

УДК 616.36-002:576.343-57.05.12

© Соцька Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В., Санжаревська І.В., 2011

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ УРСОЛІЗИНУ ТА ФІТОЗАСОБУ З АРТИШОКУ ГЕПАР-ПОС ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С НИЗЬКОГО СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ

Соцька Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В., Санжаревська І.В.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Соцька Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В., Санжаревська І.В. Ефективність препарату урсодезоксихолевої кислоти урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності на тлі хронічного некалькульозного холецистита та його вплив на показники ліпопероксидації і системи антиоксидантного захисту // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 89-94.

Вивчена ефективність комбінації урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) низького ступеня активності (НСА), сполученого з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ). Встановлено, що включення даної комбінації препаратів до комплексу лікування хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ, сприяє покращенню клінічної симптоматики та біохімічних тестів, що характеризують функціональний стан печінки в обстежених пацієнтів та нормалізації в них показників ліпопероксидації і системи антиоксидантного захисту.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, хронічний некалькульозний холецистит, ліпопероксидація, система антиоксидантного захисту, урсолізін, Гепар-ПОС, лікування.

Соцькая Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В., Санжаревская И.В. Эффективность препарата урсодезоксихолевой кислоты урсолисина и фитопрепарата из артишока полевого Гепар-ПОС в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С низкой степени активности, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ее влияние на показатели липопероксидации и системы антиоксидантной защиты // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 89-94.

Изучена эффективность комбинации урсолисина и фитопрепарата из артишока Гепар-ПОС в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) низкой степени активности (НСА), сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ). Установлено, что включение данной комбинации препаратов в комплекс лечения больных ХВГС НСА на фоне ХНХ способствует улучшению клинической симптоматики и лабораторных тестов, которые характеризуют функциональное состояние печени у обследованных пациентов и нормализации у них показателей липопероксидации и системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, хронический некалькулезный холецистит, липопероксидация, система антиоксидантной защиты, урсолисин, Гепар-ПОС, лечение.

Sotskaya Ya.A., Frolov V.M., Kruglova O.V., Sanzarevskaya I.V. Efficiency of ursodeoxyholic acid preparation ursolisin and phytopreparation from *Cynara scolymus* L. Hepar-POS at the treatment of the patients with chronic viral hepatitis C with low degree activity, combined with chronic cholecystitis and its influence on the lipoperoxidation and antioxidant system // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 89-94.

Efficiency of ursolisin and phytopreparation from artocchoke Hepar-POS at the treatment of the patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) with low degree activity (LDA) combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) was studied. It is set that plugging of this combination of preparation in the complex of treatment of patients with CVHC with LDA, combined with CUC instrumentaled of clinical symptoms and laboratory indexes, which characterize functional state of the liver and, thus, stipulates achievement of clinical and biochemical remission of liver and gallbladder combined chronic pathology and normalisation of indexes of lipoperoxidation and antyoxidant system.

Key words: chronic viral hepatitis C, chronic uncalculosis cholecystitis, lipoperoxidation and antyoxidant system, ursolisin, Hepar-POS, treatment.

Вступ. Згідно даних сучасних клініко-епідеміологічних та статистичних досліджень, на сьогодні в клініці внутрішніх хвороб, зокрема захворювань гастроентерологічного профілю, превалюють сполучені хронічні захворювання, які носять характер коморбідної патології [11, 29, 30]. За останні десятиріччя в Україні та інших країнах світу відмічається суттєве підвищення частоти захворюваності на хронічну патологію печінки та, поперед усього, на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС), який в теперішній час досягає вже епідемічного характеру та убиквітарної розповсюдженості [3, 7, 25]. Відомо, що в більшості випадків ХВГС має низьку активність, що викликає труднощі у його діагностиці [9]. Серед хронічної патології гепатобілярної системи (ГБС) провідне значення має хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), який в теперішній час дуже поширений в Україні та за її межами [17, 21, 22]. Клінічний досвід показує, що ХВГС та ХНХ досить часто сполучаються, та така поєднана хвороба має характер сполу-

ченої (коморбідної) патології [16, 30].

Оскільки відомо, що у багатьох хворих ХВГС перебігає з низьким ступенем активності (НСА) вірусної реплікації, та нерідко навіть з нормальним рівнем сироваткових амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), при цьому при наявності сполученої патології ГБС на перше місце може виходити клініка уражень жовчовивідних шляхів (ЖВП), та поперед усього, ХНХ [16, 30]. При цьому тривале диспансерне дослідження дозволяє вважати, що в подальшому у частини пацієнтів з такою коморбідною патологією все ж таки відмічається прогресування патологічного процесу у печінці з розвитком у виході фіброзу цього органу [3].

