

**ДИНАМІКА КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СКЛАДУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗОМ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕСПА-ЛІПОНОМ ТА КОРАРГІНОМ**

**К.М. Компанієць**

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**Вступ**

Для сучасного хворого характерна наявність поєднаної патології, що призводить до виникнення самостійного процесу в організмі, який має свої патогенетичні механізми та клінічні симптоми [3,8]. В теперішній час відмічається зростання захворюваності [9], в тому числі в Україні на 42,3% [2], у 7,5-14% випадків ХНХ перебігає в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС), в тому числі однією з її форм - стабільною стенокардією напруги, яка залишається актуальною проблемою сучасної медицини [4]. Недостатньо дослідженою при сполученій біліарній та кардіальній патології залишається роль інфекції *Helicobacter pylori* (HP), яка є не лише фактором виникнення ерозивно-виразкових уражень гастроудоденальної зони, але спостерігається в жовчі і слизовій оболонці ЖМ та має вплив на розвиток ІХС [10]. Дослідження імунних механізмів дозволить розробити патогенетично обґрунтовані шляхи оптимізації лікування для покращення якості життя хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом. У цьому контексті увагу привертає можливість використання в лікуванні комбінації вітчизняних засобів, що містять аргінін - донатор NO (кораргін) та ліпоєву кислоту.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом тем НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, в яких здобувач є співвиконавцем: «Медична реабілітація хворих зі сполученою патологією» (№ держреєстрації 0109U004608).

**Мета** роботи дослідити динаміку концентрації циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярного складу у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом при лікуванні еспа-ліпоном та кораргінном.

**Матеріали та методи дослідження**

Було обстежено 269 хворих на ХНХ у сполученні з ІХС, що перебували на лікуванні на базах кафедри пропедевтики внутрішньої медицини (82 чоловіка - 30,5%; 187 жінок - 69,5%), середній вік яких склав  $42,5 \pm 4,5$  років, з тривалістю поєднаної патології від 1 до 12 років, серед яких у 187 осіб ХНХ перебігав у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом (І група). Показники клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у цих хворих порівнювались з аналогічними II групи, яку склали 82 пацієнти (чоловіків - 32,7%, жінок - 67,3%) з ХНХ у сполученні з ІХС без хелікобактеріозу (середній вік  $41,6 \pm 4,4$  років). З числа хворих I групи в подальшому, в залежності від засобів лікування, було сформовано дві рандомізовані за статтю, віком та тривалістю поєднаної патології групи: основна (110 осіб) та зіставлення (77 осіб). Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦК) вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон; молекулярний склад ЦК - шляхом диференційованої преципітації в 2%, 3,5% і 6% розчинах ПЕГ [6]. Вважали, що за рівнем ЦК, особливо найбільш патогенних (середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракцій), можна судити про вираженість синдрому імунотоксикозу [7].

Верифікацію ХНХ здійснювали відповідно з Наказом МОЗ України № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»» (13.06.2005); ІХС (стабільна стенокардія II ФК) - Наказом МОЗ України № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» (03.07.2006), а також на підставі рекомендацій Української асоціації кардіологів (2011).

Лікування обстежених хворих здійснювалося в відповідності з Наказом МОЗ України № 271 (2005) та Наказом МОЗ України № 436 (2006). Хворим призначалася стандартна терапія ІХС, яка включала β-блокатори, інгібітори АПФ, аспірин, нітрати за необхідністю, статини; ХНХ - при необхідності антибактеріальні препарати, спазмолітики, холекінетики, антигістамінні засоби, ферментні препарати, відвари фітозборів з протизапальною та жовчогінною дією,

фізіотерапевтичні процедури та хелікобактеріозу - проведення «потрійної» антихелікобактерної терапії протягом 14 днів з контролем ефективності ерадикації. Хворі основної групи додатково отримували кораргін (внутрішньо до їжі по 1 таблетці 3 рази на добу протягом трьох тижнів), ефект якого обумовлений стимулюючим впливом на синтез NO та інгібуючим на активність вільно радикальних процесів [1] та сучасний препарат еспа-ліпон (0,9 г одноразово вранці впродовж 2 місяців), що є одним з найважливіших компонентів системи антиоксидантного захисту організму, сприяє підтримці рівноваги в системі глутатіону й убіхінону, попереджує ушкодження мітохондрій, вивільнення цитохрому та загибель клітин, що обумовлені дією цитокинів, має позитивну ліпотропну дію, зменшує розміри атеросклеротичної бляшки [5].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на базі обчислювального центру Східно-Українського національного університету ім. В.Далія з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel та Statistica 6.1/ prof.

#### Отримані результати та їх обговорення

При вивченні вмісту ЦІК у сироватці крові встановлено, що у обстежених хворих мали місце вірогідні зміни як загального рівня ЦІК, так і їх молекулярного складу, які залежали від наявності та ступеня обсіменіння НР.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у всіх обстежених хворих відмічалось підвищення загальної концентрації ЦІК у сироватці крові, при цьому найбільш вираженими були зміни в І-й групі (інфікування НР). Так, рівень ЦІК в цій групі був підвищений в середньому в 1,7 і складав  $3,19 \pm 0,09$  г/л (при нормі  $1,88 \pm 0,12$  г/л;  $p < 0,001$ ), проте в II-й – кратність різниці з нормою становила 1,25 і загальний вміст ЦІК дорівнював  $2,35 \pm 0,05$  г/л ( $p < 0,05$ ). Зауважимо, що кратність різниці загального рівня ЦІК між групами склала 1,36 рази ( $p < 0,01$ ). При аналізі загальної концентрації ЦІК у хворих з різним ступенем обсіменіння НР, встановлено, що при високому ступені вона складала – 4,25 г/л, що було в середньому в 2,26 рази вище норми ( $p < 0,001$ ), при помірному обсіменінні – 3,17 г/л (кратність різниці з нормою 1,69;  $p < 0,01$ ) і при слабкому – 2,44 г/л, що було вище норми в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) та водночас нижче показників при високому та помірному ступені обсіменіння в 1,74 ( $p < 0,05$ ) і 1,3 ( $p < 0,05$ ) рази відповідно. Таким чином, відмічається чітка залежність загального рівня ЦІК у сироватці крові від ступеня обсіменіння НР.

Дослідження молекулярного складу ЦІК у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом, дозволило виявити, що підвищення рівня ЦІК відбувалося переважно за рахунок найбільш токсигенних фракцій: середньомолекулярної (11S-19S) та дрібномолекулярної (<11S) (табл.1).

Таблиця 1

**Концентрація ЦІК та їх молекулярний склад у обстежених хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом у залежності від ступеня обсіменіння НР (M±m)**

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		
		Висок.ступ. обсім.	Помірн. ступ. обсім.	Слаб. ступ. обсім.
ЦІК г/л	1,88±0,09	4,25±0,21 $P_1 < 0,001$	3,17±0,13 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$	2,44±0,10 $P_1 < 0,01$ $P_3 < 0,05$
Великомолекул. фракції	%	30,12±2,0 $P_1 < 0,05$	33,44±1,6 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	35,25±1,7 $P_1 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
	г/л	0,84±0,04 $P_1 < 0,05$	1,06±0,07 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	0,92±0,06 $P_1 < 0,01$ $P_3 < 0,001$
Середньомолекул. фракції	%	38,59±2,6 $P_1 < 0,05$	36,59±2,2 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	39,75±2,1 $P_1 < 0,05$ $P_3 < 0,001$
	г/л	0,57±0,04 $P_1 < 0,001$	1,16±0,07 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$	0,97±0,06 $P_1 < 0,01$
Дрібномолекул. фракції	%	31,29±2,1 $P_1 < 0,05$	29,97±1,7 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	25,0±2,1 $P_1 < 0,05$ $P_3 < 0,001$
	г/л	0,47±0,03 $P_1 < 0,001$	1,33±0,06 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$	0,61±0,05 $P_1 < 0,01$ $P_3 < 0,05$

**Примітка:**  $P_1$  – вірогідність розбіжностей стосовно норми;  $P_2$  – вірогідність різниці між показниками у хворих з високим та помірним ступенем обсіменіння НР;  $P_3$  – вірогідність різниці між показниками у хворих з помірним та слабким ступенем обсіменіння НР.

Таким чином, підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові хворих, особливо з високим ступенем обсіменіння НР, відбувалось переважно за рахунок накопичення найбільш токсигенних фракцій,

що ймовірно пов'язано з пригніченням ФАМ, яким належить основна роль в елімінації ЦІК з крові.

У результаті імунологічного дослідження встановлено, що у всіх обстежених хворих відмічалось підвищення загальної концентрації ЦІК у сироватці крові (табл. 2).

Таблиця 2

**Рівень ЦІК та їхній молекулярний склад у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом до початку лікування (M±m)**

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		P	
		основна (n=110)	зіставлення (n=77)		
ЦІК, (>19S),	г/л	1,88±0,09	3,12±0,09***	3,02±0,12***	>0,05
	%	44,5±2,3	33,0±1,9**	34,7±2,0*	>0,05
	г/л	0,84±0,04	1,02±0,06*	1,05±0,06*	>0,1
(11S-19S),	%	30,5±2,0	39,9±2,1*	38,5±2,1**	>0,1
	г/л	0,57±0,04	1,24±0,07***	1,15±0,06***	>0,05
(<11S),	%	25,0±1,6	27,1±1,2*	27,4±1,7**	>0,05
	г/л	0,47±0,03	0,86±0,04***	0,86±0,05***	>0,05

**Примітка:** в табл. 2-3 вірогідність різниці відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - при P<0,01, \*\*\* - при P<0,001; стовпчик P - показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

Так, рівень ЦІК в основній групі був підвищений у середньому в 1,7 рази і складав 3,12 ± 0,09 г/л (норма 1,88±0,12 г/л; p<0,001), в групі зіставлення - в 1,6 рази, досягаючи 3,02±0,12 г/л. Дослідження молекулярного складу ЦІК у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом дозволило виявити, що підвищення рівня ЦІК відбувалося переважно за рахунок найбільш токсигенних фракцій: середньомолекулярної (11S-19S) та дрібномолекулярної (<11S). Так, сумарний вміст цих фракцій в період загострення ХНХ у основній групі хворих складав у середньому 67±1,6% (при нормі 55,8±0,5%; p<0,05), в групі зіставлення - 65,9±0,7%. Визначення абсолютного вмісту суми вказаних фракцій ЦІК дозволило відзначити їх суттєве підвищення: в основній групі у середньому в 2 рази, в групі зіставлення в 1,9 рази (p<0,001).

У зв'язку з підвищенням вмісту дрібно- й середньомолекулярних імунних комплексів, відносний вміст великомолекулярних ЦІК мав тенденцію до зниження питомої ваги в основній групі у середньому в 1,34 рази по відношенню до показника норми (44,5±2,3 %; p<0,01) та в групі зіставлення - в 1,28 рази (p<0,05). В той же час у зв'язку

зі зростанням рівня загальних ЦІК, поряд з підвищенням концентрації дрібно- і середньомолекулярних фракцій, відмічалось зростання абсолютного вмісту фракції великомолекулярних комплексів, хоча й в меншому ступені: в основній групі до 1,02±0,06 г/л, тобто в 1,21 рази (при нормі 0,84±0,04; p<0,05) та в групі зіставлення в 1,25 рази (1,05±0,06 г/л; p<0,05). Таким чином, зміни ЦІК у хворих обох груп носили однотиповий характер (p>0,05).

Після завершення лікування в обох групах хворих визначалися позитивні зміни концентрації та молекулярного складу ЦІК у сироватці крові. Так, кратність зменшення концентрації ЦІК у хворих основної групи складала в середньому 1,9 рази (p<0,001), в групі зіставлення - 1,4 рази (p<0,01). В основній групі концентрація ЦІК в сироватці крові на момент завершення лікування достовірно не відрізнялось від показника референтної норми; в групі зіставлення перевищувала норму в 1,5 рази (p<0,01). Кратність різниці даного показника між хворими основної групи та групи зіставлення складала 1,3 рази (p<0,01).

Аналіз фракційного складу ЦІК свідчив, що у хворих основної групи після завершення лікування відновився фракційний склад ЦІК. В групі зіставлення вивчені показники, не зважаючи на певну позитивну динаміку залишались відмінними від норми та даних основної групи (табл. 3).

Таблиця 3

**Концентрація ЦІК та їх молекулярний склад у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом після завершення лікування (M±m)**

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		P <sub>2</sub>	
		основна (n=110)	зіставлення (n=77)		
ЦІК	г/л	1,88±0,09	2,1±0,12	2,8±0,16**	<0,01
великомолекулярні фракції	%	44,5±2,3	43,81±2,40	33,93±2,20**	<0,01
	г/л	0,84±0,04	0,92±0,04	0,95±0,06	>0,05
середньомолекулярні фракції	%	30,5±2,0	30,48±1,90	36,07±1,82*	<0,05
	г/л	0,57±0,04	0,64±0,05	1,01±0,07***	<0,001
дрібномолекулярні фракції	%	25,0±1,6	25,71±1,64	30,0±1,8*	>0,05
	г/л	0,47±0,03	0,54±0,04	0,84±0,06***	<0,001

Отже, використання кораргину та еспа-ліпону сприяло зменшенню концентрації ЦІК в сироватці крові, так і відновленню їх молекулярного складу у хворих основної групи, в той же час у хворих групи зіставлення після завершення лікування рівень ЦІК зберігався підвищеним з превалюванням найбільш токсигенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій.

