

616.33-002.44-018.2-053.9]-085.35

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ ВУГЛЕВОДНО-БІЛКОВИХ КОМПОНЕНТІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРЕПАРАТОМ “ВОБЕНЗИМ®” ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ІЗ СУПУТНІМ УРАЖЕННЯМ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

Федів О.І.

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

Ключові слова: виразкова хвороба, гепатобіліарна система, сполучна тканина, “Вобензим®”, похилий та старечий вік

Вступ. Виразкова хвороба (ВХ) у хворих сучасної клінічної медицини. Одним з факторів похилого та старечого віку – актуальна проблема що зумовлюють складність діагностики та

лікування ВХ в цьому віці, є наявність супутньої патології, зокрема ураження гепатобіліарної системи (ГБС). За даними окремих авторів [2, 4], хронічний неспецифічний реактивний гепатит, хронічний холецистит, хронічний холангіт у хворих похилого та старечого віку зустрічаються в 3-4 рази частіше, ніж у осіб молодого та зрілого віку. Особливо важким торпідним перебігом, з частими рецидивами і повільним загоєнням виразкового дефекту характеризуються “пізня” ВХ та ВХ з тривалим перебігом [7]. Серед причин захворювання у цих хворих найбільшу питому вагу мають порушення мікроциркуляції, трофічні розлади, хоча певну роль відіграють також “кислотно-пептичний” та інші фактори [2, 4, 5].

Враховуючи зниження трофіки слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, можливі зміни судин підслизового шару шлунка при ВХ у хворих похилого і старечого віку в комплекс противиразкового лікування необхідно включати лікарські засоби, що стимулюють процеси регенерації слизової оболонки, збільшують слизоутворення та покращують кровообіг в уражених тканинах.

Одним з таких препаратів є “Вобензим®”, що сприяє зменшенню набряку тканин, проникності судин, покращенню мікроциркуляції, фібринолізу, забезпечення тканин киснем і поживними речовинами, прискоренню загоєння ран тощо [12, 13]. “Вобензим®” широко використовується в хірургії, ангіології, пульмонології, ревматології, гастроентерології. Однак, механізми його впливу на обмін вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих похилого та старечого віку залишаються недостатньо вивченими, що й стало метою даної роботи.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведені у 24 хворих на виразкову хворобу віком від 56 до 82 років з тривалістю захворювання від 3-х до 35 років. Виразка локалізувалась переважно в цибуліні дванадцятипалої кишки (у 19 хворих), у 5 пацієнтів – в антральному відділі або у тілі шлунка. Дослідження у хворих з “старечою” (симптоматичною) виразкою шлунка не проводились.

У всіх обстежених хворих виразкова хвороба супроводжувалась ураженням гепатобіліарної системи: хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, хронічним холециститом, холангітом.

Обстежено також 9 практично здорових осіб.

Поряд з загальноприйнятими клінічними, лабораторними, інструментальними, рентгенологічними методами використовували сучасні методи оцінки стану сполучної тканини. Визначали вміст вільного оксипроліну (ВОП) [15], білковозв’язаного оксипроліну (БЗОП) [11], гексозамінів (ГА) та гексурурових кислот (ГК) [9], фукози, не зв’язаної з білками (ФНБ) [8], та білковозв’язаної фукози (БЗФ) [14] в сироватці крові; екскрецію вільного, пептиднозв’язаного, білковозв’язаного оксипроліну [10], гексурурових

кислот [6], фукози, не зв’язаної з білками [8], та білковозв’язаної фукози [14] з сечею.

Дослідження проводили в період загострення захворювання до початку лікування і в динаміці (через 3-5 тижнів від початку лікування).

В залежності від проведеного лікування хворих розподілили на групи: I група (основна – 9 осіб) – хворі, які на фоні диференційованої базисної терапії (квamatел по 40 мг 2 рази на добу протягом 2 тижнів, в подальшому – по 40 мг на ніч; амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу протягом одного тижня; метронідазол – по 0,25 г 4 рази на добу протягом одного тижня; антиагреганти, транквілізатори і седативні препарати при необхідності) отримували “Вобензим®” по 3 драже 3 рази на добу протягом 3-х тижнів; II група (контрольна – 15 осіб) – хворі, яким призначалась базисна терапія без “Вобензиму®”.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась на РС IBM 586 за програмою “STATISTICA 5.0” [1].

Результати досліджень та їх обговорення. Результати досліджень наведені в табл. 1, 2.

