Концентрація великомолекулярних імунних комплексів після лікування в обох групах досягала межі норми, причому в основній групі обстежених це було пов'язано з нормалізацією загального рівня ЦІК та їх молекулярного складу.

Отже, отримані результати дозволяють вважати перспективним та доцільним використання комбінації атоксілу та реамберину в комплексі лікування хворих на гостру МК, оскільки це сприяє нормалізації імунологічного гомеостазу та зменшує частоту розвитку рецидивів алергічного процесу в періоді реконвалесценції.

Висновки

1. У хворих на герпетичний стоматит в період загострення спостерігається суттєве зростання концентрації ЦІК у сироватці крові із порушенням їх молекулярного складу.

2. Застосування комбінації імуноактивних препаратів поліоксидонію та лікопиду сприяє зменшенню загального рівня ЦІК, переважно за рахунок зниження рівня найбільш патогенних середньо та дрібномолекулярних фракцій імунних комплексів, що знижує вираженість синдрому імунотоксикозу.

Література

1. Гордина Г.А. Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексном лечении детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса и лимфомой Ходжкина / Г.А. Гордина // Иммунология. - 2005. - Т. 26, № 4. - С. 228-230.
2. Дьяконова В.А. Изучение механизма действия полиоксидония на молекулярном уровне / В.А. Дьяконова, С.В. Дамбаева, Н.М. Голубева // Физиология и патология иммунной системы. - 2004. - Т. 8, № 2. - С. 100 - 115.
3. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В. Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Моршон, 2002. - 160 с.
4. Ляшенко Ю.И. Циркулирующие иммунные комплексы при инфекционных заболеваниях / Ю.И.Ляшенко, В.И.Трихлеб // Советская медицина. - 1985. - № 1. - С.27-31.
5. Рабинович О.Ф. Применение иммунокорректирующего препарата "Ликопид" в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта / О.Ф.Рабинович, И.М.Рабинович, Б.В.Пинегин // Клиническая стоматология. - 2001. - № 1. - С. 29-31.
6. 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.
7. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое, и прогностическое значение / В.М.Фролов, В.Е.Рычнев // Лаборат. дело. - 1986. - № 3. - С. 159-161.
8. Ханухова Л.М. Особенности клеточного иммунитета у больных красным плоским лишаем и влияние на него иммуномодулятора ликопида / Л.М.Ханухова, О.Ф.Рабинович, Н.М. Голубева // Иммунология. - 1999. - № 5. - С. 48-51.

Резюме

Макаревич В.А. *Ефективність комбінації поліоксидонію та лікопиду в комплексній терапії герпетичного стоматиту.*

Було встановлено, що у хворих на герпетичний стоматит в період загострення спостерігається суттєве зростання концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові із порушенням їх молекулярного складу. Застосування комбінації імуноактивних препаратів поліоксидонію та лікопиду сприятливо впливає на кількісний стан фракцій імунних комплексів, що знижує вираженість симптомів.

Ключові слова: герпетичний стоматит, циркулюючі імунні комплекси, лікування, поліоксидоній, лікопід.

Резюме

Макаревич В. А. *Эффективность комбинации полиоксидония и ликопида в комплексной терапии герпетического стоматита.*

Было установлено, что у больных герпетическим стоматитом в период обострения наблюдается существенный рост концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови и нарушением их молекулярного состава. Применение иммуноактивных препаратов полиоксидония и ликопида благоприятно влияют на количественный состав фракций иммунных комплексов, что уменьшает выраженность симптомов.

Ключевые слова: герпетический стоматит, циркулирующие иммунные комплексы, лечение, полиоксидоний, ликопид.

Summary

Macarevich V. A. *Efficiency of combination of polioxidonium and likopid in complex therapy of herpetic stomatitis.*

It was set that for patients herpetic stomatitis in the period of intensifying is substantial growth of concentration of circulatory immune complexes in the whey of blood and by violation of their molecular composition. Application of immunoactive preparations of polioxidonium and likopid favourably influence on quality composition of factions of immune complexes, that diminishes expressed of symptoms.

Key words: herpetic stomatitis, circulatory immune complexes, treatment, polioxidoniy, likopid.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова