

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб та гастроентерології.

Актуальність предмету винаходу пов'язана з суттєвим підвищенням за останні десятиріччя захворюваності на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) як в Україні, так і в інших країнах СНД, частою зустрічаємостю у хворих на ХНХ супутнього дисбіозу кишечника (ДБК), особливо серед мешканців екологічно несприятливих регіонів України та інших країн СНД, з високим рівнем забруднення довкілля коенобіотиками. Наявність супутнього ДБК негативно впливає як на загальний стан хворих, так і на імунну систему, сприяє розвитку вторинних імунодефіцитних станів, що робить недостатньо ефективними існуючі способи лікування хворих на дану патологію. Тому удосконалення способів лікування хворих на ХНХ з супутнім ДБК має суттєве значення для клінічної практики, а саме для гастроентерології.

Відомий також спосіб лікування хворих на ХНХ з супутнім ДБК шляхом введення гепатопротекторних препаратів, а саме сілібору та еубіотиків - лакто-бактеріну, колибактеріозу та інших (Дорофейчук В.Г., Бейер Л.В., Богданович Н.Е., Карасєва Г.Н. Дисбактеріоз - фактор ризику гастроентерологічних захворювань // Вопросы детской гастроентерологии.- Горький, 1993.- С.39-47).

Однак цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки у частини хворих спостерігається у подальшому наявність загострень ХНХ та збереження явищ дисбіозу кишечника.

Відомий також спосіб лікування хворих на ХНХ з супутнім ДБК шляхом введення хворим фітозборів та еубіотиків (Бережа Н.М. Проблемы дисбиоза кишечника и его коррекции // Гастроэнтерология: Республ. межвед. сборник. - Вып.31.-Днепропетровск, 2000.- С.432-435). Однак цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки його використання не сприяє зниженню проявів так званої "метаболічної" інтоксикації, тому у хворих відмічаються загострення ХНХ, нерідко на тлі зниження показників імунітету та природної антиінфекційної резистентності.

Тому був розроблений спосіб лікування хворих на ХНХ з супутнім ДБК шляхом призначення препаратів гепатозахисної дії, зокрема карсилу або ессенціале в комбінації з сучасними препаратами з групи еубіотиків: лінексом або бактисуп-тилом (В.М. Фролов, О.В. Берсенева. Оценка эффективности современных гепато-протекторов в комбинации с эубиотиками в лечении больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне дисбиоза кишечника // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2000. - Вил. 1 (27). - С. 73-79).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у низки хворих при використанні цього способу відмічається недостатня ефективність гепатозахисного ефекту, особливо при наявності холестатичного компоненту, не у всіх хворих забезпечується нормалізація біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу лікування хворих на ХНХ з супутнім ДБК, прискорення досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання, нормалізація функціонального стану печінки та мікрофлори кишечника. Ця задача реалізується шляхом використання в якості гепатозахисного препарату глутаргіну та в якості еубіотика - сучасного засобу біфіформу.

Глутаргін - принципово новий препарат гепатозахисної, детоксуючої, антиоксидантної та мембраностабілізуючої дії, що володіє спроможністю пов'язувати аміак та інші токсичні речовини. Тому він суттєво зменшує прояви ендогенного «метаболічного» токсикозу, сприяє підвищенню антитоксичної функції печінки та запобігає розвитку загострень хронічного некалькульозного холециститу. Біфіформ - сучасний еубіотик, що є антагоністом патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, стимулює функцію шлунково-кишкового тракту, нормалізує мікрофлору кишечника та підвищує неспецифічну резистентність організму, в тому числі місцевий імунітет кишечника.

Наша пропозиція щодо сумісного введення глутаргіну та біфіформу базується на вперше встановленій авторами винаходу в експериментальних умовах закономірності, яка в подальшому була підтверджена в клінічних умовах, що при спільному введенні глутаргіну та біфіформу дія вказаних препаратів взаємно потенціюється, особливо відносно зниження показників "метаболічної" інтоксикації, яка характеризується підвищенням вмісту в крові так званих «середніх молекул» (СМ). У клінічному плані це обумовлює зниження ймовірності розвитку чергового загострення ХНХ у хворих та подальшого прогресування ДБК.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворим на ХНХ з супутнім ДБК призначають введення в якості препарату гепатозахисної дії глутаргін усередину по 0,5г (2 таблетки) 3 рази на день протягом 5-7 діб поспіль, а потім після покращення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки - по 0,25 (1 таблетці) протягом 7-10 діб поспіль, а в якості еубіотика біфіформ усередину по 2 капсулі 3-4 рази на добу протягом 7-10 діб поспіль та потім після покращення результатів бактеріологічного обстеження стану мікрофлори кишечника - по 1 капсулі 2-3 рази на добу протягом 2-3 тижнів. При необхідності повторне введення глутаргіну та біфіформу здійснюють з інтервалом 2-3 місяці 3-4 рази на рік. Раніше така комбінація глутаргіну та біфіформу у даного контингенту хворих не використовувалася.

При проведенні розробки запропонованого способу лікування хворих на ХНХ з супутнім ДБК, нами було обстежено 2 групи пацієнтів. Основна група містила 60 осіб, у яких лікування ХНХ з супутнім ДБК була проведена за допомогою запропонованого способу; зіставлення - 56 осіб, у яких лікування ХНХ з супутнім ДБК проводилася відповідно до існуючого способу-прототипу. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю хворих, тривалістю та частотою загострень ХНХ ступенем ДБК.

До початку проведення лікування скарги у обстежених хворих обох груп були однотиповими та відповідали клінічному діагнозу ХНХ з супутнім ДБК. Дійсно, більшість обстежених скаржилися на тупий ниючий біль або тяжкість у правому підребер'ї, біль по ходу товстої кишки, здуття животу, бурчання у животі, гіркоту у роті, відрижку, нудоту, нестійкий стілець. При об'єктивному обстеженні встановлено наявність помірної гепатомегалії (печінка виступала на 2-4см з-під краю реберної дуги), чутливості печінкового краю при пальпації, позитивні симптоми Кера та Ортнера, болісність по ходу товстої кишки при пальпації. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини було встановлено, що у всіх хворих були потовщені стінки жовчного міхура, в порожнині міхура детрит. У більшості випадках відмічалася також деформація жовчного міхура перетинками. При бактеріологічному обстеженні калу встановлено переважання лактозонегативних штамів кишкової палички, наявність у калі деяких патогенних або умовнопатогенних мікроорганізмів (золотистий плазмодіагулюючий стафілокок, вульгарний протей та інші, переважно в кількості 10^5 - 10^6 /г фекалію).

До початку лікування біохімічні зсуви у обстежених хворих обох груп були однотиповими. Вони характеризувалися помірним підвищенням рівня загального та прямого білірубіну, активності амінотрансфераз

сироватки крові - АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби, що було зв'язано з наявністю помірно вираженого реактивного гепатиту. Повторне біохімічне обстеження дозволило встановити, що в основній групі хворих, яка отримувала лікування згідно із заявленим способом за допомогою глутаргіну та біфіформу, відмічена чітко виражена позитивна динаміка біохімічних показників (таблиця 1).

Дійсно, в основній групі хворих на ХНХ з супутнім ДБК протягом двох тижнів знизився рівень загального та прямого білірубину, активність АлАТ та АсАТ суттєво зменшилася, зменшився показник тимолової проби майже до верхньої межі норми. У групі зіставлення, яка лікувалася згідно із способу-прототипу, позитивна динаміка біохімічних показників була менш вираженою. У цих хворих рівень загального та прямого білірубину, активність АлАТ та АсАТ, показник тимолової проби був вище за норму.

