

**ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ГЛУТАРГІНУ ТА АРТІХОЛУ
НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ
ХОЛЕЦИСТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ОЖИРІННЯМ**

В.М. Кононов

Луганський державний медичний університет

Вступ

Згідно даних медичної статистики, у кранах СНД та зокрема в Україні суттєво підвищилася захворюваність на хронічну патологію печінки та жовчовивідних шляхів, у тому числі на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [5, 6]. Клінічний досвід показує, що хронічні хвороби гепатобіліарної системи (ГБС) вельми часто поєднуються з порушеннями обміну речовин, зокрема ожирінням (Ож). За сучасними уявленнями, наявність коморбідного Ож у хворих на ХНХ зумовлює появи низки особливостей хронічної патології ГБС, таких як підвищення кількості випадків з первинно-хронічним перебігом та частими загостреннями запального процесу у жовчному міхурі (ЖМ), "омолодження" контингенту хворих, часта зустрічаємість алергії, в тому числі медикаментозної, резистентність до лікування, що проводиться [6, 11, 14, 15]. Відомо, що у патогенезі як ХНХ, так і Ож, суттєва роль належить імунним порушенням [3, 10, 16, 19, 20]. Як було встановлено у наших попередніх роботах, у осіб з даною коморбідною патологією має місце пригнічення клітинної ланки імунітету, при цьому застосування лише загальноприйнятої терапії не забезпечує нормалізації вивчених показників імунологічного гомеостазу [7]. При аналізі перспектив оптимізації лікування хворих на ХНХ, сполучений з Ож, нашу увагу привернула можливість застосування комбінації глутаргіну [1] та фітопрепарату з артишоку колючого - артихолу [1] з метою нормалізації показників імунологічного гомеостазу. Раніше вказана комбінація препаратів в лікуванні хворих на ХНХ, сполучений з Ож, не застосовувалася.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

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 артихолу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням.

Матеріали та методи обстеження

Було обстежено 72 пацієнта з наявністю загострення ХНХ, поєданого з Ож. Серед них було 28 чоловіків (38,9%) та 44 жінки (61,1%). Вік обстежених складав від 25 до 58 років. Хворі, що були під наглядом, були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання, з яких основна (35 осіб) поряд із загальноприйнятим лікуванням стосовно стандартизованих протоколів [12] отримувала додатково глутаргін по 0,5 г 3 рази на день усередину протягом 20-25 діб поспіль та артихол по 0,2 г 3-4 рази на добу, безпосередньо після вживання їжі протягом 20-30 діб поспіль. Група зіставлення (37 осіб) одержувала лише загальноприйняте лікування, тобто спазмолітики, жовчогінні засоби, при необхідності - антибактеріальні препарати.

Глутаргін - це вітчизняний препарат, який має дуже широкий спектр фармакологічної дії, зокрема проявляє гепатозахисну, антиоксидантну, детоксикуючу, імуномодулюючу, мембраностабілізуючу активність, а також покращує стан жовчовивідних шляхів, оскільки володіє протизапальним і помірним жовчогінним ефектами [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].

Екологічна і клінічна імунологія та імуореабілітація

Артіхол 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]. Артіхол володіє жовчогінною (холеретичною і холекінетичною), гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою і детоксикуючою діям [1].

Діагноз ХНХ було встановлено у відповідності до Наказу МОЗ України № 271 (2005 р.), а також стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення 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) [14]. Серед обстежених нами хворих основної групи було 19 осіб (54,3%) з Ож II а ступеня, 13 пацієнтів (37,4%) з Ож II б ступеня та 3 хворих (8,6%) з Ож III ступеня. Група зіставлення включала 20 осіб (54,1%) з Ож II а ступеня, 14 пацієнтів (37,8%) з Ож II б ступеня та 3 хворих (8,1%) з Ож III ступеня.

Усім хворим було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою імуноферментного аналізу, при наявності позитивного результату на наявність маркерів вірусних гепатитів ці хворі були виключені з дослідження.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними.

Для реалізації мети дослідження визначали імунологічне обстеження хворих за допомогою уніфікованих методів. З імунологічних показників вивчали загальну кількість Т (CD3+), В (CD22+)-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті з моноклональними антитілами (МКАТ) [13]. У роботі використовувалися комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+ НВЦ "МедБіоСпектр" (РФ - Москва). Функціональну активність Т-клітин оцінювали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з використанням мікрометоду [8]. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional[®], Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof та Statistica [9].

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, ниючий 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 астеничного або астено-невротичного регістру. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубину в межах 5,6-9,9 мкмоль/л; активність АлАТ збільшена в межах 0,9-1,8 ммоль/г, АсАТ - підвищена до 0,6 до 1,45 ммоль/г, показник тимолової 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.

