

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ГЛУТАРГІНУ ТА АРТИХОЛУ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ СЕРЕДНІХ МОЛЕКУЛ У КРОВІ ХВОРІХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ

В.М. Кононов

Луганський державний медичний університет

Вступ

За сучасними клініко-епідеміологічними даними як в Україні, так і в інших країнах світу відмічається неухильне підвищення захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи (ГБС), зокрема на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), який часто сполучається з ожирінням (Ож), що обумовлено наявністю певних патогенетичних зв'язків цих хвороб [6, 11, 16, 17]. Встановлено, що наявність коморбідного Ож у хворих на ХНХ зумовлює появи низки особливостей хронічної патології ГБС, таких як підвищення зустрічаемості серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, резистентність до лікування, що проводиться, збільшення кількості випадків з первинно-хронічним перебігом та частими загострениями запального процесу у жовчному міхурі (ЖМ) [16, 17]. Враховуючи відсутність достатнього ефекту від загальноприйнятих лікувально-реабілітаційних заходів у даного контингенту хворих, доцільне вивчення патогенетичних та клінічних особливостей ХНХ у хворих з Ож, а також удосконалення терапевтично-реабілітаційних заходів з використанням сучасних метаболічно активних препаратів, а також засобів рослинного походження, які мають суттєві переваги в лікуванні хворих з даною патологією [15].

Як було показано у наших попередніх роботах, суттєва роль у механізмах взаємообтяжуючого впливу патологічних процесів при наявності ХНХ та Ож належить біохімічного

синдрому "метаболічної" інтоксикації (СМ) [8], одним з лабораторних критерій якого є суттєве збільшення концентрації "середніх молекул" (СМ) у крові та інших біологічних рідинах організму [3]. При розробці раціональних підходів до лікування хворих на ХНХ, поєднаний з Ож, нашу увагу привернула можливість використання в комплексі терапевтичних засобів комбінації метаболічно активного препарату глутаргіну та фітозасобу з артишоку колючого артихолу [1, 2].

Глутаргін за хімічною структурою складається з двох амінокислот (L-глутаміну-L-аргінін), кожна з яких володіє чітко вираженою гепатопротекторною активністю; крім того, препарат виявляє антиоксидантний, детоксикуючий та мембрanoстабілізуючий ефекти [2]. Встановлено також, що глутаргін покращує процеси репаративної регенерації, сприяє зниженню концентрацію "середніх молекул" у крові та зменшує рівень синдрому "метаболічної" інтоксикації, стимулює енергетичний метаболізм [2]. За останні роки було також встановлено, що глутаргін позитивно впливає на обмін оксиду азоту в організмі, що забезпечує його імуномодулюючий ефект [2].

Артихол випускається ВАТ "Київський вітамінний завод", затверджений Наказом МОЗ України №758 від 16.11.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA / 5383/01/01) [1]. Артихол володіє жовчогіною (холеретичною і холекінетичною), гепатопротекторною, антиоксидантною, мембрanoстабілізуючою і детоксикуючою діями [1].

В наших попередніх роботах вже була встановлена ефективність комбінації глутаргіну та артихолу при сполучені патології у вигляді ХНХ та Ож, а також її позитивний вплив на показники ліпопероксидазії та ферментну ланку системи антиоксидантного захисту [7, 9]. Однак залишаються не вивченими інші можливі саногенетичні ефекти комбінації глутаргіну та артихолу при даній патології, зокрема її вплив на рівень СМ у сироватці крові хворих на ХНХ, поєднаний з Ож.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалася відповідно до основного плану

науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з ожирінням; лікування та медична реабілітація" (№ держреєстрації 0109U005265).

Метою роботи було вивчення впливу глутаргіну та артіхолу на концентрацію СМ у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням.