#### Висновки

1. У хворих на ХНХ у сполученні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові, відбувалось переважно за рахунок накопичення найбільш токсигенних фракцій, особливо при високому ступеню обсіменіння НР.

2. Позитивний вплив кораргину та еспа-ліпону на рівень ЦІК та їх молекулярний склад виражався у зменшенні як концентрації ЦІК в сироватці крові, так і у відновленні їх молекулярного складу за рахунок зменшення рівня найбільш патогенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій.

3. В той же час у хворих групи зіставлення після завершення лікування рівень ЦІК зберігався підвищеним з превалюванням найбільш токсигенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій.

4. В подальшому планується вивчення концентрації ЦІК у крові хворих з поєднаною патологією в періоді диспансерного спостереження із застосуванням фітопрепаратів.

#### Література

1. Аргинин в медичинській практиці / Ю.М. Степанов, І.Н. Кононов, А.І. Журбина, А.Ю. Филипова // Журнал АМН України. - 2004. - Т. 10, № 2. - С. 339-351.
2. Степанов Ю.М. Гастроентерологічна допомога населенню України: основні показники здоров'я та ресурсне забезпечення у 2011 р. / Ю.М. Степанов, І.Ю. Скирда [Електронний ресурс] // Гастроентерологія. - 2013. - № 1 (47). - Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35996>
3. Лазебник Л.Б. Генез полиморбидности / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Клиническая геронтология. - 2001. - № 1-2. - С. 3-5.
4. Руководство по кардиологии / Под. ред. В.Н. Коваленко. - Киев: Морион, 2008. - 1424 с.
5. Лукьянчук В.Д. Современный взгляд на фармакологию а-липової кислоти (берлітиона) / В.Д. Лукьянчук, О.Д. Немятых // Журнал практичного лікаря. - 2003. - № 3. - С. 61-64.
6. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. - 1986. - № 3. - С. 159 - 161.
7. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко // Врачебное дело. - 1990. - № 6. - С. 116-118.

8. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practic / N. Elshtein // Acta Medico. - 2006. - № 5. - P. 70-73.

9. Elwood D.R. Cholecystitis / D.R. Elwood // Surg Clin North Am. - 2008. - Vol. 88. - P. 1241-1252.

10. Helicobacters and extragastric diseases / R. Pellicano, F. Franceschi, G. Saracco [e.a.] // Helicobacter. - 2009. - Vol. 14, suppl. 1. - P. 58-68.

#### Резюме

**Компанієць К.М.** Динаміка концентрації циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярного складу у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом при лікуванні еспа-ліпоном та кораргіном.

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом мали місце зміни як загального рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), так і їх молекулярного складу, які залежали від наявності та ступеня обсіменіння НР. Включення кораргину та еспа-ліпону до комплексу лікування цих пацієнтів сприяло зменшенню концентрації ЦІК в сироватці крові, так і відновленню їх молекулярного складу.

**Ключові слова:** хронічний некалькульозний холецистит, ішемічна хвороба серця, хелікобактеріоз, циркулюючі імунні комплекси, лікування, кораргін, еспа-ліпон.

#### Резюме

**Компанієць К.Н.** Динаміка концентрації циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярного складу у больових хронічним некалькульозним холециститом в поєднанні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом при лікуванні еспа-ліпоном та кораргіном.

У больових хронічним некалькульозним холециститом в поєднанні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом мали місце зміни як загального рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), так і їх молекулярного складу, які залежали від наявності та ступеня обсіменіння НР. Включення кораргину та еспа-ліпону до комплексу лікування цих пацієнтів сприяло зменшенню концентрації ЦІК в сироватці крові, так і відновленню їх молекулярного складу.

**Ключевые слова:** хронический некалькульозный холецистит, ишемическая болезнь сердца, хеликобактериоз, циркулирующие иммунные комплексы, лечения, кораргин, еспа-липон.

#### Summary

**Kompaniets K.N.** Dynamics of concentration of circulatory immune complexes and their molecular composition at patients with chronic noncalculous cholecystitis, combined with ischemic heart disease and helicobacteriosis at treatment of espa-lipon and korargin.

At patients chronic noncalculous cholecystitis, combined with ischemic heart disease and helicobacteriosis trouble the changes of both general level of circulatory immune complexes (CIC) and their molecular composition took place, that depended on a presence and degree of semination of HP. Including of espa-lipon and korargin in the complex of treatment of these patients assisted decline of concentration of CIC in the serum of blood and renewal of their molecular composition.

**Key words:** chronic noncalculous cholecystitis, ischemic heart disease, helicobacteriosis, circulatory immune complexes, treatments, espa-lipon, korargin.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. І.В. Лоскутова