Таблиця 1

Вплив заявленого та існуючого способів лікування хворих на ХНХ з супутнім ДБК на функціональні проби печінки ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Основна група (n=60)	Група зіставлення (n=56)	P
Білірубін (мкмоль/л) загальний прямий	$39,5 \pm 0,6$	$40,3 \pm 0,8$	$>0,1$
	$20,1 \pm 0,4$	$30,7 \pm 0,5$	$<0,01$
	$25,7 \pm 0,5$	$25,9 \pm 0,6$	$>0,1$
	$4,3 \pm 0,05$	$20,1 \pm 0,3$	$<0,01$
АлАТ (ммоль/г.л)	$2,84 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,15$	$>0,1$
	$0,65 \pm 0,03$	$1,66 \pm 0,03$	$<0,01$
АсАТ (ммоль/г.л)	$3,25 \pm 0,3$	$3,17 \pm 0,2$	$>0,1$
	$0,74 \pm 0,02$	$2,05 \pm 0,04$	$<0,01$
Тимолова проба (од.)	$14,6 \pm 0,35$	$14,8 \pm 0,28$	$>0,1$
	$6,1 \pm 0,05$	$9,8 \pm 0,06$	$<0,01$

Примітки: в таблиці 1,2 в чисельнику показники до початку лікування, в знаменнику після його завершення; P обчислено між показниками основної групи та групи зіставлення.

Таким чином, використання запропонованого способу сприяло нормалізації біохімічних показників у обстежених хворих на ХНХ з супутнім ДБК, у той час як серед хворих групи зіставлення, в якій використовувався існуючий спосіб-прототип, відмічено погіршення біохімічних показників, тобто так званих функціональних проб печінки, що вказує на наявність загострення запального процесу в жовчному міхурі.

Отримані дані підтверджуються динамікою рівня СМ та показників ПОЛ. До початку лікування в обох групах обстежених хворих зміни показників ПОЛ були однотиповими та характеризувалися підвищенням вмісту в сироватці крові як проміжних продуктів ПОЛ - ДК, так і кінцевого продукту - МДА (таблиця 2).

З таблиці 2 видно, що до початку лікування в основній групі збільшення концентрації МДА в сироватці крові було в 3,2 рази, ДК - в 2,9 рази. У групі зіставлення підвищення концентрації МДА відмічено в 3,1 рази, ДК - в 2,8 рази. Після завершення лікування в основній групі хворих, яка лікувалася згідно із заявленим способом, відмічено зниження концентрації як МДА, так й ДК до верхньої межі норми. У той же час у групі зіставлення відмічено збереження цих показників на рівні, який вірогідно перевищував норму - МДА після завершення лікування в основній групі хворих була в 1,5 рази нижче, ніж у групі зіставлення, ДК - в 1,7 рази нижче ($P < 0,05$). Отже, проведені лабораторні дослідження свідчать про патогенетичну обґрунтованість заявленого способу лікування хворих на ХНХ з супутнім ДБК, оскільки при використанні цього способу відмічається нормалізація показників ПОЛ, що свідчить про реалізацію задачі дослідження.

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування на динаміку показників ПОЛ в обстежених хворих на ХНХ з супутнім ДБК ($M \pm m$)

Показники ПОЛ	Норма	Спосіб лікування		P
		заявлений (n=60)	відомий (прототип) (n=56)	
МДА (мкмоль/л)	$3,2 \pm 0,2$	$10,2 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,25$	$>0,1$
		$3,6 \pm 0,25$	$5,4 \pm 0,2$	$<0,05$
ДК (мкмоль/л)	$9,6 \pm 0,4$	$27,6 \pm 0,35$	$26,8 \pm 0,4$	$>0,1$
		$10,4 \pm 0,2$	$17,2 \pm 0,3$	$<0,05$
СМ (г/л)	$0,52 \pm 0,02$	$3,02 \pm 0,06$	$3,05 \pm 0,05$	$>0,1$
		$0,59 \pm 0,03$	$1,29 \pm 0,04$	$<0,05$

Отже, отримані дані свідчать про ефективність запропонованого лікування хворих на ХНХ, який розвивається на тлі ДБК, з використанням глутаргіну та біфіформу, що дозволяє рекомендувати його для поширеного використання в клінічній практиці. Спосіб корисний, оскільки він сприяє прискоренню нормалізації біохімічних показників, що в клінічному плані сприяє одужанню хворих і тому зменшенню терміну лікування. Умовна