Матеріали та методи обстеження

Під наглядом знаходилося 59 чоловіків (65,6%) та 31 (34,4%) жінка у віці від 25 до 58 років, в яких було діагностовано ХНХ та Ож. Діагноз ХНХ було встановлено у відповідності до Наказу МОЗ України № 271 (2005 р.), а також стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення [13] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Діагноз Ож ставився за даними анамнезу та результатами антропометричного дослідження, що включало визначення індексу маси тіла (ІМТ) [15]. Серед обстежених нами хворих основної групи було 26 осіб (55,3%) з Ож II а ступеня, 17 пацієнтів (36,2%) з Ож II в ступеня та 4 хворих (8,5%) з Ож III ступеня. Група зіставлення включала 23 особи (53,5%) з Ож II а ступеня, 16 пацієнтів (37,2%) з Ож II в ступеня та 4 хворих (9,3%) з Ож III ступеня.

Для виключення вірусного ураження печінки було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ хворі були вилучені з подальшого обстеження. До подальшого дослідження не заликали хворих, в яких за даними анамнезу відмічалося зловживання алкогольними напоями, навіть якщо вони не знаходилися офіційно на обліку у лікаря-нарколога, а також пацієнтів з досвідом застосування наркотичних речовин у будь-якому вигляді.

Хворі, що були під наглядом, були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання, з яких основна (47 осіб) поряд із загальноприйнятим лікуванням стосовно стандартизованих протоколів [13] отримувала додатково глутаргін по 0,5 г 3 рази на день усередину протягом 20-25 діб поспіль та артіхол по 0,2 г 3-4 рази на добу, безпосередньо після вживання їжі протягом 20-30 діб поспіль. Група зіставлення (43 осіб) одержувала лише загальноприйняті лікування, тобто спазмолітики, жовчогінні засоби, при необхідності - антибактеріальні препарати.

Лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки визначалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [14], які включали визначення у крові рівня загального білірубіну і його фракцій, активності сироваткових амінотрансфераз - аланінаміnotрасферази (АлАТ) і аспартатаміnotрасферази (АсАТ); активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) і гамаглутамілтраспептидази (ГГТП); тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали рівень СМ у сироватці крові за методом [12].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ методом дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professionalxp, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof та Statistica, враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [10].

Отримані результати та їхнє обговорення

На момент початку лікування чергового загострення хронічної біліарної патології запального генезу в клінічному плані ХНХ, поєднаний з Ож, мав типовий клінічний перебіг та характеризувався наявністю синдрому "правого підребір'я", який проявлявся тяжкістю або болем в правому підребір'ї, що мав

тупий, нюочий характер, в низці випадків ірадіював в праве плече, лопатку, посилювався після прийому жирної, смаженої їжі, в низці випадків - після трясучої їзди, диспептичним синдромом, проявами якого були гіркота або металевий присмак у роті, нудота тощо, а також симптоматикою астенічного або астено-невротичного реєстру. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубіна в межах 5,6-9,9 мкмоль/л; активність АлАТ збільшена в межах 0,9-1,8 ммоль/г·л, АсАТ - підвищена до 0,6 до 1,45 ммоль/г·л, показник тимоловової проби - до 6,5 од. Отримані дані свідчать про наявність на тлі загострення ХНХ помірно вираженого реактивного неспецифічного гепатиту, особливо при тяжкому перебізі загострення холециститу.

Проведення спеціального біохімічного дослідження до початку лікування хворих на ХНХ, сполучений зі Ож, дозволило встановити, що у всіх пацієнтів рівень СМ в сироватці крові був істотно підвищений. Так, у осіб, що складали основну групу, концентрація СМ до початку проведення лікування становила в середньому $(2,79 \pm 0,06)$ г/л, що було вище відповідної норми в 5,3 рази ($0,52 \pm 0,03$; $P < 0,001$). Рівень СМ у крові хворих з наявністю ХНХ на тлі Ож, у групи зіставлення в цей період обстеження дорівнював $(2,68 \pm 0,08)$ г/л, що перевищувало значення норми в середньому в 5,2 рази ($P < 0,001$).

Повторне дослідження концентрації СМ у сироватці крові було здійснено після завершення основного курсу лікування - перед випискою хворих зі спеціалізованого гастроenterологічного відділення. При цьому було встановлено, що в основній групі хворих на ХНХ, сполучений з Ож, яка в комплексі лікування додатково отримувала комбінацію глутаргіну та артіхолу, відмічалася чітко виражена позитивна динаміка показників метаболічного гомеостазу, що у клінічному плані проявлялося прискоренням зникнення клінічної симптоматики загострення хронічної патології ЖМ. У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняту терапію, за цей період відмічена суттєво менша позитивна динаміка вивчених

показників, що в клінічному плані відображалося у наявності скарг на стан здоров'я переважно астенічного та почасти астено-невротичного реєстру, при цьому в низці випадків у реконвалесцентів зберігалися також ознаки ураження ГБС у англіаді гіркоти у роті, дискомфорту у правому підребері тощо.

При проведенні біохімічного дослідження на момент завершення лікування було встановлено, що в основній групі хворих на НАСГ, сполучений з Ож, рівень СМ у сироватці крові істотно знижувався, досягаючи при цьому верхньої межі норми. Дійсно, у більшості хворих основної групи, які в комплексі лікування отримували комбінацію метаболічно активного препарату глутаргіну та гепатозахисного фітозасобу артіхолу в ході лікування відмічена практично повна нормалізація рівня СМ у сироватці крові (середній показник склав в цей період обстеження $(0,53 \pm 0,06)$ г/л), що свідчить про практично повну ліквідацію СМ. У пацієнтів групи зіставлення (які в комплексі лікування отримували лише загальноприйняті препарати), незважаючи на деяку позитивну динаміку, концентрація СМ залишалася у середньому в 1,84 рази більше норми ($P < 0,01$), складаючи $(0,96 \pm 0,07)$ г/л та водночас в 1,81 рази вище, ніж у осіб основної групи ($P < 0,01$). Таким чином, в періоді реконвалесценції, після виписки хворих на ХНХ, в яких в якості фонової патології діагностовано наявність Ож, групи зіставлення відмічається збереження клініко-лабораторних ознак СМ, що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятого лікування у патогенетичному відношенні.

Отже, отримані дані свідчать про ефективність комбінації глутаргіну та артіхолу в лікуванні хворих на ХНХ, сполучений з Ож, та його позитивний вплив на концентрацію СМ у сироватці крові, що надає можливість вважати використання цього препарату додатково до загальноприйнятої терапії патогенетично обґрунтованим та клінічно ефективним.

Висновки

- При наявності чергового загострення ХНХ у хворих з наявністю фонового Ож відмічена типова клінічна симптоматика, яка характеризувалася синдромом "правого підребер'я",

диспептичним синдромом, а також проявами астенічного або астено-невротичного характеру. При біохімічному обстеженні в більшості випадків встановлено підвищення вмісту фракції прямого білірубіна у сироватці крові, помірне збільшення активності сироваткових амінотрасфераз - АлАТ та АсАТ, підвищення показника тимолової проби.

2. На момент вступу до стаціонару у всіх хворих, що були під наглядом, мали місце лабораторні ознаки наявності СМІ, що документувалося підвищением концентрації СМ у таких пацієнтів. У обстежених пацієнтів, що склали основну групу, концентрація СМ до початку лікування перевищувала норму в 5,3 рази, у хворих групи зіставлення - у середньому в 5,1 рази. Таким чином, у всіх обстежених хворих мали місце лабораторні ознаки СМІ.

3. Включення комбінації сучасного метаболічно активного препарату глутаргіну та фітопрепарату з артишоку колючого - артіхолу до комплексу лікування пацієнтів із ХНХ, сполученим з Ож, сприяє нормалізації концентрації СМ у сироватці крові, що свідчить про ліквідацію в них СМІ. У хворих, які отримували лише загальноприйняту терапію, рівень СМ на момент завершення лікування складав $0,96 \pm 0,07$ г/л, що в 1,84 рази перевищувало значення норми, що свідчить про збереження в них СМІ. В клінічному плані у таких хворих мали місце астенічні прояви та, в низці випадків, ознак уражень ГБС.

4. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення глутаргіну та артіхолу до програми лікувальних заходів у хворих з ХНХ, сполучений з Ож.

5. Перспективою подальших досліджень є дослідження впливу комбінації глутаргіну та артіхолу на імунологічні показники, зокрема на показники макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих із загостреним хронічним запальним патологією жовчного міхура на тлі Ож.