Відомо, що питання стосовно тактики лікування та медичної реабілітації хворих на коморбідну патологію у вигляді ХВГС та ХНХ є вельми складним внаслідок необхідності застосування значної кількості препаратів, що впливають на різні ланки патогенезу сполученої патології та водночас уникнення негатив-

вного впливу на паренхіму печінки за рахунок поліпрагмації [16, 29].

Протягом багатьох років ми аналізуємо порівняльну ефективність різноманітних підходів до лікування та медичної реабілітації хворих на ХВГС з НСА, поєднаний з хронічними запальними захворюваннями ЖВШ, зокрема ХНХ. Оскільки клінічний досвід показує, що в більшості випадків сполучена патологія у вигляді ХВГС, сполученого з ХНХ, перебігає з наявністю синдрому часткового внутрішньопечінкового холестази (холестатичного компонента), загальноприйнята терапія таких хворих недостатньо ефективна та потребує подальшого удосконалення. В цьому плані нашу увагу привернула можливість використання у комплексі лікування хворих з ХВГС НСА, сполученого з ХНХ, комбінації препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [18] та фітозасобів з артишоку польового (*Synara scolymus* L.) [2]. Так, за останні роки вивчається ефективність при даній патології препарату УДХК урсолізину [8] та сучасного фітозасобу з гепатотропною та жовчогінною активністю Гепар-ПОС [6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету (ЛДМУ) і являє собою фрагмент тем НДР: «Клініко-патогенетична характеристика коморбідної патології: хронічного вірусного гепатиту С низького ступеня активності поєднаного з хронічним некалькульозним холециститом на тлі вторинних імунodefіцитних станів, лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0108U004716) та «Ефективність фітопрепаратів та засобів рослинного походження в лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією системи травлення та вторичними імунodefіцитними станами» (№ держреєстрації 0108U009463).

Мета роботи – оцінка ефективності комбінації препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС при лікуванні хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ та її вплив на показники ліпопероксидації і системи антиоксидантного захисту.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 150 осіб, хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ. Для реалізації мети дослідження обстежені пацієнти були розподілені на дві групи: основну (78 осіб) та зіставлення (72 пацієнта), які були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та частотою загострень хронічної патології ГБС. Діагноз сполученої патології ГБС встановлювався у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [19] з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних імуноферментного аналізу (ІФА) та сонографічного дослідження органів черевної порожнини.

В усіх обстежених хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була встановлена за допомогою методу ІФА на наявність маркерів вірусу гепатиту С (HCV) та потім підтверджена методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з вивченням генотипу HCV та вірусного навантаження. При цьому до роботи включали лише хворих при низькому ступеню активності ХВГС, що характеризувалося

помірним цитолізом (активність АЛАТ не перевищувала 2,0 ммоль/л*год та активність АсАТ була не вище 1,4 ммоль/л*год) при вірусному навантаженні не більше 300 тис/мл копій РНК HCV [7]. При проведенні генотипування HCV було встановлено, що в обстежених хворих основним генотипом вірусу гепатиту С був перший (1), який виявлений у 100 осіб (66,7%), зокрема у 52 пацієнтів (34,7%) – генотип 1b. Генотип 2 HCV був виявлений у 10 хворих (6,7%), генотип 3 HCV – у 32 хворих (21,3%). У 8 пацієнтів (5,3%) генотип HCV встановлений не був.

Лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Київ, 2005) [19]. Протівірусне лікування ХВГС проводили вітчизняним α -2 β рекомбінантним інтерфероном – лаферобіоном у вигляді ректальних супозиторіїв та індуктором синтезу ендогенного інтерферону – циклофероном. Лаферобіон призначали по 1 млн. МО 3 рази на добу протягом 15-20 днів поспіль, потім по 1 млн. МО 2 рази на добу ще 15-20 днів, після чого здійснювали ще 10-20 введень ректальних свічок по 1 млн. МО через день. Циклоферон вводили у вигляді 12,5% розчину по 2 мл 1 раз на день внутрішньом'язово 5 днів поспіль, потім по 2 мл 12,5% розчину через день – здійснювали ще 10 ін'єкцій препарату. Після досягнення клініко-біохімічної ремісії гепатиту С переходили на таблетований прийом циклоферону - по 150 мг (1 таблетці) 2 рази на тиждень на курс 50 таблеток (введення циклоферону продовжували в період диспансерного нагляду пацієнтів). Крім того, хворі основної групи в ході лікування отримували додатково комбінацію сучасного гепатозахисного препарату УДХК урсолізину по 1 капсулі (300 мг) 3 рази на день протягом 30-40 днів [18] та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС по 1 капсулі (400 мг) 3 рази на добу відразу від вживання їжі протягом 40-60 днів поспіль [6].