ефективність використання заявленого способу складає біля 154грн. на 1 хворого. Глутаргін та біфіформ є в достатньої кількості в аптечній мережі України, доступні за ціною. Введення глутаргіну та біфіформу добре переносяться хворими, ускладнень та несприятливих побічних ефектів, у тому числі алергійних, від введення цих препаратів не відмічено. Вони не мають проти-показів для введення; вводяться перорально, що дає можливість використовувати заявлений спосіб лікування як в стаціонарних умовах, так і в амбулаторно-поліклінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади щодо використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора Р., 35 років, вчителька, страждає на ХНХ з супутнім ДБК протягом останніх 6 років, загострення запального процесу в жовчному міхурі відмічається 2-3 рази на рік, переважно після порушення дієти (вживання жирних, смажених, копчених страв). Два роки тому встановлено наявність хронічного коліту, при бактеріологічному обстеженні калу встановлено наявність ДБК. Неодноразово лікувалася в стаціонарі та амбулаторне. Чергове загострення ХНХ на тлі ДБК виникло 3 дні тому після надмірного вживання жирної їжі.

Хвора скаржилася на тяжкість в правому підребер'ї, періодично виникаючий біль, переважно після порушень дієти, загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності, гіркий смак у роті, сухість у роті, покращення випорожнень до 2 раз на день, кал оформлений, коричневого кольору, помірно розріджений. При огляді загальний стан задовільний, з боку легень та серця без виявленої патології. Пульс 80 за хвилину, ритмічний, задовільних якостей. Артеріальний тиск 130/85мм рт. ст. Склери субіктеричні, шкіра нормального кольору. Живіт чутливий при пальпації у правому підребер'ї та по ходу низхідного відділу товстої кишки. Печінка виступає на 1-1,5см з-під краю реберної дуги, чутлива при пальпації, консистенція помірно щільна. Позитивний симптом Кера, симптом Орнтера - помірно позитивний. При УЗД органів черевної порожнини відмічено збільшення розмірів печінки, підвищення її лунощільності, потовщення стінок жовчного міхура до 6мм, в порожнині міхура конкременти відсутні. Дані біохімічного обстеження: загальний білірубін - 18,6мкмоль/л, прямий білірубін - 10,8мкмоль/л, АлАТ - 0,92ммоль/год*л, АсАТ - 0,66ммоль/год*л, тимолова проба - 12од.. Показники ПОЛ: МДА - 5,89ммоль/л, ДК - 12,8ммоль/л. Вміст СМ в крові - 3,48г/л. При бактеріологічному обстеженні калу виявлена значна кількість лактозонегативних кишкових паличок, виділена культура золотистого стафілококу (10^5 /г фекалію). Заключення: дисбіоз кишечника.

Виходячи з результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження встановлений діагноз: Хронічний некалькульозний холецистит, стадія загострення. Синдром подразненої товстої кишки. Дисбіоз кишечника. У зв'язку із суттєвим підвищенням рівня СМ в крові у хворої констатовано наявність лабораторного синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації (СМІ).

Призначено лікування відповідно до заявленого способу, а саме введення глутаргіну по 0,5г (2 таблетки) 3 рази на день протягом 5 діб поспіль, потім після покращення клініко-біохімічних показників по 0,25г (1 таблетці) протягом 7 діб поспіль та біфіформ по 2 капсулі 3 рази на добу протягом 7 діб поспіль та потім по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2 тижнів.

При динамічному спостереженні було встановлено, що використання заявленого способу лікування позитивно впливало на клініко-лабораторні показники у хворої Р. Дійсно, через два тижні після початку лікування загальний стан хворої задовільний, тяжкість у правому підребер'ї та гіркота у роті зникли. Повторне біохімічне обстеження дало такі результати: загальний білірубін - 18,6мкмоль/л, прямий білірубін - 3,9мкмоль/л, АлАТ - 0,66ммоль/год*л, АсАТ - 0,49ммоль/год*л, тимолова проба - 4од.. Отже, біохімічні показники у хворої Р. покращилися відносно вихідного рівня. Додаткове лабораторне обстеження дозволило відмітити нормалізацію показників ПОЛ, а саме зниження концентрації МДА в крові до 3,52ммоль/л, ДК - до 6,29ммоль/л, а також вмісту СМ в крові до 0,66г/л. При бактеріологічному обстеженні калу золотистого стафілококу не виявлено, переважають лактозопозитивні кишкові палички. За даними диспансерного обстеження протягом 1 року після виписки з стаціонару загострень ХНХ на тлі ДБК не було, самопочуття та загальний стан здоров'я хворої Р. зберігалися задовільними.

