

УДК 616-36:616.98:615.615:579.20

Макаренко О.А.*д. біол. н., Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії
Національної академії медичних наук України»***Хромагіна Л.М.***к. біол. н., Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії
Національної академії медичних наук України»***Мудрик Л.М.***Одеський національний медичний університет***Цевух Л.Б.***к.м.н., Одеський національний медичний університет***Новікова Ж.О.***к.м.н., Одеський національний медичний університет*[DOI: 10.24411/2520-6990-2019-11237](https://doi.org/10.24411/2520-6990-2019-11237)**АНТИДИСБІОТИЧНА ДІЯ КВЕРТУЛІНУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ****Makarenko O.A.***State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Science of Ukraine»***Khromagina L.N.***State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Science of Ukraine»***Mudrik L.M.***Odessa National Medical University***Tsevukh L.B.***Odessa National Medical University***Novikova Zh.A.***Odessa National Medical University***ANTIDYSBIOTIC ACTION OF KVVERTULIN ON ACUTE CHOLECYSTITIS PATIENTS****Анотація**

Проведена клінічна апробація препарату «Квертулін» у пацієнтів з гострим холециститом. Призначення до базового лікування «Квертуліну» пацієнтам з гострим холециститом знижує явища холестази, надає гепатопротекторну дію, зменшує ступінь дисбіозу у порожнині рота. На підставі проведених досліджень можна рекомендувати досліджуваний препарат для підвищення ефективності лікування і профілактики захворювань гепатобіліарної системи.

Summary

Conducted clinical testing of the drug «Kvertulin» in patients with acute cholecystitis. The appointment of basic treatment for patients With acute cholecystitis reduces the phenomenon of cholestasis, has a hepatoprotective effect, reduces the degree of dysbiosis in the oral cavity. Based on the research, we can recommend the drug to improve the effectiveness of treatment and prevention of diseases of the hepatobiliary system.

Ключові слова: гострий холецистит, дисбіоз порожнини рота, профілактика захворювань гепатобіліарної системи.

Key words: acute cholecystitis, oral dysbiosis, prophylaxis of diseases of the hepatobiliary system.

Найважливішою функцією печінки є антимікробна, яка полягає в затримці проникаючих з кишечника по зворотній вені мікробів в синусоїд печінки; поглинанні мікробів і кишкового ендотоксину ліпополісахариду клітинами Купфера і їх лізисі та інактивації; знешкодженні токсичних метаболітів, утворених в кишечнику мікробами з амінокислот [1, 2].

Підтримка антимікробної функції печінки вимагає певних витрат енергії, що при значному потоці мікробів, їх токсинів та метаболітів може привести до серйозного порушення функціонального стану гепатоцитів. Такий збільшений потік токсичних чинників з кишечника виникає при розвитку кишкового дисбіозу. На користь цього свідчать дані численних досліджень [3, 4].

Наші попередні дослідження встановили наявність дисбіозу в кишечнику та ротової порожнини при токсичному ураженні печінки, а також профілактичну дію биофлавоноїда кверцетин і пребіотика інулін [5]. На підставі цього розроблено комбінований препарат з кверцетину та інуліну, якій поєднує в собі вплив на макроорганізм в цілому з подальшою метою нормалізації мікробіоценозу, зміцнення антимікробних бар'єрів, відновлення функціональної активності печінки та неспецифічної імунної системи. Препарат «Квертулін» має дозвіл МОЗ України для використання (Висновок № 05.03.02-06/444464 від 17.05.2012 р.).

Тому *метою* роботи стало дослідження антидисбіотичної і гепатопротекторної ефективності «Квертуліну» при лікуванні пацієнтів з гострим холециститом.

Матеріали та методи дослідження В дослідженні прийняли участь 23 пацієнтів (16 жінок і 7 чоловіків 34-52 року), які поступили в гастроентерологічне відділення 10-й клінічної лікарні м. Одеса з діагнозом гострий холецистит. Аналіз «печінкових» маркерів в сироватці крові (активність аланін амінотрансферази, лужної фосфатази та рівень загального білірубину [6]) проводили до та після курсу лікування. Проводили аналіз ротової рідини для визначення стану мікробіоценозу в порожнині рота. Ротову рідину збирали зранку натще до і після лікування. Визначали активність уреазі і лізоциму, розраховували ступінь дисбіозу в порожнині рота [7].

Пацієнти були поділені на дві групи: 1) групу порівняння, яка отримувала стандартне лікування холециститу і 2) основну групу, яка додатково до стандартної схеми лікування отримувала препарат «Квертулін» по 2 таблетки тричі на день протягом одного місяця.

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено результати визначення активності лізоциму і уреазі в ротовій рідині пацієнтів з гострим холециститом. Як видно з даних таблиці, при гострому холециститі у ротовій рідині в 2,9 рази підвищена активність уреазі ($p < 0,01$), що

свідчить про зростання мікробного обсіменіння порожнини рота умовно-патогенної мікробіотою. На тлі цього в 2,5 рази знижена активність лізоциму, що вказує на ослаблення антимікробного захисту порожнини рота. Ступень дисбіозу у порожнині рота у хворих на гострий холецистит, яка розрахована на підставі співвідношення відносних активностей уреазі і лізоциму, збільшена більш, чим в 7 разів (табл. 1).

Отримані дані ротової рідини хворих на гострий холецистит, свідчать про серйозні порушення мікробіоценозу в порожнині рота при загостренні хвороби. Ця обставина диктує необхідність застосування заходів лікування та профілактики дисбіозу в порожнині рота при загостренні холециститу. В якості такого засобу нами запропоновано додаткове призначення Квертуліну.

В результаті встановили, що в ротовій рідині пацієнтів групи порівняння, яка отримувала тільки медикаментозне лікування гострого холециститу, активність уреазі після терапії зберігалася на високому рівні – вдвічі вище ніж норма ($p > 0,3$). Активність лізоциму в цій групі дещо підвищилася в 1,48 разів ($p < 0,05$), що свідчить про недостатній рівень антимікробного захисту в порожнині рота цих пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив «Квертуліну» на деякі показники ротової рідини пацієнтів, хворих на гострий холецистит

Показники	до лікування	після лікування	
		група порівняння	основна група
Активність уреазі, мк-кат/л, норма 0,11	$0,32 \pm 0,05$ $p < 0,01$	$0,24 \pm 0,03$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	$0,16 \pm 0,02$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Активність лізоциму, од/л, норма 115,0	$45,0 \pm 6,0$ $p < 0,01$	$67,0 \pm 8,9$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$89,0 \pm 9,0$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Ступінь дисбіозу, норма 1,0	$7,40 \pm 0,81$ $p < 0,001$	$3,75 \pm 0,40$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$1,89 \pm 0,27$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Примітка: p - вірогідність по відношенню до норми, p_1 - вірогідність по відношенню показників до лікування, p_2 - вірогідність між показниками в групі порівняння та основною.

На нашу думку, висока активність уреазі, а значить і ступінь мікробної контамінації в ротовій порожнині цієї групи, може бути пов'язана з низькою активністю антимікробного ферменту лізоциму. Недостатня активність лізоциму не може ефективно здійснювати антимікробну функцію, тому умовно-патогенні бактерії (*Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Proteus vulgaris*) активно розмножуються в порожнині рота. Про це свідчить висока активність уреазі в ротовій рідині пацієнтів групи порівняння після призначеного курсу терапії гострого холециститу.

Розрахунок ступеню дисбіозу в порожнині рота пацієнтів групи порівняння показав зниження у два рази ($p < 0,001$). Незважаючи на вірогідне зниження цього показника, його значення зберігалися дуже високим – в 3,75 рази вище нормальних значень (табл. 1).

На відміну від цього, в ротовій рідині пацієнтів з гострим холециститом, яким додатково до основного лікування патології призначали таблетки Квертулін, активність уреазі зменшилась вдвічі ($p < 0,001$ і $p_1 < 0,01$) на тлі збільшення активності лізоциму у два рази ($p < 0,001$ і $p_1 < 0,001$). Незважаючи на те, що досліджувані показники в ротовій рідині пацієнтів основної групи, які отримували Квертулін, не досягли значень норми, дуже значні позитивні зміни їх рівня можуть свідчити про виражену антидисбіотичну дію «Квертуліну».

Необхідно підкреслити, що активність уреазі в ротовій рідині пацієнтів основної групи після додаткового лікування «Квертуліном» була достовірно нижче, ніж рівень цього ферменту в ротовій рідині в групі порівняння ($p_1 < 0,01$). Це свідчить про значно низький рівень обсіменіння ротової порожнини цих пацієнтів умовно-патогенної мікробіотою в порівняльній з хворими, які отримували загальну терапію. На нашу думку, низька активність уреазі

в ротовій рідині основної групи відбувалася за рахунок високої активності лізоциму (достовірно вища, ніж в групі порівняння, $p_1 < 0,001$).

В результаті позитивної зміни активності урези і лізоциму в ротовій рідині пацієнтів з гострим холециститом, які додатково застосовували «Квертулін», ступінь дисбіозу в порожнині рота знизився в 3,91 разів, а в групі порівняння – в 1,97 рази. Взагалі, курс лікування гострого холециститу істотно

не змінював активність лізоциму (антимікробний захист), активність урези (мікробне обсіменіння) і ступінь дисбіозу в порожнині рота пацієнтів групи порівняння, яка отримувалася тільки базову терапію холециститом.

В табл. 2 наведено результати аналізу сироватці крові пацієнтів с гострим холециститом. Спочатку лікування рівень всіх маркерів був підвищений.

Таблиця 2

«Печінкові» маркери в сироватці крові пацієнтів хворих на гострий холецистит до і після прийому «Квертуліну»

Показники	до лікування	після лікування	
		група порівняння	основна група
Активність АлАТ мк-кат/л,	1,52 ± 0,24	0,73 ± 0,09 $p < 0,05$	0,42 ± 0,025 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Активність лужної фосфатази мк-кат/л,	9,18 ± 1,05	6,30 ± 0,9 $p < 0,05$	2,73 ± 0,41 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
Вміст білірубину, мкмоль/л	17,64 ± 2,6	10,95 ± 1,40 $p < 0,05$	6,38 ± 0,75 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$

Примітка: p - вірогідність по відношенню показників до лікування, p_1 - вірогідність між показниками в групі порівняння та основною.

Після проведення курсу стандартної терапії гострого холециститом в групі порівняння відмічено достовірне зниження рівня загального білірубину ($p < 0,05$), активності АлАТ ($p < 0,01$) і лужної фосфатази ($p < 0,05$). Ці дані свідчать про ефективність проведених заходів. Додаткове застосування Квертуліна пацієнтами основної групи сприяло набагато більш вираженому зниженню печінкових проб в сироватці крові основної групи: вміст білірубину був на 41,7 % ($p_1 < 0,05$) нижче, активність АлАТ – на 43,5 % ($p_1 < 0,01$), активність лужної фосфатази – на 56,7 % ($p_1 < 0,01$) ніж в групі порівняння (табл. 2). Отримані результати переконливо доводять виражену гепатопротекторну дію препарату «Квертулін».

Проведений біохімічний аналіз сироватці крові та ротової рідини показав, що додаткове призначення до базового лікування гострого холециститом добавки «Квертулін» ефективно знижує явища холестази, надає гепатотропну дію, підвищує активність неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота, як наслідок – знижує рівень мікробного обсіменіння і ступінь дисбіозу у пацієнтів з захворюванням жовчного міхура.

Наші дослідження підтвердили позитивний вплив «Квертуліну» на стан гепатобіліарної системи, який здійснюється в результаті виражених антиоксидантних і протизапальних властивостей кверцетину, а також нормалізації мікробіоценозу внаслідок дії інуліну. Отримані результати стійкого зниження активності урези і ступеню дисбіозу в ротовій рідині пацієнтів, які отримували комплексне лікування гострого холециститом з додатковим введенням «Квертуліну», можна пояснити підвищенням неспецифічної резистентності в ротовій порожнині під впливом компонентів цього препарат – біофлавоної кверцетину та пребіотику інуліну.

Висновки. 1. Комбінований препарат «Квертулін» надає антидисбіотичну ефективність у порожнині рота пацієнтів з гострим холециститом: зни-

жує активність урези та ступінь дисбіозу і одночасно підвищує активність лізоциму в ротовій рідині хворих після курсу лікування.

2. Призначення «Квертуліну» в складі комплексного лікування гострого холециститом має виражену гепатотропну дію, про що свідчить зниження рівня «печінкових» маркерів в сироватці крові хворих після лікування.

Список літератури

1. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях. Навчальний посібник, Вид.4-е. – Вінниця: Нова книга, 2010. – 521 с.

2. Левицкий А. П., Демьяненко С. А., Цисельский Ю. В. Антимикробная функция печени. – Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2011. – 141 с.

3. Levitsky A. P., Bocharov A. V., Furdychko A. I., Stepan V. T., Vasyuk V. L. The antidysbiotic and antiphlogistic actions of quertulin at the experimental toxic hepatitis. Journal of Education, Health and Sport. – 2017 – 7(3). – P. 500-511.

4. Васюк В. Л., Фурдичко А. І. Порівняльна гепатотропна ефективність флаванвісних антидисбіотичних засобів у щурів з токсичним гепатитом. Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2017. – № 2 (48). – С. 60-65.

5. Левченко Е. М., Демьяненко С. А., Пустойт П. И., Левицкий А. П. Сравнительная гепатопротекторная эффективность кверцетина и инулина при экспериментальном токсическом гепатите. Вестник стоматологии. – 2010. – № 5 (73), спецвыпуск. – С. 21-25.

6. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

7. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. [и др.] Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков. Метод. Рекомендации. – К.: ГФЦ, 2007. – 23 с.