Аналіз показників вмісту вільного оксипроліну (маркера розпаду колагену) та фукози не зв’язаної з білками (маркера розпаду фукоглікопротеїнів) в крові показав, що при ВХ із супутнім ураженням гепатобіліарної системи спостерігається їх підвищення в 1,3 та 2,25 рази відповідно ($p < 0,001$). Екскреції ВОП і ФНБ з сечею збільшувалась в 1,5 та 1,9 рази відповідно ($p < 0,001$). Після лікування у хворих контрольної групи рівень ВОП знизився на 11,4% (в крові) та 23,3% (в сечі); ФНБ – на 31,6% (в крові) та 24,4% (в сечі). При включенні до лікувального комплексу “Вобензиму®” концентрація ВОП і ФНБ в крові та екскреція їх з сечею досягали вікової норми, зменшуючись на 17,8% і 46,5% відповідно (в крові); 27,9% і 41,1% відповідно (в сечі). Аналогічними були зміни екскреції пептиднозв’язаного оксипроліну з сечею в обидвох групах обстежених.

До початку лікування виявлене також суттєве зниження рівня білковозв’язаного оксипроліну (маркера синтезу колагену) та фукози (маркера синтезу фукоглікопротеїнів) в крові (на 31,6%; 41,8% відповідно) та екскреції їх з сечею (на 45,6%; 53,7% відповідно). Після проведення диференційованої базисної терапії із включенням до лікувального комплексу “Вобензиму®” встановлено виражене збільшення концентрації БЗОП і БЗФ в крові до рівня, що достовірно перевищував вікову норму (в 2,2 та 2,4 рази відповідно, $p < 0,05$). У контрольній групі зазначені зміни були менш вираженими (в 1,7 та 1,4 рази відповідно) і достовірно відрізнялися від аналогічних показників у основній групі ($P < 0,05$). Екскреція БЗОП та БЗФ з сечею після лікування достовірно не відрізнялась від нормальних величин ($p > 0,05$). При цьому в основній групі спостерігалась тенденція до її підвищення.

Таблиця 1

Вміст вільного (ВОП) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП), гексуринових кислот, гексозамінів, білковозв'язаної фукози та фукози, не зв'язаної з білками, у крові при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих похилого і старечого віку в динаміці лікування препаратом "Вобензим®" (M±m)

Показники	Групи обстежених				
	Здорові (n = 9)	Хворі			
		Контрольна (n = 15)		Основна (n = 9)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Вільний оксипролін, мкмоль/л	10,09±0,40	12,73±0,39 *	11,28±0,45 **	12,91±0,45 *	10,61±0,36 **
Білковозв'язаний оксипролін, мкмоль/л	23,74±1,24	16,23±1,04 *	28,17±1,93 **	15,85±0,97 *	34,53±1,76 **/**/**
Фукоза, не зв'язана з білками, мкмоль/л	130,67±6,26	294,19±22,80 *	201,34±19,08 **/**	289,45±25,39 *	154,72±14,68 **/**
Білковозв'язана фукоза, мкмоль/л	407,84±35,21	237,56±21,45 *	321,78±29,78 **	224,18±20,43 *	528,75±42,34 **/**/**
Гексуринові кислоти, ммоль/л	1,17±0,04	0,81±0,03 *	0,95±0,05 **/**	0,83±0,05 *	1,27±0,08 **/**
Гексозаміни, ммоль/л	5,17±0,24	3,29±0,16 *	4,47±0,21 **/**	3,21±0,18 *	5,95±0,37 **/**

Примітка: * – вірогідність відмінності (P<0,001-0,05) в порівнянні з групою здорових;

** – вірогідність відмінності (P<0,001-0,05) показників до і після лікування в одній групі;

*** – вірогідність відмінності (p<0,001-0,05) показників після лікування між основною і контрольною групами.

Таблиця 2

Екскреція вільного та зв'язаного оксипроліну, білковозв'язаної фукози та фукози, не зв'язаної з білками, гексуринових кислот з сечею при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих похилого і старечого віку в динаміці лікування препаратом "Вобензим®" (M±m)