У результаті проведення імунологічних досліджень було встановлено, що у всіх хворих на ХНХ, сполучений із Ож - основної

групи та групи зіставлення, мають місце чітко виражені зсуви показників клітинної ланки імунітету, які залежать від тяжкості клінічного перебігу хвороби. Вони характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+) та дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, що проявляється зниженням імунорегуляторного індексу (коефіцієнту CD4/CD8) та суттєвим зменшенням показника РБТЛ з ФГА. Рівень Т-супресорів/кілерів (CD8+) знижувався суттєво у меншому ступені, ніж кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+), а вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження (табл. 1).

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХНХ, сполучений із Ож, до лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Хворі на ХНХ, сполучений з Ож		P
		основна (n=35)	зіставлення (n=37)	
CD3+	%	69,6±1,6	53,3±1,6**	>0,05
	Г/л	1,3±0,03	0,88±0,03**	>0,05
CD4+	%	45,5±1,2	33,2±1,3**	>0,05
	Г/л	0,86±0,02	0,55±0,02***	>0,05
CD8+	%	22,5±0,8	21,4±0,9	>0,05
	Г/л	0,42±0,01	0,35±0,01*	>0,05
CD4/CD8		2,02±0,03	1,55±0,03***	>0,05
CD22+	%	21,6±0,9	21,1±0,8	>0,05
	Г/л	0,41±0,02	0,35±0,01	>0,05
РБТЛ	%	65,5±2,2	48,0±2,1***	>0,05

Примітка: в табл. 1-2 вірогідність розбіжностей відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення лікування обстежених пацієнтів було встановлено, що в основній групі хворих на ХНХ, сполучений з Ож, в більшості випадків відмічалася нормалізація вивчених імунологічних показників, в той час як у пацієнтів групи зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, повної нормалізації показників клітинної ланки імунітету все ж таки не відзначалося (табл. 2).

В клінічному плані застосування у комплексі терапії хворих на ХНХ, сполучений з Ож, комбінації глутаргіну та артіхолу сприяло більш швидкій ліквідації симптомів загострення ХНХ, а

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

саме зникненню больового та диспептичного синдромів, зменшенню проявів астеничного або астено-невротичного характеру.

Таблиця 2

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, після завершення лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Хворі на ХНХ, сполучений з Ож		P
		основна (n=35)	зіставлення (n=37)	
CD3+	%	69,6±1,6	68,5±1,9	>0,1
	Г/л	1,3±0,03	1,25±0,02	>0,1
CD4+	%	45,5±1,2	45,0±1,4	>0,1
	Г/л	0,86±0,02	0,82±0,02	>0,1
CD8+	%	22,5±0,8	22,1±0,6	>0,1
	Г/л	0,42±0,01	0,40±0,02	>0,1
CD4/CD8		2,02±0,03	2,05±0,01	>0,1
CD22+	%	21,6±0,9	21,2±0,4	>0,1
	Г/л	0,41±0,02	0,39±0,02	>0,1
РБТЛ	%	65,5±2,2	63,7±2,3	>0,1

Відмічена також позитивна динаміка біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки: зниження вмісту фракції прямого (зв'язаного) білірубину у сироватці крові, нормалізації активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), зниженню до норми показника тимолової проби. Отже, отримані дані свідчать, що використання комбінації глутаргіну та артіхолу забезпечує позитивну динаміку клініко-біохімічних показників у хворих на ХНХ, сполучений з Ож при наявності загострення хронічного запального процесу у ЖМ.

Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про позитивний вплив глутаргіну та артіхолу, та, виходячи з цього, надають можливість вважати включення цієї комбінації препаратів до комплексу лікувальних заходів при ХНХ, сполученому з Ож, патогенетично обгрунтованим, доцільним і клінічно перспективним.

Висновки

1. При черговому загостренні ХНХ у хворих з наявністю фонового Ож, відмічена типова клінічна симптоматика, яка характеризувалася синдромом "правого підребір'я", диспептичним синдромом, а також проявами астеничного або астено-невротичного характеру. При біохімічному обстеженні в більшості випадків встановлено підвищення вмісту фракції прямого білірубину у сироватці

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

крові, помірне збільшення активності сироваткових амінотрасфераз - АлАТ та АсАТ, підвищення показника тимолові проби.

2. У хворих на ХНХ, сполучений із Ож, до початку лікування мали місце суттєві зсуви з боку клітинних показників імунітету, як кількісного, так і функціонального характеру, які характеризуються Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Виходячи з отриманих даних можна вважати, що до початку проведення лікування, в періоді загострення ХНХ у хворих на хронічну патологію ЖМ на тлі Ож, має місце вторинна імунологічна недостатність, переважно зі зниженням активності клітинної ланки імунітету.

3. Включення комбінації сучасного метаболічно активного препарату глутаргіну та фітопрепарату з артишоку колючого - артихолу до комплексу лікування пацієнтів із ХНХ, сполученим з Ож, сприяє позитивній динаміці показників клітинної ланки імунітету цих хворих, в тому числі забезпечує ліквідацію Т-лімфопенії, підвищення вмісту клітин з фенотипом CD4+, а також імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та відновленню функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА.

