

УДК 611-018.54:616.24-002+616.36-003.82  
© Трофименко О.М., 2011

## ВПЛИВ СУЧАСНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ АРТИШОКУ ЕКСТРАКТ ЗДОРОВ'Я ТА КОМБІНОВАНОГО ФІТОЗАСОБУ ІНТЕЛЛАНУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ ПРИ МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ, ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЕНОСТІ Трофименко О.М.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Вступ.** За матеріалами сучасних медико-статистичних та епідеміологічних досліджень, які присвячені загальному огляду захворюваності населення України на внутрішні хвороби, значну вагу в хронічній патології гепатобіліарної системи (ГБС) займають такі нозологічні форми, як хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [25, 30] та тісно пов'язаний з ним стеатоз печінки (СП) [3, 4]. В подальшому при дії непрятих ендогенних та екзогенних факторів СП може трансформуватися у стеатогепатит, що відображає загальну тенденцію при неалкогольній жировій хворобі печінки [3, 11, 23, 24]. Підвищення частоти виникнення СП та стеатогепатиту серед населення, їхнє прогресування, що приводять до формування фіброзу та навіть цирозу печінки, внаслідок чого знижується працездатність хворих, робить дану проблему дуже актуальною для практики сімейного лікаря [4, 11, 27]. В теперішній час встановлена коморбідність більшості хронічних захворювань гастроентерологічного профілю [29], що повинно вважатися при проведенні медичної реабілітації (МР) хворих з патологією ГБС.

За даними клінічних спостережень хронічна патологія ГБС вельми часто супроводжується порушеннями астенічного, астено-невротичного або навіть астено-депресивного регістрів, які при тривалому перебізі нерідко досягають ступеня синдрому підвищеної стомленості (СПС) [8, 9]. СПС в теперішній час є досить розповсюдженою патологією сучасного соціума, що в клінічному плані характеризується наявністю порушень стану психоемоційної сфери в бік посилення астенічних проявів та розвитку межевої симптоматики астено-депресивного регістру на тлі суттєвого зростання частоти повторних ГРВІ, гострого тонзиліту, виникненням періодичного субфебрилітету, почастищенням випадків рецидивуючого герпесу тощо [10]. Клінічний досвід показує, що загострення СП або ХНХ закономірно викликають посилення клінічних симптомів, характерних для СПС, в той час як прогресування СПС в патогенетичному плані обумовлює активацію запального процесу у гепатобіліарній системі (ГБС) [9, 10].

Відомо, що активація хронічного запального процесу у ГБС закономірно супроводжується активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а також пригніченням системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що сприяє формуванню оксидативного стресу [5, 20]. Зокрема, при формуванні та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки в теперішній час провідне значення має концепція так званих «двох поштовхів» (two «hits») [28]. Першим з цих «двох поштовхів» вважається наявність СП, тоді як «другим поштовхом» рахують виникнення умов, коли суттєво та тривало під-

вищується активність ПОЛ, внаслідок чого виникає трансформація СП у стеатогепатит [23, 24, 28].

Однією із найбільш важливих складових загальної системи АОЗ вважають ферментативну редокс-систему глутатіону (СГ), яка забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів [15]. До складу СГ входять відновлений глутатіон (ВГ) та специфічні ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисленої форми глутатіону (ОГ), а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза (ГТ) [18]. В той же час у доступній літературі відсутні дані щодо характеристики стану СГ у пацієнтів з коморбідною патологією у вигляді СП, сполученого з ХНХ на тлі СПС у стадії нестійкої ремісії патологічного процесу у ГБС. Тому ми вважали доцільним проаналізувати дане питання.

При розробці патогенетично обґрунтованих підходів до МР хворих з даною сполученою патологією нашу увагу привернула можливість застосування комбінації вітчизняного фітопрепарату артишоку екстракт Здоров'я (АЕЗ) [2] та сучасного фітозасобу інтеллану [12]. За останні роки була встановлена ефективність інтеллану в плані корекції психоемоційних порушень у хворих з синдромом менеджера [7], психоемоційного вигорання [19], а також пептичної виразки дванадцятипалої кишки у сполученні з гіпертонічною хворобою [26]. Виходячи з цього, ми вважали доцільним та перспективним вивчити можливий вплив комбінації АЕЗ та інтеллану при проведенні МР хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС на стан редокс-системи глутатіону.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася у відповідності до основного плану науково-дослідницьких робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент тем НДР «Клініко-патогенетичні особливості лікування та медична реабілітація хворих на стеатоз печінки, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомленості» (№ держреєстрації 0110U003843), «Ефективність фітопрепаратів та засобів рослинного походження в лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією органів системи травлення та вторинними імунodefіцітними станами» (№ держреєстрації 0108U009463) та «Артишоку екстракт-Здоров'я: механізми фармакологічної дії та клінічна ефективність» (№ держреєстрації 0105U002306).

**Метою дослідження** було вивчення впливу комбінації фітозасобів АЕЗ та інтеллану на стан СГ при проведенні МР хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС.

**Матеріали та методи дослідження.** Під на-

глядом було 78 хворих на СП, поєднаний з ХНХ, в яких експертним шляхом було встановлено наявність СПС [8-10]. Вік обстежених пацієнтів складав від 23 до 50 років, з них було 34 чоловіка (43,6%), 44 жінки (56,4%). Більшість обстежених знаходилися на обстеженні та медичної реабілітації у спеціалізованому гастроентерологічному денному стаціонарі або проходили курс МР в амбулаторних умовах. Всі обстежені хворі постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я. Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи – основну (42 особи) та групу зіставлення (36 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу СП і ХНХ та стадії СПС.

Діагнози СП та ХНХ були встановлені у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [21] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [22]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) – ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у сироватці крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. Наявність СПС у обстежених хворих було діагностовано на підставі клініко-імунологічних критеріїв, запропонованих проф. Г.М. Дранніком [8].

Комплекс МР обстежених хворих з коморбідною патологією ГБС на тлі СПС здійснювали у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.). Всі хворі обох груп обстеження отримували комплекс загальноприйнятих реабілітаційних заходів – дієтичне харчування, фізіотерапевтичні процедури, ЛФК та медикаментозне лікування, а саме есенціальні фосфоліпіди (есенціале Н), препарати з розторопші плямистої (карсил або сілібор), полівітаміни, за показами – ферментні препарати та спазмолітики [21]. Пацієнти основної групи в комплексі МР також додатково отримували АЕЗ по 2 капсули 3 рази на день за 15-20 хвилин до вживання їжі протягом 30-40 діб поспіль та інтеллан по 1 капсулі 2 рази на день (зранку та ввечері) після вживання їжі протягом 30-40 діб поспіль.

Сучасний комбінований фітозасіб інтеллан зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/ 2009/02/01) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 18 від 22.01.2007 р. [12]. До складу цього фітозасобу входять сухі екстракти плодів аромуму шилоподібного, листя гінкго дволопастевого, плодів ембліки лікарської, трави коріандру посівного, трави херпестису манієра, трави центели азійської [12]. Аромум (кардамон) шилоподібний або непальський (*Amomum subulatum*) - багаторічна трав'яниста рослина сімейства імбирних. Плоди цієї рослини містять до 8% ефірного масла, до складу якого входять  $\alpha$ -терпинеол, мірцин, лимонин, сабінин,  $\beta$ -фелладрин, борнеол. У індійській меди-

цині він вважається одним з кращих стимуляторів травлення, що не оказує подразнюючої дії на слизисту оболонку шлунково-кишкового тракту. У традиційній медицині Китаю аромум використовують для лікування респіраторних захворювань, лихоманки, хвороб сечостатевої і травної систем, а також в якості антидепресивного засобу. Кардамон регулює виділення шлункового соку, підвищує апетит, надає протизапальну, збудливу, сечогінну, а також чітко виражену стимулюючу дію. Плоди ембліки лікарської (*Embllica officinalis* L.) містять в значній кількості аскорбінову та нікотинову кислоти, а також каротин, рибофлавін, тіаміну бромід, метіонін, триптофан, кальцій, залізо, фосфор; крім того, у м'якуші плодів багато флавоноїдів, дубильних речовин і пектину. Застосовують плоди ембліки та препарати з них для стимуляції процесів травлення, а також з метою сповільнення процесів старіння, лікування депресивних станів, підсилення антинфекційних спроможностей сироватки крові та шкіри. Коріандр посівний містить ефірне масло, борнеол, тимол, камфен, бетапінин, цитронеллол, нерол. Засоби з коріандру володіють капіляророзміцнюючим, антиоксидантним та тонізуючим ефектами. Херпестис монієра (*Herpestis monniera*) - містить алкалоїди (брахмин, херпестин), глікозиди, сапоніни, амінокислоти (аспаргінова та глютамінова кислоти, серін, аланін, гліцин, лейцин). Оказує стимулюючу дію, покращує мозковий кровообіг, підвищує постачання до мозку кисня і глюкози. Центела азійська або готу кола (*Hydrocotyle asiatica*) — багаторічна рослина сімейства зонтичних. Листя центели містять тритерпенові глікозиди (азіатикозид, мадекассозид, брахмозид, центелозид), стероли ( $\beta$ -стерин, стигматерол), ефірні масла. Засоби із *Hydrocotyle asiatica* надають дозозалежну вазорегулюючу дію - стимулюють продукцію ендотеліального релаксуючого фактору, підвищують тонус вен, регулюють кровонаповнення судин, що в цілому поліпшує мікроциркуляцію. Гінкго дволопасте (Ginkgo biloba) – реліктова рослина, що містить у своєму складі флавоноїдні глікозиди та терпенлактони. Засоби із гінкго білоба чинять перешкоджаючий вплив на утворення вільних радикалів і перекисне окислення ліпідів клітинних мембран, сприяють збільшенню кількості мітохондрій і накопиченню АТФ в клітинах організму, підвищують утилізацію кисню і глюкози, володіють судиннорозширюючим ефектом, протинабряковою дією, стимулюють вивільнення з пресинаптичних терміналей і інгібірують зворотне захоплення біогенних амінів (норадреналіну, дофаміну), підвищують чутливість постсинаптичних мускаринових рецепторів до ацетілхоліну. Спрямованість на ацетилхолінергічну систему обумовлює ноотропний, а на катехоламінергічну систему - антидепресивний ефект, що в клінічному плані сприяє поліпшенню когнітивних функцій, покращує пам'ять і здібність до навчання, надає позитивний ефект відносно порушень пам'яті, уваги, психомоторних функцій, оптимізації біоелектричної активності головного мозку. В цілому інтеллан діє як нейрогуморальний модифікатор трансмісії і має стимулюючий ефект на обмін речовин кори головного мозку, стимулює активність мозку, покращує кровообіг в головному мозку, підвищує забезпечення живлення нервових клітин, видалення продуктів метаболізму тощо.

АЕЗ – сучасний фітозасіб з артишока колючого, є розробкою вітчизняних фармакологів, яка ре-

алізована у вигляді препарату АЕЗ, що випускається фармацевтичною компанією «Здоров'я» (Харків) [1]. АЕЗ володіє вираженою гепатопротекторною дією, яка обумовлена антиоксидантним і мембраностабілізуючим ефектами комплексу біологічно активних речовин, що містяться в препараті [1, 2]. Фармакологічні властивості АЕЗ обумовлені дією на організм хворого усього комплексу біологічно активних речовин, що входять до складу листя артишоку польового (*Synapsa scolymus* L.) [6]. Так, фенольна сполука цинарин в поєднанні з фенокислотами та біофлавоноїдами, що містяться у складі артишоку, чинять жовчогінну, сечогінну та гепатопротекторну дію препарату [2, 6].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки, у відповідності з протоколами дослідження, 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; вмісту холестерину та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби [22]. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними.

Для реалізації мети роботи поряд із загальноклінічним та вище вказаним лабораторним обстеженням, усім хворим, які були під наглядом, проводили вивчення вмісту ВГ і ОГ у сироватці крові [16] з підрахуванням коефіцієнту ВГ/ОГ та вивчали активність специфічних ферментів редокс-системи глутатіону: ГП, ГР, ГТ в гомогенаті еритроцитів [16, 17].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ методом дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [13], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях ефективності лікарських засобів [14].

**Отримані результати та їхній аналіз.** На момент початку МР всі хворі обох груп (основної та зіставлення) мали ознаки нестійкої ремісії або помірного загострення хронічної патології ГБС. В клінічному плані СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, мав типовий перебіг та характеризувався наявністю помірно вираженого синдрому «правого підреб'я», який проявлявся тяжкістю або дискомфортом в правому підреб'ї, посилювався після прийому жирної, смаженої їжі, періодичним диспептичним синдромом, проявами якого були гіркота або металевий присмак у роті, метеоризм тощо. Типові

клінічні прояви СПС включали підвищену стомлюваність, та знижену працездатність. Характерним було також наявність дратівливості та емоційної лабільності. Нерідко наголошувався періодично виникаючий субфебрилітет, переважно ввечері, збільшення і чутливість при пальпації задньощийних лімфовузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова). При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що до початку проведення МР у обстежених хворих відмічалася зсуви з боку біохімічних показників, більш значні при сполученні водночас загострення як СП, так і ХНХ. Так, мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,3 рази стосовно норми;  $P < 0,05$ ); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази ( $P < 0,01$ ), активність АлАТ – в 1,8 рази ( $P < 0,01$ ), АсАТ – в 1,5 рази ( $P < 0,05$ ), показник тимолової проби – в 1,6 рази ( $P < 0,05$ ). У частини хворих відмічено також помірне підвищення активності екскреторних ферментів – ГГТП та ЛФ, що свідчило про наявність у цих пацієнтів часткового внутрішньопечінкового холестазу.

За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини у хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, у частини осіб було виявлено збільшення косоного верхнього розміру лівої або правої частки печінки на 11–19 мм, дифузним рівномірним підвищенням лунощільності печінкової паренхіми, помірним збільшенням дрібних сегментів судинного малюнка в печінці, а також досить гарна візуалізація внутрішньопечінкового відділу нижньої порожнини та ворітної вен і жовчних протоків у воротах печінки. У решти пацієнтів при сонографічному дослідженні виявлялася виражена дифузна гепатомегалія, внаслідок чого відмічалася збільшення косоного верхнього розміру усієї печінки на 20–29 мм, дифузна однорідна гіперлунощільність паренхіми печінки у вигляді так званої «білої печінки», погіршення візуалізації та порушення ангіоархітекτονіки печінкових вен, досить гарна візуалізація внутрішньопечінкового відділу нижньої порожнини та ворітної вен і жовчних протоків у воротах печінки, та в той же час була значно погіршена візуалізація капсули печінки та границі між нею та жировою тканиною навколо. Сумарно сонографічні ознаки СП II ступеня за С.С. Бацьковим (1988) були виявлені у 45 осіб (57,7 %) та III ступеня – у 33 хворих (42,3 %). При УЗД органів черевної порожнини було також встановлено потовщення стінки ЖМ, переважно в межах 3–7 мм, у частини хворих – двоконтурність його стінки. У 50 пацієнтів (64,1 %) виявлено деформація ЖМ спайками або перетинками, при цьому у порожнині ЖМ нерідко виявлялася наявність концентрованої жовчі (детриту) та мікролітів.

Було також встановлено, що до початку МР в обох групах обстежених хворих мали місце принципово однотипові зсуви з боку СГ (табл. 1).

**Таблиця 1.** Показники СГ у хворих на СП, сполучену з ХНХ на тлі СПС, до початку МР ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи хворих		Р
		основна (n=44)	зіставлення (n=36)	
ВГ, ммоль/л	1,0 $\pm$ 0,07	0,63 $\pm$ 0,05*	0,64 $\pm$ 0,04*	>0,1
ОГ, ммоль/л	0,16 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,03***	0,47 $\pm$ 0,02***	>0,1
ВГ/ОГ	6,25 $\pm$ 0,03	1,29 $\pm$ 0,04***	1,36 $\pm$ 0,05***	>0,1
ГП, ммоль ГВ/хв · г Нб	156,2 $\pm$ 6,3	116,5 $\pm$ 5,1*	119,3 $\pm$ 5,4*	>0,1
ГР, ммоль НАДФ <sub>2</sub> /хв · г Нб	35,4 $\pm$ 1,5	22,7 $\pm$ 1,9**	23,2 $\pm$ 1,7**	>0,1
ГТ, ммоль ГВ/хв · г Нб	139,5 $\pm$ 5,4	98,0 $\pm$ 5,7**	99,5 $\pm$ 4,5**	>0,1

**Примітки:** в табл. 1 та 2 ймовірність різниці показників відносно норми \* – при  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ ; стовпчик Р – вірогідність розбіжностей між основною групою і групою зіставлення.

З таблиці 1 видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та оказує стабілізуючий вплив на вміст високо-реакційних SH-груп у мембранах еритроцитів [10], був зниженим в середньому в 1,59 рази стосовно норми у пацієнтів основної групи і становив  $(0,63 \pm 0,05)$  ммоль/л та в 1,56 рази у хворих групи зіставлення, що складало  $(0,64 \pm 0,04)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ). Водночас концентрація ОГ була вище норми в середньому в 3,1 рази в основній групі та досягала значення  $(0,49 \pm 0,03)$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ), а в групі зіставлення – в 2,93 рази, що дорівнювало в середньому  $(0,47 \pm 0,02)$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). В результаті виявлених зсувів вмісту глутатіону у крові обстежених, співвідношення ВГ/ОГ становило у хворих основної групи в середньому  $1,29 \pm 0,04$ , а у пацієнтів групи зіставлення –  $1,39 \pm 0,05$ , що було відповідно в 4,8 рази та 4,6 рази нижче норми ( $P < 0,001$ ). Таким чином, встановлено, що у хворих на на СП, сполучену з ХНХ на тлі СПС у фазі загострення, до початку МР має місце дисбаланс у СГ, що характеризується зниженням коефіцієнту ВГ/ОГ. Можливо, це пов'язано зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації [10, 13]. При цьому виявлені зсуви з боку СГ були однотиповими в обох досліджених групах, що свідчило про їхню практичну ідентичність у біохімічному плані.

При дослідженні активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіона в обстежених хворих було встановлено, що у більшості пацієнтів до початку МР мало місце вірогідне зниження активності усіх трьох вивчених ферментів – ГП, ГР та ГТ, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ (табл. 1). Так, активність ГП у хворих на на СП, сполучену з ХНХ на тлі СПС, до початку проведення лікування була знижена в основній групі в середньому в 1,34 рази ( $P < 0,05$ ) та в групі зіставлення в 1,31 рази ( $P < 0,05$ ), активність ГР була знижена в основній групі в середньому в 1,56 рази порівняно з показником норми ( $P < 0,01$ ) та в групі зіставлення – в 1,53 рази ( $P < 0,01$ ), активність ГТ відносно норми до початку лікування складала в основній групі в 1,42 рази ( $P < 0,01$ ) та в групі

зіставлення – 1,4 рази ( $P < 0,01$ ). При цьому показники активності всіх вивчених специфічних ферментів СГ до початку МР в основній групі та групі зіставлення суттєво не відрізнялися ( $P > 0,1$ ), що свідчить про однотиповість вивчених груп хворих у біохімічному плані. Таким чином, можна вважати, що суттєве зниження вмісту ВГ у сироватці крові в обстежених хворих може бути пов'язано не лише з підвищенням споживанням відновленої форми глутатіону, але й також з недостатньою його регенерації з ОГ внаслідок зниження активності специфічних ферментів СГ, які забезпечують відновлення ОГ та поповнення пулу ВГ у крові.

Клінічне обстеження у динаміці дозволило встановити, що в ході МР в основній групі хворих вже протягом перших двох тижнів з моменту початку МР з використанням комбінації АЕЗ та інтеллану зменшується та потім зникає більшість клінічних симптомів, які свідчать про загострення захворювання. В групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняті препарати, тривалість збереження клінічної симптоматики загострення хронічного патологічного процесу у ГБС зберігалася у середньому на 6-7 днів довше ( $P < 0,05$ ). Одночасно з поліпшенням клінічної симптоматики під впливом терапії з додатковим включенням комбінації АЕЗ та інтеллану відмічається також позитивна динаміка з боку біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (відмічається зниження до норми вмісту білірубину, в тому числі його прямої фракції, ліквідація гіпертрансфераземії, нормалізація показника тимолової проби та інш.).

Повторне вивчення біохімічних показників редокс-системи глутатіону після завершення курсу МР дозволило встановити, що в основній групі хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС за вказаний термін відмічена практично повна нормалізація вивчених показників, в той час як у групі зіставлення тенденція до покращення показників СГ була менш виражена. Тому на момент завершення МР проаналізовані показники СГ у хворих групи зіставлення істотно відрізнялися як від показників норми, так і основної групи обстежених (табл. 2).

Таблиця 2. Показники СГ у хворих на на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, після завершення МР ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=44)	зіставлення (n=36)	
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,03^*$	$< 0,05$
ОГ, ммоль/л	$0,16 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,03^{**}$	$< 0,01$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$5,7 \pm 0,08$	$2,45 \pm 0,07^{**}$	$< 0,001$
ГП, нмоль ГВ/хв · г Нб	$156,2 \pm 6,3$	$155,7 \pm 5,2$	$131,5 \pm 5,0^*$	$= 0,05$
ГР, мкмоль НАДФ/хв · г Нб	$35,4 \pm 1,5$	$35,0 \pm 1,5$	$26,1 \pm 1,4^*$	$= 0,05$
ГТ, нмоль ГВ/хв · г Нб	$139,5 \pm 5,4$	$137,9 \pm 4,9$	$114,2 \pm 5,2^*$	$< 0,05$

Так, рівень ВГ у крові хворих групи зіставлення складав на момент завершення МР в середньому  $(0,81 \pm 0,03)$  ммоль/л, що було в 1,23 рази нижче показника норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,2 рази нижче відповідного показника в основній групі ( $P < 0,05$ ). Концентрація ОГ у сироватці крові хворих цієї групи становила на момент завершення МР була в 2,1 рази вище норми ( $P < 0,01$ ) та в 1,94 рази вище відповідного показника в основній групі ( $P < 0,01$ ). Виходячи з того, що у хворих групи зіставлення зберігалися суттєві зсуви рівня ВГ та ОГ, на момент завершення МР за допомогою загальноприйнятих засобів коефіцієнт ВГ/ОГ в цій групі також був значно нижче як норми – в середньому в 2,55 рази ( $P < 0,001$ ), так і відповідного

індекса в основній групі – в середньому в 2,32 рази ( $P < 0,001$ ). Отже, отримані дані свідчать, що включення до комплексу МР хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, комбінації АЕЗ та інтеллану позитивно впливає на стан СГ, оскільки забезпечує чітко виражену позитивну динаміку у вигляді підвищення вмісту ВГ у крові та коефіцієнту ВГ/ОГ.

При повторному біохімічному обстеженні було також встановлено, що на момент завершення МР у хворих основної групи відмічалася чітко виражена позитивна динаміка активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону (ГП, ГР, ГТ), яка в більшості випадків нормалізувалася (табл. 2). В групі зіставлення, в якій МР проводилося лише із

застосуванням загальноприйнятих засобів, відмічалася суттєво менше відновлення активності вивчених ферментів СГ, та при цьому проаналізовані показники залишалися вірогідно зменшеними стосовно норми (табл. 2). Дійсно, у хворих групи зіставлення активність ГП на момент завершення МР залишалася в середньому в 1,2 рази ( $P<0,05$ ) нижче норми, ГР – в 1,36 рази ( $P<0,05$ ), ГТ – в 1,22 рази ( $P<0,05$ ). Отже, отримані дані свідчать, що включення до МР хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, комбінації АЕЗ та інтеллану оказує чітко виражений позитивний вплив на стан СГ, що проявляється нормалізацією вмісту у крові хворих ВГ, суттєвим підвищенням коефіцієнту ВГ/ОГ та чіткою тенденцією до відновлення активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону – ГП, ГР та ГТ.

За даними диспансерного нагляду тривалість збереження повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС у 37 пацієнтів основної групи (84,1 %) складала 1 рік та більше (період диспансерного нагляду) та у 7 осіб (15,9 %) – від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була менше та становила у 17 хворих (47,2 %) від 3 до 6 місяців, у 7 обстежених (19,4 %) – від 7 до 11 місяців, і у 12 пацієнтів (33,3 %) – 1 рік та більше. Отже, клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи, яка в комплексі МР отримувала комбінацію АЕЗ та інтеллану відмічалася в 2,53 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення ( $P<0,01$ ).

Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації АЕЗ та інтеллану до загальної програми МР хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС.

#### Висновки:

Клінічна картина СП, сполученого з ХНХ на тлі СПС, до початку МР характеризувалася наявністю помірно вираженого синдрому «правого підребір'я», диспептичним синдромом та типовими клінічними проявами СПС.

1. До початку МР у обстежених хворих з хронічною коморбідною патологією ГБС на тлі СПС встановлено вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові, переважно за рахунок фракції прямого білірубину, підвищення активності сироваткових амінотрансфераз – АЛАТ та АсАТ, показника тимолової проби; у частини хворих – помірне підвищення активності екскреторних ферментів - ГГТП та ЛФ.

2. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини у обстежених хворих на СП, сполученого з ХНХ на тлі СПС, було виявлено збільшення розмірів печінки, підвищення або

нерівномірність ехогенності паренхіми, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки, тобто зміни, які були характерні для стеатогепатиту, а також потовщення стінки ЖМ, переважно в межах 3-7 мм, у частини хворих - двоконтурність його стінки, деформація ЖМ спайками або перетинками, при цьому у порожнині ЖМ нерідко виявлялася наявність концентрованої жовчі (біліарного сладжу) та мікролітів.

3. У хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, до початку МР було встановлено наявність дисбалансу з боку СГ – рівень ВГ був зниженим в 1,59 рази в основній групі та в 1,56 рази у хворих групи зіставлення; концентрація ОГ була вище норми в середньому в 3,1 рази в основній групі та в 2,93 рази у пацієнтів групи зіставлення; співвідношення ВГ/ОГ у хворих основної групи було в середньому в 4,8 рази менш значень норми та у пацієнтів групи зіставлення - в 4,6 рази нижче. При цьому активність ГП у хворих основної групи була зменшена в середньому в 1,34 рази, ГР - в 1,56 рази, ГТ - в 1,42 рази; у пацієнтів групи зіставлення активність ГП була знижена в середньому в 1,31 рази стосовно норми, ГР - в 1,53 рази, ГТ - в 1,4 рази.

4. При повторному вивченні після завершення курсу МР було встановлено, що в основній групі у переважної більшості обстежених вивчені біохімічні показники нормалізувалися, в той час як у хворих групи зіставлення, їхня тенденція до покращення була менш виражена. Тому на момент завершення МР значення даних показників в групі зіставлення істотно відрізнялися норми, а саме вміст ВГ був в 1,23 рази нижче відповідного показника норми, в той час як концентрація ОГ перевищувала його в 2,1 рази; коефіцієнт ВГ/ОГ був нижче норми в середньому в 2,55 рази. Активність ферментів редокс-системи глутатіону у хворих групи зіставлення залишалася вірогідно зниженою стосовно норми: ГП - в 1,2 рази, ГР – в 1,36 рази, ГТ – в 1,22 рази.

5. Отримані результати дозволяють вважати, що включення комбінації АЕЗ та інтеллану до комплексу МР хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, патогенетично обгрунтовано, доцільно та клінічно перспективно, що дозволяє рекомендувати застосування цієї комбінації фітозасобів в комплексній терапії хворих зі сполученою хронічною патологією ГБС невірусного генезу.

6. Перспективою подальших досліджень можна вважати продовження досліджень стосовно механізмів фармакологічної дії комбінації АЕЗ та інтеллану при МР хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, в тому числі вивчення її можливого впливу на імунологічні показники.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Артишока екстракт-Здоров'я: інструкція до клінічного застосування / затверджена 11.12.03 Наказом МОЗ України № 572.
2. **Бабак О.Я.** Артишока екстракт-Здоровье (фармакологические свойства и клиническое применение) / **О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко.** – Харьков; Луганск: изд-во Элтон, 2006. – 102 с.
3. **Бабак О.Я.** Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / **О.Я. Бабак** // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
4. **Буверов А.О.** Жирная печень: причины и последствия / **А.О. Буверов** // Практикующий врач. – 2006. – № 1. – С. 36-38.
5. **Гриднев О.С.** Перекисне окислення ліпідів і печінка / **О.С. Гриднев** // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 80 – 83.
6. **Гарник Т.П.** Артишок полевой (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов / **Т.П. Гарник, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин** // Проблеми екології, та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. – 2006. – Вип. 6 (75). – С. 17 - 36.
7. Динаміка концентрації «середніх молекул» у сироватці крові хворих на синдром менеджера при застосуванні сучасного комбінованого фітозасобу інтеллану / **Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадин, В.О. Петріщева** // Пробле-

ми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – 2010. – Вип. 4 (100). – С. 187-189.

8. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология / **Г.Н. Дранник**. – [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.

9. **Дранник Г.Н.** Синдром повышенной утомляемости в клинической практике: клинико-эпидемиологические и иммунологические исследования / **Г.Н. Дранник, В.М. Фролов** // Проблемы экологич. та медич. генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 3 (45). – С. 124-126.

10. **Дранник Г.М.** Синдром підвищеної стомленості в практичній медицині / **Г.Н. Дранник, В.М. Фролов** // Проблеми екологічної та мед. і генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2003.- Вип. 1 (47).- С. 74-82.

11. **Драпкина О.М.** Неалкогольная жировая болезнь печени - современный взгляд на проблему / **О.М. Драпкина, В.И. Смирнин** // Лечащий врач – 2010. – Т. 5, № 5. – С. 26-30.

12. Інтеллан: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 22.01.07 р. Наказом МОЗ України № 18.

13. **Лапач С.Н.** Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.

14. **Лапач С.Н.** Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.

15. **Мазо В.К.** Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / **В.К. Мазо** // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 1999. – № 1. – С. 47 – 53.

16. **Мальцев Г.Ю.** Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / **Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко** // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69-72.

17. **Мешишен И.Ф.** Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / **И.Ф. Мешишен** // Применение ферментов в медицине: материалы докладов научной конференции. – Симферополь, 1987. – С. 135 – 136.

18. **Мешишен И.Ф.** Окисление и восстановление глутатиона / **И.Ф. Мешишен, И.В. Петров** // Украинский. биохимический журнал. – 1983. – Т. 55, № 4. – С. 571 – 573.

19. **Пересадин М.О.** Ефективність комбінованого фітозасобу інтеллану в лікуванні хворих з синдромом психоємційного

вигорання / **М.О. Пересадин, В.М. Фролов, М.О. Березовська**: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю [«Нейроінфекції у практиці клініциста: проблеми діагностики та лікування»], (Харків, 31 березня – 1 квітня 2011 р.). – С. 197-199.

20. **Скворцов В.В.** Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / **В.В. Скворцов** // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7 – 13.

21. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк** [та інш.]. – Київ, 2005. – 56 с.

22. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под ред. **Л.Л. Громашевской**. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

23. **Фадеев Г.Д.** Патологические механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / **Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова** // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88 – 95.

24. **Фадеев Г.Д.** Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / **Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко** // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №1. – С. 8 – 13.

25. **Філіпов Ю.О.** Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006 – 2008 рр. / **Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скирда** // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59.

26. **Шупер С.В.** Показники психоємційного стану хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в сполученні із гіпертонічною хворобою при застосуванні сучасного фітозасобу інтеллану на етапі медичної реабілітації / **С.В. Шупер** // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 3. – С. 212-215.

27. **Adams L.A.** The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / **L.A. Adams, J.F. Lymp, J. Sauver** // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 129. – P. 113-121.

28. **Day C.P.** Steatohepatitis: a tale of two «hits»? / **C.P. Day, O.F.W. James** // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 842 – 845.

29. **Elshtein N.** Polymorbidity in gastroenterological practice / **N. Elshtein** // Acta Medica. – 2006. – № 5. – P. 70-73.

30. **Nesland J.M.** Chronic cholecystitis / **J.M. Nesland** // Ultrastruct. Pathol. – 2004. – Vol. 28 (3). – P. 121-124.

**Трофименко О.М.** Вплив сучасного фітопрепарату артишоку екстракт Здоров'я та комбінованого фітозасобу інтеллану на показники системи глутатиону при медичній реабілітації хворих на стеатоз печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомленості // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 209-214.

Вивчений вплив сучасного фітопрепарату артишоку екстракт-Здоров'я (АЕЗ) та комбінованого фітозасобу інтеллану на показники системи глутатиону (СГ) при медичній реабілітації (МР) хворих на стеатоз печінки (СП), поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) на тлі синдрому підвищеної стомленості (СПС). Встановлено, що до початку МР у хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС має місце зниження рівня відновленого глутатиону, підвищення рівня окисленого глутатиону та пригнічення ферментів редокс-системи глутатиону. Включення комбінації фітопрепаратів АЕЗ та інтеллану до МР хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, сприяє досягненню повноцінної клініко-біохімічної ремісії та нормалізації вивчених показників СГ.

**Ключові слова:** стеатоз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, синдром підвищеної стомленості, система глутатиону, артишоку екстракт-Здоров'я, інтеллан, медична реабілітація.

**Трофименко А.Н.** Влияние современного фитопрепарата артишока экстракт-Здоровье и комбинированного фитосредства интеллана на показатели системы глутатиона при медицинской реабилитации больных стеатозом печени, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом на фоне синдрома повышенной утомляемости // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 209-214.

Изучено влияние современного фитопрепарата артишока экстракт-Здоровье (АЭЗ) и комбинированного фитосредства интеллана на показатели системы глутатиона (СГ) при медицинской реабилитации (МР) больных стеатозом печени (СП), сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом (ХНХ) на фоне синдрома повышенной утомляемости (СПУ). Установлено, что до начала МР у больных СП, сочетанным с ХНХ на фоне СПС, наблюдается снижение уровня восстановленного глутатиона, повышение уровня окисленного глутатиона и угнетение ферментов редокс-системы глутатиона. Включение комбинации фитопрепаратов АЭЗ и интеллана в комплекс МР больных СП, сочетанным с ХНХ на фоне СПС, способствует достижению полноценной клинико-биохимической ремиссии и нормализации изученных показателей СГ.

**Ключевые слова:** стеатоз печени, хронический некалькульозный холецистит, синдром повышенной утомляемости, система глутатиона, артишока экстракт-Здоровье, интеллан, медицинская реабилитация.

**Trofimenko O.N.** Influence of modern phytopreparation artichoke extract-Zdorovyie and combine phytopreparation intellan on glutation system indexes at medical rehabilitation of the patients with hepatic steatosis combined with chronic uncalculus cholecystitis on background of increased facibility syndrome // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 209-214.

Influence of modern phytopreparation artichoke extract-Zdorovyie (AEZ) and combine phytopreparation intellan on glutation system (GS) indexes at medical rehabilitation (MR) of the patients with hepatic steatosis (HS) combined with chronic uncalculus cholecystitis (CUC) on background of increased facibility syndrome (IFS) was investigated. It was set that before MR at the patients with HS, combined with CUC on background of IFS took place decrease of recovered glutation level, increase of oxidized glutation and oppressing of redox-glutathione system enzymes. Including of combination of phytopreparations AEZ and intellan at MR complex of the patients with HS, combined with CUC on background of IFS, assists achievement of valuable clinical-biochemical remission and normalization of the studied indexes of GS.

**Key words:** hepatic steatosis, chronic uncalculus cholecystitis, increased facibility syndrome, glutathione system, artichoke extract-Zdorovyie, intellan, medical rehabilitation.

Надійшла 12.10.2011 р.  
Рецензент: проф. Л.М.Іванова