Показники	Групи обстежених				
	Здорові (n = 9)	Хворі			
		Контрольна (n = 15)		Основна (n=9)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Вільний оксипролін, мкмоль/12 год	6,62±0,58	9,77±0,64 *	7,49±0,53 **	9,61±0,10 *	6,93±0,41 **
Пептидно-зв'язаний оксипролін, мкмоль/12 год	17,43±1,24	36,84±1,89 *	27,52±1,47 **/**	33,27±2,09 *	20,38±1,23 **/**
Білковозв'язаний оксипролін, мкмоль/12 год	1,36±0,22	0,74±0,07 *	1,27±0,08 **	0,79±0,09 *	1,54±0,11 **
Фукоза, не зв'язана з білками, мг/12 год	46,45±4,29	89,53±6,96 *	67,84±5,71 **/**	86,91±7,74 *	51,18±4,43 **/**
Білковозв'язана фукоза, мг/12 год	4,34±0,37	2,01±0,14 *	3,78±0,24 **	2,09±0,11 *	4,92±0,30 **/**
Гексуринові кислоти, мг/12 год	1,27±0,19	0,71±0,04 *	0,95±0,06 **	0,74±0,03 *	1,36±0,10 **/**

Примітка: * – вірогідність відмінності (P<0,001-0,05) в порівнянні з групою здорових;

** – вірогідність відмінності (P<0,001-0,05) показників до і після лікування в одній групі;

*** – вірогідність відмінності (p<0,001-0,05) показників після лікування між основною і контрольною групами.

При ВХ із супутнім ураженням гепатобіліарної системи встановлено також зменшення вмісту гексуранових кислот (маркера глікозаміногліканів) в крові (табл. 1) та екскреції їх з сечею (табл. 2) до початку лікування. Після лікування концентрація ГК в сироватці крові і екскреція їх з сечею зростали на 17,3% і 33,8% відповідно (у хворих контрольної групи); на 53% і 83,8% відповідно (у хворих основної групи). При цьому лише в основній групі рівень ГК досягав вікової норми.

Зміни вмісту в крові гексозамінів, які входять до складу протеогліканів і глікопротеїнів, були аналогічними динаміці концентрації ГК (табл. 1).

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що включення до лікувального комплексу препарату “Вобензим[®]” сприяє підсиленню синтезу колагену (про це свідчить підвищення рівня БЗОП в крові), накопиченню протеогліканів (підтверджується збільшенням концентрації ГК в крові та екскреції їх з сечею) та глікопротеїнів (зокрема, фукоглікопротеїнів збільшувався вміст БЗФ в крові) в сполучнотканинній стромі, в тому числі і слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Відомо, що в реалізації лікувального впливу “Вобензиму[®]” важливу роль відіграє утворення комплексу α_2 -макроглобулін-протеїназа. В комплексі з α_2 -макроглобуліном (α_2 -М) фермент транспортується в різні органи і тканини, в яких і проявляється його функція [3]. Взаємодія α_2 -М з протеїназами призводить до утворення біологічно активної молекули-ліганда для клітинних рецепторів двох типів:

протеїн, зв'язаний з рецепторами до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ/ α_2 -М-

рецептор) рецептор ендцитозного типу, експресований на макрофагах, гепатоцитах, гладком'язових клітинах, фібробластах та інших клітинах [16, 17, 20];

сигнальний рецептор, зв'язаний з G-протеїном, ідентифікованим на клітинах моноцитарного походження [18, 19].

Збудження ЛПНЩ/ α_2 -М-рецепторів фібробластів комплексом α_2 -М-протеїназа може призводити до активації біосинтезу вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини при ВХ із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих похилого та старечого віку під впливом препарату “Вобензим[®]”. Позитивний вплив системної ензимотерапії на стан сполучної тканини, в свою чергу, сприяє прискоренню репаративних процесів в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, про що свідчить швидше загоєння виразкового дефекту в основній групі хворих (через 25-30 днів спостерігалось у 87% хворих основної групи та 61% хворих контрольної групи).

Висновки. Таким чином, “Вобензим[®]” позитивно впливає на обмін вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини, сприяючи підсиленню процесів синтезу колагену, протеогліканів та глікопротеїнів при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у осіб похилого та старечого віку. В зв'язку з цим його доцільно включати до лікувального комплексу у хворих даної вікової групи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA[®] – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows[®]. – Издание 2-е, стереотипное. – М.: Информационно-издательский дом «Филинь», 1998. – 608 с.
2. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
3. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Лік. справа. – 2000. – № 2. – С. 3-11.
4. Дегтярева И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь. – К.: Здоров'я, 1995. – 336 с.
5. Коломоец М.Ю. Клиническое и патогенетическое обоснование реабилитационно-этапного лечения язвенной болезни с сопутствующим поражением гепатобилиарной системы, кишечника у больных различного возраста: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – К., 1992. – 50 с.
6. Косягин Д.В., Василенко Ж.Б. Осаждение гликозаминогликанов мочи солями алифатических аммониевых оснований и их очистка // Лабор. дело. – 1988. – N 2. – С. 57 – 59.
7. Майоров В.М. Особенности язвенных поражений желудка и их лечение у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1982. – 59 с.
8. Метод определения фукозы, не связанной с белками / П.Н.Шараев, Н.С.Стрелков, Р.Р.Кильдиярова, Е.П.Сахабутдинова, И.А.Зворыгин // Клини. лаб. диагностика. – 1997. – № 4. – С. 17-18.
9. Методы исследования в профпатологии / Под ред. О.Г. Архиповой. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
10. Определение свободного и связанного оксипролина в моче / П.Н.Шараев, Е.А.Ботникова, В.М.Иванов, О.Н.Зубарев, О.В.Малинин, С.В.Зубкова // Лаб. дело. – 1990. – № 12. – С. 23-25.
11. Осалчук М.А. Методы исследования оксипролина в крови и моче // Лабор. дело. – 1979. – N 8. – С. 456 – 458.
12. Системная энзимотерапия. Phlogenzym, Wobenzym, Mulsal. – Изд-е 2-е, перераб. И доп. – СПб: Медицина, 1996. – 206 с.
13. Системная энзимотерапия. Современные подходы и перспективы. – СПб: Медицина, 1999. – 224 с.
14. Содержание некоторых сахаров, связанных с биополимерами, в секрете и тканях желудка, сыворотке крови и моче при язвенной болезни / П.Д.Рабинович, С.И.Вайстух, Н.М.Лоншакова, Ю.И.Калиновский, Э.Д.Фефелова // Вопр. мед. химии. – 1972. – 17, Вып. 1. – С. 52-578
15. Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови // Лабор. дело. – 1985. – N 1. – С. 61 – 62.
16. Activated alpha 2-macroglobulin promotes mitogenesis in rat vascular smooth muscle cells by a mechanism that is

independent of growth-factor-carrier activity / D.J.Webb, I.M.Hussaini, A.M.Weaver, T.L.Atkins, C.T.Chu, S.V.Pizzo, G.K.Owens, S.L.Gonias // Eur. J. Biochem. – 1995. – 234, № 3. – P. 714-722.

17. Bonner J.C., Badgett A., Hoffman M., Lindroos P.M. Inhibition of platelet-derived growth factor-BB-induced fibroblast proliferation by plasmin-activated alpha 2-macroglobulin is mediated via an alpha 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein-dependent mechanism // J.Biol.Chem. – 1995. – Vol. 270, № 11. – P. 6389-6395.

18. Misra U.K., Gawdi G., Pizzo S.V. Binding of rat alpha 1-inhibitor-3-methylamine to the alpha 2-macroglobulin signaling receptor induces second messengers // J. Cell. Biochem. – 1996. – Vol. 61, № 1. – P. 61-71.

19. Misra U.K., Pizzo S.V. Ligation of the alpha 2-macroglobulin signaling receptor on macrophages induces synthesis of platelet activating factor // J. Cell. Biochem. – 1996. – Vol. 61, № 1. – P. 39-47.

20. Weaver A.M., Owens G.K., Gonias S.L. Native and activated forms of alpha 2-macroglobulin increase expression of platelet-derived growth factor alpha-receptor in vascular smooth muscle cells. Evidence for autocrine transforming growth factor-beta activity // J.Biol.Chem. – 1995. – 270, № 51. – P. 30741-30748.

SUMMARY

CORRECTION OF DISTURBANCES OF METABOLISM OF CARBOHYDRATE-PROTEIN COMPONENTS OF CONNECTIVE TISSUE BY “WOBENZYM®” IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH PEPTIC ULCER ACCOMPANIED BY LESIONS OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

O.I.Fediv

Investigations were carried out on 24 patients of middle and old age with peptic ulcer accompanied by lesions of the hepatobiliary system. A positive effect of “Wobenzym®” on the state of the connective tissue was established. It was confirmed by an increase of the protein-bound oxyprolin and fucose content, the concentration of hexuronic acids and hexosamins in the blood and urinary excretion of hexuronic acids.

Taking into account the results of the investigations, it is advisable to include “Wobenzym®” in the treatment of elderly and senile patients with peptic ulcer accompanied by lesions of the hepatobiliary system.

Key words: peptic ulcer, hepatobiliary system, “Wobenzym®”, connective tissue, middle and old age