4. В клінічному плані застосування глутаргіну та артихолу сприяло покращенню як суб'єктивної, так і об'єктивної симптоматики серед обстежених хворих на ХНХ, сполучений з Ож, що в цілому характеризувалося ліквідацією або зменшенням вираженості астеничних та астено-невротичних симптомів, а також ознак загострення хронічного запального процесу у ГБС.

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

6. У подальшому доцільно продовжити дослідження стосовно впливу комбінації глутаргіну та артихолу на інші імунологічні показники, зокрема на показники макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих із загостренням хронічної запальної патології жовчного міхура на тлі Ож.

Література

1. *Артихол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 р. 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: изд-во Элтон, 2005. - 456 с.*
3. *Боброннікова Л.Р. Патогенетичні механізми хронічного безкам'яного холецистити / Л.Р. Боброннікова, В.М. Хворостинка, І.А. Ільченко // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - №2 (8). - С. 88 - 89.*
4. *Гнатюк М.С. Локальні імунні реакції в жовчному міхурі при хронічних холециститах / М.С. Гнатюк, Н.В. Шамрай // Вісник проблем біології і медицини. - 2003. - Вип. 4. - С. 72-73.*
5. *Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 2. - С. 53 - 85.*
6. *Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. - М.: Атмосфера, 2006. - 416 с.*
7. *Кононов В.М. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням / В.М. Кононов // Перспективи медицини та біології. - 2009. - № 3. - С. 45-49.*
8. *Киселева Е.П. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С. 76 - 78.*
9. *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.*
10. *Некоторые иммунологические показатели у больных острым и хроническим калькулезным холециститом / А.О. Реджепова, Л.Ш. Пашиков, К.П. Ризаев, С.А. Плескановская // Аллергология и иммунология. - 2007. - Т. 8, № 1. - С. 356-356.*

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. 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.

13. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71-72.

14. 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.

15. Acalculous cholecystitis and immunological disorders / D. Ergas, A. Abdul-Hai, Z.M. Sthoeger [et al.] // Am. J. Med. Sci. - 2008. - Vol. 4, № 2. - P. 356 - 357.

16. Boirivant M. Obesity and immunoregulation / M. Boirivant, A. Amendola, A. Butera // Immunol. - 2008. - Vol. 8. - P. 47-49.

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

18. Stuncard AJ. Satellite Symposium to the 6th European Congress on Obesity, abstract book. - London, 2009. - 324 p.

19. Wilborn C. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions / C. Wilborn, J. Beckham, B. Campbell // J. Int. Soc. Sports. Nutr. - 2005. - Vol. 2 (2). - P. 4-31.

20. World Health Organization Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Information sheet on obesity and overweight, 2 p. (<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>; http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfjs_obesity.pdf).

Резюме

Конюнов В.Н. Влияние комбинации глутаргина и артихола на показатели клеточного звена иммунитета у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с ожирением.

У больных с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), сочетанным с ожирением (Ож), до лечения выявлены сдвиги со стороны клеточного звена иммунитета, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества CD4+лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и функциональной активности Т-лимфоцитов по данным реакции бласттрансформации. Включение глутаргина и артихола в комплекс лечения больных ХНХ на фоне Ож способствует ускорению нормализации клинических показателей, а в патогенетическом плане - положительной динамике изученных показателей клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, ожирение, клеточный иммунитет, глутаргин, артихол, лечение.

Резюме

Конюнов В.М. Вплив комбінації глутаргіну та артихолу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькулезний холецистит, сполучений з ожирінням.

У хворих на хронічний некалькулезний холецистит (ХНХ), сполучений з ожирінням (Ож), виявлені з боку клітинної ланки імунітету, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості CD4+лімфоцитів, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та пригніченням функціональної активності Т-лімфоцитів за даними реакції бласттрансформації. Включення комбінації глутаргіну та артихолу до комплексу лікування хворих на ХНХ на тлі Ож, сприяє прискоренню нормалізації клінічних показників, а в патогенетичному плані - позитивній динаміці вивчених показників клітинної ланки імунітету.

Ключові слова: хронічний некалькулезний холецистит, ожиріння, клітинний імунітет, глутаргін, артихол, лікування.

Summary

Kononov V.M. Influence of glutargin and artihol combination on the cellular immunity at the patients with chronic uncalculosis cholecystitis combined with obesity.

At the patients with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC), combined with obesity (Ob) discovered of changes cellular immunity, which characterized by T-lymphopenia, increasing of level CD4+lymphocytes, immunoregular index CD4/CD8 and functional activity of T-lymphocytes by reaction blasttransformation. Including of glutargin and artihol to the complex treatment of the patients with CUC, combined with Ob, promotes acceleration of normalisation clinical picture, and in the pathogenetic plan positive dynamics of cellular immunity indicators.

Key words: chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, glutargin, artihol, cellular immunity, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова