

УДК 6616-08-031.81:616.379-008.64 - 616.366-002

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТИХОЛОМ И САДИФИТОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Тищенко Е.Б.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет, Луганск

В статье проанализировано влияние комбинированного лечения артихолом и садифитом на показатели перекисиндуцированной хемилюминесценции сыворотки крови у пациентов хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что эта комбинация препаратов достоверно влияет на показатели хемилюминограммы, в большей степени на интенсивность индуцированной и спонтанной хемилюминесценции сыворотки крови. Сделано заключение, что артихол и садифит позитивно влияют на показатели перекисного окисления липидов и систему антиоксидантной защиты сыворотки крови у обследованных пациентов, и могут быть рекомендованы для применения в клинической практике.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, сахарный диабет, хемилюминесценция.

Введение. Значительное распространение хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) среди лиц работоспособного возраста, существенные расходы на лечение и реабилитацию являются серьезной проблемой современной медицины [4, 8, 12]. Нарушение углеводного обмена, в частности сахарный диабет 2 типа (СД), становится эпидемическим заболеванием в Украине, которое приводит, кроме значительного распространения хронических осложнений СД, еще и к существенным метаболическим сдвигам в процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в сыворотке крови, к нарушениям клеточных и гуморальных факторов иммунитета [1, 5, 7, 11, 13]. Значительная распространенность патологии желчного пузыря у пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями, в частности при СД [14], обуславливает необходимость углубленного изучения свободнорадикальных процессов в сыворотке крови у этих пациентов, в частности, современным лабораторным методом - перекисиндуцированной хемилюминесценцией (ХЛ) [2, 10].

Связь работ с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с основным планом НИР ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и является фрагментом темы НИР «Клинико-патогенетические особенности течения и лечения заболеваний внутренних органов, сочетанных с эндокринной патологией» (номер госрегистрации 0110U006962) и «Усовершенствование методов лечения и профилактики обострений хронического некалькулезного холецистита у пациентов сахарным диабетом 2 типа» (номер госрегистрации 0110U006961).

Целью работы стала оценка влияния комбинированного лечения артихолом и садифитом на интенсивность перекисиндуцированной хемилюминесценции сыворотки крови у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с сахарным диабетом 2 типа.

Задание исследования

1. Определение динамики изменений интенсивности свечения сыворотки крови - спонтанной хемилюминесценции (СХЛ) и перекисиндуцированной хемилюминесценции (ИХЛ) у пациентов с ХНХ, сочетанным с СД 2 типа, до и после проведения комбинированного лечения артихолом и садифитом.

2. Проведение межгруппового статистического

анализа Mann - Whitney показателей ХЛ между основной и группой сопоставления после проведенного лечения.

3. Проведение дискриминантного анализа показателей ХЛ сыворотки крови у пациентов с ХНХ, сочетанным с СД 2 типа, основной группы до и после проведения комбинированного лечения артихолом и садифитом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 89 пациентов ХНХ с коморбидным СД 2 типа (из них 59 женщин и 30 мужчин в возрасте от 39 лет до 64 лет). До начала исследования эта группа была разделена по случайному принципу (генератор случайных значений) на основную и группу сопоставления. Для оценки эффективности сочетанного применения артихола и садифита у пациентов с ХНХ с СД 2 типа нами были проанализированы хемилюминесцентные показатели сыворотки крови до и после лечения в основной (46 чел.) и группе сопоставления (43 чел.).

Диагноз ХНХ был установлен на основании комплексного клиничко-лабораторного, биохимического и ультразвукового исследования в соответствии с медицинскими стандартами предоставления медицинской помощи и стандартов обследования пациентов ХНХ, утвержденных Институтом гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепропетровск).

Диагноз СД 2 типа устанавливался в соответствии с классификацией нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) путем определения уровня гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина, глюкозурии, микро- и макроальбуминурии, уровня сывороточного С-пептида, иммунореактивного инсулина. У пациентов были верифицированы хронические осложнения СД, в частности диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатии, микро- и макроангиопатии. Кроме общепринятого клиничко-лабораторного обследования пациентам с ХНХ проводилось определение интенсивности ХЛ сыворотки крови за Е.П.Сидорик (1989) [10] на хемилюминометре «Emilite-1105» совместного производства Германия-Россия, который был связан интерфейсом с компьютером IBM 486 DX - 2-80 для регистрации показателей прибора в реальном масштабе времени. Результаты хемилюминесцентного анализа статистически обрабатывались с помощью электронных таблиц EXCEL 2010 и программы STATISTICA 8.0 (Statsoft, USA) в операционной системе Windows 7 [3]. В каждой из обследованных групп нами опре-

Таблица - Хемилюминесцентные показатели сыворотки пациентов с ХНХ с СД 2 типа основной группы и группы сопоставление до и после лечения

Лабораторные показатели	Группы пациентов	Практически здоровые доноры (n=34)	Основная группа пациентов ХНХ с сопутствующим СД 2 типа до лечения (n=46)	Группа сопоставления пациентов ХНХ с сопутствующим СД 2 типа (n=43) до лечения	Основная группа пациентов ХНХ с сопутствующим СД 2 типа после лечения (n=46)	Группа сопоставления пациентов ХНХ с сопутствующим СД 2 типа после лечения (n=43)	Результаты теста Mann - Whitney между показателями основной и группы сопоставления после лечения
СХЛ, Ед.*10 ⁻²		2±0,1 1,6-2,8	7,3±0,4 5,5-8,5	7,2±0,4 5,8-8,6	2,7±0,1* 2,4--3,1	6,1±0,5# 4,5-8,7	<0,001
ИХЛ, Ед.		3,5±0,2 2,9-4,1	9,9±0,5 7,1-11,3	9,3±0,7 7,1-11,9	3,8±0,1* 3,4--4,2	7,8±0,6 6,7-11,8	<0,001
Площадь ХЛГ, Ед.		56,4±4,1 43,4-68,9	197±14,2 129,1-264,5	182,9±17,0 96,7-243,6	70,5±4,5* 57,7-92,6	159,7±9,6# 130,5-223	<0,001

* - при достоверности $P < 0,001$ по Wilcoxon к лабораторным показателям основной группы до лечения

- при достоверности $P < 0,001$ по Wilcoxon к лабораторным показателям группы сопоставления до лечения

делялась нормальность распределения вариантов по критериям Kolmogorov - Smirnov, Lillieforstest и Shapiro - Wilk's W test. В случае несоответствия критериям нормальности в каждой группе нами вычислялись значение медианы (Me), ее погрешности (mMe), минимальное (Min), максимальное значение (Max), нижний (25%) и верхний (75%) квартиль (Q25 - Q75). Для оценки достоверности межгрупповых различий нами использовались тесты Kruskal - Wallis, Mann - Whitney (MW) и Wilcoxon (W).

Результаты и обсуждение. До начала лечения нами были сравнены с помощью метода MW показатели сыворотки крови обеих групп - основной и сопоставления. Установлено, что уровень СХЛ, ИХЛ и площадь хемилюминограммы (ХЛГ) не имели достоверных различий ($p > 0,722$; $p > 0,740$; $p > 0,366$, соответственно, по MW до начала лечения).

Обострение ХНХ у пациентов с СД 2 типа обеих групп сопровождалось ростом интенсивности процессов ПОЛ в сыворотке крови, что документировалось увеличением интенсивности СХЛ в основной группе и группе сопоставления (в 3,7 и 3,6 раза, соответственно; $p < 0,001$ по MW) по отношению к показателям практически здоровых доноров.

Значимым был рост в сыворотке крови прооксидантных веществ до начала лечения в обеих группах. Так, уровень перекисиндуцированной ХЛ составил $9,9 \pm 0,5$ Ед. (Q25-75=7,1-11,3 Ед.) в основной и $9,3 \pm 0,7$ Ед. (Q25-75=7,1-11,9 Ед.) в группе сопоставления. Эти показатели превышали нормальные - $3,5 \pm 0,2$ Ед. (Q25-75=2,9-4,1 Ед.) в 2,8 и 2,7 раза, соответственно ($p < 0,001$ по MW).

Анализируя соотношение активности ПОЛ и буферной антиоксидантной емкости сыворотки крови при определении площади ХЛГ, нами установлено, что при обострении ХНХ у пациентов с СД 2 типа происходит достоверное - в 3,5 раза в основной, и 3,2 раза - в группе сопоставления, увеличение перекисиндуцированной ХЛГ ($p < 0,001$ по MW). Это свидетельствует о значительном сдвиге баланса в сторону активации процессов ПОЛ и значительного снижения буферной антиоксидантной емкости сыворотки крови у пациентов с ХНХ и коморбидным СД 2 типа до начала лечения.

В дальнейшем нами была проанализированная динамика ХЛ показателей сыворотки крови в основной группе. Установлено, что сочетанное применение садифита и артихола приводит к снижению уровня

СХЛ до $2,7 \pm 0,1 * 10^{-2}$ Ед.; (Q25-75=2,4-3,1*10⁻² Ед.; $p < 0,001$ по Wilcoxon), уменьшение интенсивности ИХЛ до $3,8 \pm 0,1 * 10^{-2}$ Ед (Q25-75=3,4-4,2 Ед.; $p < 0,001$ по Wilcoxon) и уменьшений перекисиндуцированной ХЛГ до $70,5 \pm 4,5$ Ед. (Q25-75=57,7-92,6 Ед.) (рис.1).

Анализируя динамику хемилюминесцентных показателей группы сопоставления, установлено, что имело место умеренное уменьшение уровня лишь СХЛ до $6,1 \pm 0,5 * 10^{-2}$ Ед. (Q25-75=4,5-8,7 Ед.; $p < 0,032$ по Wilcoxon), интенсивности ИХЛ и площадь ХЛГ не имели достоверных различий от ХЛ показателей до лечения ($p > 0,237$ и $p > 0,621$ по Wilcoxon).

Далее нами были сравнены ХЛ показатели основной группы и группы сопоставления после лечения

с помощью теста MW. Установлено, что интенсивность СХЛ в основной группе после лечения была ниже в 2,3 раза ($p < 0,001$ по MW) чем в группе сопоставления, ИХЛ - в 2,1 раза ($p < 0,001$ по MW) и площадь ХЛГ в 2,3 раза ($p < 0,001$ по MW).

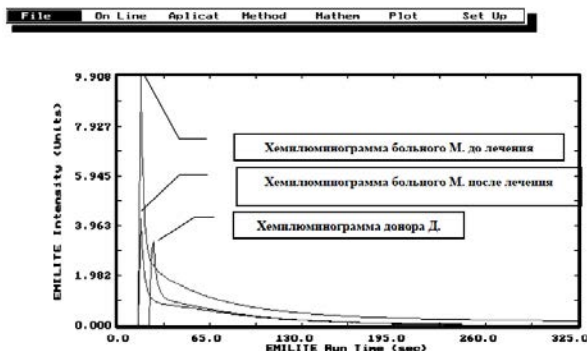


Рисунок 1 - Перекисиндуцированные хемилюминограммы пациента М. основной группы до и после лечения и практически здорового донора Д

Таким образом, нами было установлено позитивное влияние предложенного лечения садифитом и артихолом пациентов с ХНХ из СД 2 типа, на ХЛ показатели сыворотки крови.

В отличие от результатов стандартизированного лечения пациентов группы сопоставления, при использовании комбинированного лечения, кроме снижения активности процессов ПОЛ (уменьшение интенсивности СХЛ; $p < 0,001$ по Wilcoxon), происходило достоверное уменьшение содержания в сыворотке прооксидантных веществ (уменьшение ИХЛ; $p < 0,001$ по Wilcoxon) и сдвиг баланса ПОЛ-АОЗ к достоверному увеличению буферной антиоксидантной емкости сыворотки крови ($p < 0,001$ по Wilcoxon).

Анализируя влияние предложенного комбинированного лечения на ХЛ показатели, нами также был проведен дискриминантный анализ. Этот метод позволил определить, на какие именно параметры сверхслабого свечения сыворотки крови имеет наибольшее влияние комбинация садифита и артихола у пациентов с ХНХ и СД 2 типа. Установлено, что предложенное лечение в наибольшей мере снижает содержание в сыворотке крови прооксидантных веществ, которая документируется уменьшением ИХЛ (F - коэффициент = 154,1; $p < 0,001$), уменьшает интенсивность ПОЛ,

маркером которого является СХЛ (F - коэффициент = 146,7; $p < 0,001$). В меньшей мере (по результатам дискриминантного анализа) это лечение влияло на перекисиндуцированную ХЛГ (F - коэффициент = 106,1; $p < 0,001$), т.е. на баланс процессов ПОЛ-АОЗ (рис. 2).

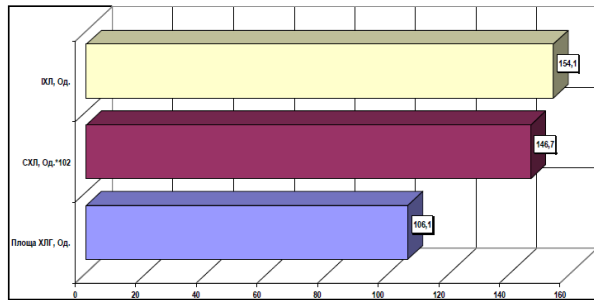


Рисунок 2 - Уровень значений дискриминантного коэффициента F хемиллюминесцентных показателей сыворотки крови пациентов с ХНХ с СД 2 типа

Выводы

1. Обострение хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа сопровождается существенным (3,7 раза; $P < 0,001$ по MW) повышением уровня спонтанной ХЛ (СХЛ) сыворотки крови – маркера интенсивности ПОЛ; увеличением содержания прооксидантных веществ в сыворотке крови, которое

Литература

1. Балаболкин М. И./Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 / М. И. Балаболкин // Проблемы эндокринологии. -2003.-Т.49, №2.-С.51-54.
2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. Под редакцией академика АМН Украины Ю.А. Зозули. – Киев, «Чернобыльинтеринформ». – 1997. – 257 с.
3. Боровников В.П., Боровников И.П. STATISTICA – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows – М.: Информационно-издательский дом «Филин», 1997. – 608 с.
4. Вехновская И. З. Качество жизни больных дисфункцией желчного пузыря, сфинктера Одди и хроническим бескаменным холециститом: автореф. дисс. на соиск. учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05. «Внутренние болезни» / И. З. Вехновская. – Уфа, 2006. – 18 с.
5. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 / М. И. Балаболкин, [и др.]//Проблемы эндокринологии. -2003. - Т.49, №2. - С.51-54.
6. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. проф. В.В.Меньшикова.-М.: Медицина, 1987.- 368 с.
7. Львова Л. В. Вплив ожиріння на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькулезний холецистит. / Л.В. Львова // Український медичний альманах. - 2008. - № 4. - С. 96-97.
8. Майкова Т. В. Стан адаптаційних реакцій організму та їх роль в патогенезі поєднаної патології органів гастроудоденальної зони і панкреато-гобіліарної ланки травної системи: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т. В. Майкова. — Харків, 2005. — 46с.

было документировано повышением интенсивности перекисиндуцированной ХЛ (ИХЛ) в 2,7 раза в сравнении с показателями доноров ($P < 0,001$ по MW) и достоверным смещением баланса ПОЛ-АОЗ в сторону значительного снижения буферной антиоксидантной емкости сыворотки крови - увеличение площади хемиллюминограммы (ХЛГ) ($P < 0,001$ по MW).

2. Комбинированное лечение пациентов ХНХ с СД 2 типа с использованием садифита и артихола приводит к более значительному снижению интенсивности СХЛ и ИХЛ, площади ХЛГ, чем у пациентов группы сравнения, когда применялось стандартизированное лечение.

3. По результатам дискриминантного анализа установлено, что предложенное комбинированное лечение артихолом и садифитом в наибольшей степени снижает содержание прооксидантных веществ в сыворотке крови у пациентов ХНХ и СД 2 типа (Fихл= 154,1; $P < 0,001$) и интенсивность процессов ПОЛ (Fсхл=146,7; $P < 0,001$) и в меньшей степени увеличивает буферную антиоксидантную емкость сыворотки крови (Fхлг=106,1; $P < 0,001$).

4. Предложенная комбинация препаратов артихола и садифит позитивно влияет на показатели перекисного окисления липидов и систему антиоксидантной защиты сыворотки крови у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с сахарным диабетом 2 типа, и может быть рекомендована для применения в клинической практике.

Literatura

1. Balabolkin M. I./Vlijanie kompensacii uglevodnogo obmena na svobodnoradikal'noe okislenie lipoproteidov nizkoj plotnosti i aktivnost' fermentativnoj antioksidantnoj sistemy pri saharnom diabete tipa 2 / M. I. Balabolkin // Problemy jendokrinologii.-2003.-Т.49, № 2.-S.51-54.
2. Baraboj V.A., Sutkovej D.A. Okislitel'no-antioksidantnyj gomeostaz v norme i patologii. Pod redakciej akademika AMN Ukrainy Ju.A. Zozuli. – Kiev, «Chernobyl'interinform». – 1997. – 257 s.
3. Borovnikov V.P., Borovnikov I.P. STATISTICA – Statisticheskij analiz i obrabotka dannyh v srede Windows – М.: Informacionno-izdatel'skij dom «Filin», 1997. – 608 s.
4. Vehnovskaja I. Z. Kachestvo zhizni bol'nyh disfunkciej zhelchnogo pu-zyrja, sfinktera Oddi i hronicheskim beskamenym holecistitom: avtoref. dis. na soisk. uchen. stepeni kand. med. nauk : spec. 14.00.05. «Vnutrennie bo-lezni» / I. Z. Vehnovskaja. – Ufa, 2006. – 18 s.
5. Vlijanie kompensacii uglevodnogo obmena na svobodnoradikal'noe okislenie lipoproteidov nizkoj plotnosti i aktivnost' fermentativnoj antioksidantnoj sistemy pri saharnom diabete tipa 2 / M. I. Balabolkin, [i dr.] // Problemy jendokrinologii. - 2003. - Т.49, № 2. - S.51-54.
6. Laboratornye metody issledovanija v klinike. Spravochnik / Pod red. prof. V.V.Men'shikova.-М.: Medicina, 1987.- 368 s.
7. L'vova L. V. Vpliv ozhirinnja na aktivnist' fermentiv sistemi antiok-sidantnogo zahistu u hvorih na hronichnij nekal'kul'oznij holecistit. / L.V. L'vova // Ukrain'skij medichnij al'manah. - 2008. - № 4. - S. 96-97.
8. Majkova T. V. Stan adaptacijnih reakcij organizmu ta ih rol' v patogenezi poednanoi patologii organiv gastroduodenal'noi zoni i pankrea-tobiljarnoi lanki travnoi sistemi: avtoref. dis. d-ra med. nauk: 14.01.02 «Vnutrishni hvorobi» / T. V. Majkova. — Harkiv, 2005. — 46s.
9. Osoblivosti metabolichnih porushen' ta zmini markeriv fibrozu pechinki u hvorih na nealkogol'nu zhirovu

9. Особливості метаболічних порушень та зміни маркерів фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу на тлі метаболічного синдрому / О. Я. Бабак [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - N 5. - С. 18-22.

10. Сидорик Е.П., Баглей Е.А., Данко М.И. Биохемиллюминесценция клеток при опухолевом процессе. - К.: Наук. Думка, 1989. - 219 с.

11. Скрипник Н. В. / Стан функціональних показників печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом типу 2 / Н. В. Скрипник // Львівський медичний часопис. - 2009. - N 2. - С. 64-70.

12. Стасенко А.А. / Місцевий імунітет травного тракту / А.А. Стасенко, В.Ф. Саєнко, Ю.А. Діброва, О.І. Дронов, О.М. Литвіненко, В.В. Кучерук / За редакцією к.біол.н. А.А. Стасенко // К.-Три крапки, 2005. - 200 с.

13. Хворостинка В. М. Функціональний стан нирок та ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу / В. М. Хворостинка, О. В. Граніна // Український терапевтичний журнал: Журнал Академії медичних наук України. - 2009. - N 2. - С. 94-97.

14. Юренко А. В. Клинико-иммунологические особенности метаболического синдрома при хроническом холецистите : автореф. дисс. на соиск. учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.04. «Внутренние болезни»/А. В. Юренко. - Владивосток, 2010. - 23 с.

hvorobu na tli metabolichnogo sindromu / O. Ja. Babak [ta in.] // Suchasna gastroenterologija. - 2009. - N 5. - S. 18-22.

10. Sidorik E.P., Baglej E.A., Danko M.I. Biohemiljuminescencija kletok pri opuholevom processe. - K.: Nauk. Dumka, 1989. - 219 s.

11. Skripnik N. V. / Stan funkcional'nih pokaznikov pechinki u hvorih na metabolichnij sindrom z cukrovim diabetom tipu 2 / N. V. Skripnik // L'vivs'kij medicnij chasopis. - 2009. - № 2. - S. 64-70.

12. Stasenko A.A. / Miscevij imunitet travnogo traktu / A.A.Stasenko, V.F.Saenko, Ju.A.Dibrova, O.I.Dronov, O.M.Litvinenko, V.V.Kucheruk / Za redakcieju k.biol.n. A.A. Stasenko // K.-Tri krapki, 2005. - 200 s.

13. Hvorostinka V.M.Funkcional'nijstanniroktalipidnogo obminu u hvorih na cukrovij diabet 2 tipu / V. M. Hvorostinka, O. V. Granina // Ukrains'kij terapevtichnij zhurnal: Zhurnal Akademii medichnih nauk Ukraini. - 2009. - № 2. - S. 94-97.

14. Jurenko A. V. Kliniko-immunologicheskie osobennosti metaboliche-skogo sindroma pri hronicheskom holecistite : avtoref. dis. na soisk. uchen. stepeni kand. med. nauk : spec. 14.01.04. «Vnutrennie bolezni»/A. V. Jurenko. - Vladivostok, 2010. - 23 s.

EFFECT OF THE ARTIHOL AND SADIFIT COMBINED TREATMENT ON INDICATORS OF PEROXIDE-INDUCED CHEMILUMINESCENCE OF BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS COMORBID WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Tishchenko Ye.B.

State Establishment «Lugansk State Medical University», Lugansk

The paper analyzes the effect of the artihol and sadifit combined treatment on indicators of peroxide-induced chemiluminescence of blood serum in patients with chronic acalculous cholecystitis, combined with type 2 diabetes mellitus. It was found that this combination of drugs significantly influence the indicators of chemiluminogram, to a greater extent the intensity of induced and spontaneous chemiluminescence of blood serum. It was concluded that artihol and sadifit have a positive impact on lipid peroxidation and antioxidant defense system in blood serum in examined patients, and they can be recommended for use in clinical practice.

Key words: chronic acalculous cholecystitis, diabetes mellitus, chemiluminescence.

Адрес для корреспонденции: e-mail: Ukraine2004@yahoo.com

Поступила 03.10.2013