Література

1. Артіхол: інструкція для мед. застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 Наказом МОЗ України № 758.

2. Бабак О.Я. Глутаргин - фармакологическое действие и клиническое применение / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко. - Харьков; Луганск: Элтон, 2005. - 456 с.

3. Бобронікова Л.Р. Патогенетичні механізми хронічного безкам'яного холециститу / Л.Р. Бобронікова, В.М. Хворостинка, І.А. Ільченко // Сучасна гастроenterологія. - 2002. - №2 (8). - С. 88 - 89.

4. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1997. - №1. - С. 11-16.

5. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 2006. - №1 (35). - С. 3-13.

6. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. - М.: Атмосфера, 2006. - 416 с.

7. Кононов В.М. Вплив комбінації глутаргіну та артіхолу на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням / В.М. Кононов // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 4. - С. 61-64.

8. Кононов В.М. Патогенетичне значення синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням / В.М. Кононов // Український морфологічний альманах. - 2010. - Том 8, № 1. - С. 42-44.

9. Кононов В.М. Вплив комбінації глутаргіну та артіхолу на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням / В.М. Кононов // Український медичний альманах. - 2010. - Том 13, № 3. - С. 72-74.

10. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

11. Ожирение - хроническая неинфекционная эпидемия / Н.Е. Вознюк, В.Б. Иванов, А.В. Лосев, С.А. Прилепа // Вестник новых медицинских технологий. - 2006. - Т. XIII, № 2. - С. 94-96.

12. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 13-18.

13. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інш.]. - Київ, 1999. - 56 с.

14. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекоменд. / под ред. Л.Л.Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

15. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - № 4. - С. 4-12.

16. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. - 2004. - V. 28, № 3. - P. 121 - 123.

17. Stuncard A.J. Satellite Symposium to the 6th European Congress on Obesity, abstract book / A.J. Stuncard. - London, 2009. - 324 p.

Резюме

Кононов В.Н. Влияние комбинации глутаргина и артихола на концентрацию средних молекул в крови больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с ожирением.

Было изучено влияние комбинации глутаргина и артихола на концентрацию "средних молекул" (СМ) в сыворотке крови больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), сочетанным с ожирением (Ож.). Установлено, что применение комбинации глутаргина и артихола способствует нормализации концентрации СМ, что свидетельствует о ликвидации клиническо-биохимического синдрома "метаболической" интоксикации. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным включение комбинации глутаргина и артихола в терапевтический комплекс при лечении больных ХНХ, сочетанным с Ож.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, ожирение, средние молекулы, глутаргин, артихол, лечение.

Резюме

Кононов В.М. Вплив комбінації глутаргіну та артіхолу на концентрацію середніх молекул у сироватці крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням.

Було вивчено вплив комбінації глутаргіну та артіхолу на концентрацію "середніх молекул" (СМ) в сироватці крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), поєднаний з ожирінням (Ож.). Встановлено, що застосування комбінації глутаргіну та артіхолу сприяє нормалізації концентрації СМ, що свідчить про ліквідацію клініко-біохімічного синдрому "метаболічної" інтоксикації. Виходячи з отриманих даних, можна вважати за доцільне включення комбінації глутаргіну та артіхолу в терапевтичний комплекс при лікуванні хворих ХНХ, поєднаний з Ож.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, середні молекули, глутаргін, артіхол, лікування.

Summary

Kononov V.M. Influence of glutargin and artihol combination on concentration of "average molecules" in the blood of the patients with chronic uncalculosis cholecystitis combined with obesity.

Influence of glutargin and artihol combination on concentration of "average molecules" (AV) in the blood of the patients with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC), combined with obesity (Ob) was studied. It is set that glutargin and artihol combination using is instrumental in achievement of normalization of AV concentration that dated liquidations clinical-biochemical "metabolic" intoxication syndrome. Based of this data it is possible to deem immunomax plugging in the complex of treatment the patients with CUC, combined with Ob.

Key words: chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, glutargin, artihol, average molecules, treatment.