Приклад 2.

Хворий Б., 42 років, бухгалтер, страждає на ХНХ протягом останніх 8 років, загострення запального процесу в жовчному міхурі бувають 3-4 рази на рік, частіше після вживання жирної або гострої їжі та спиртних напоїв. Чотири роки тому встановлено наявність хронічного коліту, ДБК. Неодноразово лікувався амбулаторно та стаціонарно, однак тривалого ефекту після проведеної терапії не відмічалось. Скаржить на помірну загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, тяжкість та періодично виникаючий біль у правому підребер'ї, гіркоту у роті, чергування розрідженого стільця та закріпів.

При огляді: загальний стан задовільний. Шкіра та склери нормального кольору. З боку легень та серця без патології. Живіт м'який, чутливий в правому підребер'ї та по ходу низхідного відділу товстої кишки. Печінка виступає на 1,5-2см з-під краю реберної дуги, помірно щільна, печінковий край при пальпації чутливий. Симптоми Кера позитивний, симптом Орнтера слабо позитивний. При УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена, нерівномірної щільності, стінка жовчного міхура потовщена до 5мм, в порожнині міхура конкременти відсутні.

При біохімічному обстеженні встановлено такі результати: загальний білірубін - 20,9мкмоль/л, прямий білірубін - 10,2мкмоль/л, АлАТ - 1,26ммоль/год*л, АсАТ - 1,12ммоль/год*л, тимолова проба - 16од. Показники ПОЛ: МДА - 5,92ммоль/л, ДК - 12,6ммоль/л. Вміст СМ в крові - 3,56г/л. При бактеріологічному обстеженні калу виявлена значна кількість лактозонегативних кишкових паличок (10^9 /г фекалію), виділена культура золотистого стафілококу (105г фекалію). Заключення: дисбіоз кишечника.

Виходячи з результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження встановлений діагноз: хронічного некалькульозного холециститу у фазі нестійкої ремісії. Синдром подразненої товстої кишки. Дисбіоз кишечника.

Призначено лікування відповідно до заявленого способу, а саме введення глутаргіну по 0,5г (2 таблетки) 3 рази на день протягом 7 діб поспіль, а потім після покращення клініко-біохімічних показників по 0,25 (1 таблетці) протягом 10 діб та біфіформ по 2 капсулі 4 рази на добу протягом 10 діб поспіль та потім по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 3 тижнів.

При подальшому спостереженні було встановлено, що використання заявленого способу лікування позитивно впливало на клініко-лабораторні показники у хворого Б. Дійсно, через 3 тижні після початку лікування загальний стан хворого був задовільний, скарги на стан здоров'я - відсутні. При огляді печінка виступає на 0,5см з-під краю реберної дуги, помірно щільна, безболісна. Білірубін загальний - 16,2мкмоль/л, прямий білірубін -

3,4мкмоль/л, АлАТ - 0,64ммоль/год*л, АсАТ - 0,42ммоль/год*л, тимолова проба - 5од. Проведення додаткового лабораторного обстеження дозволило встановити нормалізацію показників ПОД а саме зниження концентрації МДА в крові до 3,48ммоль/л, ДК - до 6,32ммоль/л, а також вмісту СМ в крові до 0,9г/л. При бактеріологічному обстеженні калу золотистого стафілокока не виявлено, переважали лактозопозитивні кишкові палички. За даними диспансерного обстеження протягом трьох місяців після виписки загострень ХНХ на тлі ДБК не було, самопочуття та стан здоров'я хворого Б. зберігалися задовільними.

Таким чином, отримані дані свідчать про достатню ефективність заявленого способу лікування хворих на ХНХ з супутнім ДБК та суттєву перевагу його перед існуючим способом-прототипом. Оскільки заявлений спосіб корисний, немає протипоказань для використання, не потребує коштовних та дефіцитних ліків, добре переноситься хворими, він може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.