Урсолізін містить в своєму складі в якості діючого компонента УДХК [8, 12]. УДХК – це третинна нетоксична жовчна кислота, що володіє гепатопротекторним, холекинетичним, літолітичним, гіпохолестеринемичним та антиоксидантним ефектами [26]. Встановлено, що УДХК позитивно впливає на біохімічні параметри оксидативного стресу, зменшує активність ліпопероксидації та покращує ліпідний спектр крові [12]. Слід підкреслити, що УДХК є єдиним гепатопротектором, гепатозахисна активність якого встановлена методами доказової медицини, причому урсолізін ефективний навіть при наявності у хворих чітко вираженого холестатичного компонента [26]. Підкреслюється, що УДХК добре переноситься хворими та не викликає ніяких побічних ефектів, в тому числі алергічних [26]. В теперішній час встановлено, що поряд з гепатопротекторною активністю, УДХК володіє імуномодулюючими властивостями [27]. При цьому препарати УДХК раніше у хворих на ХВГС, сполучений з ХНХ, не використовувалися.

Гепар-ПОС – це сучасний лікарський засіб рослинного походження, який містить у своєму складі екстракт артишоку польового [6]. Цей засіб зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/8975/01/01) та дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 572. Діючою речовиною препарату

є рослинна сировина – сухий екстракт з листя артишоку посівного (синоніми: артишок польовий, колючий, тобто *Synara scolymus* L.). Відомо, що екстракт артишоку володіють високим ступенем біологічної активності [2, 5]. При цьому основні компоненти цих екстрактів включають три групи фармакологічно активних речовин: фенольні сполуки, з яких найбільш важливими є цинарин, фенолокислоти та біофлавоноїди [23, 28]. Фенольна сполука цинарин в поєднанні з фенолокислотами та біофлавоноїдами, що містяться у складі артишоку, чинять жовчогінну, сечогінну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та гепатопротекторну дію препарату [2, 5]. Фенолокислоти, що входять до складу екстракту артишоку (кавова, хлорогенова, неохлорогенова, кофєїлхіна) володіють високою біологічною активністю та обумовлюють імунотропний ефект препаратів з артишоку посівного [2, 5]. Основними фармакологічними механізмами дії екстракту артишоку є холеретичний та детоксикуючий ефекти за рахунок стимулювання секреції води, електролітів, жовчних кислот, холестерину, лецитину та жовчних пігментів [23]. Концепція використання гепатопротекторів рослинного походження в лікуванні хронічної патології печінки відповідає сучасним поглядам на ефективність лікування та медичної реабілітації хворих з хронічними ураженнями ГБС [10, 13].

Загальноприйнятні лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів [20] наступні біохімічні показники: рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ та екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) і γ -глутамілтранспептидази (ГГТП); вміст холестерину та β -ліпопротеїдів у крові; показник тимолової проби. Для реалізації мети дослідження для реалізації мети дослідження у всіх обстежених вивчали активність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ). З показників ПОЛ вивчали вміст у сироватці крові проміжних продуктів ліпопероксидації – дієнових кон'югат (ДК) [4] та кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) [1]. Крім того, вивчали показник перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Стан системи АОЗ визначали за показниками активності ферментів з антиоксидантною активністю – каталази (КТ) [14] та супероксиддисмутази (СОД) [15].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional[®], Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica; при цьому враховували при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях ефективності лікарських засобів [24].

Отримані дані та їх обговорення. На момент початку лікування переважна більшість обстежених нами пацієнтів з'являли скарги на стан здоров'я, що пов'язані з наявністю помірного загострення або нестійкої ремісії хронічних захворювань ГБС. Так, привертали увагу досить часті скарги хворих на під-

вищену стомлюваність, зниження працездатності та емоційного тону, а також підвищену дратівливість, емоційну нестійкість, що нерідко досягала ступеня експлозивності. Майже у третини обстежених пацієнтів були виявлені порушення сну у вигляді пізнього засинання, раннього пробудження, поверхневого сну з частим пробудженням та водночас підвищеною сонливості в день. Такий сон, як правило, не забезпечував хворим повноцінного нічного відпочинку, після нього було відсутнє відчуття ранкової свіжості, протягом дня такі хворі відмічали наявність тяжкості у голові та дифузного головного болю. Крім того, хворі в яких мало місце порушення сну, вони нерідко скаржилися також на часту апатію та байдужість до оточуючого, відчуття запаморочення, загальний поганий настрій. Виходячи з наявності загострення або нестійкої ремісії хронічної патології ГБС практично усі хворі з'являли скарги на тяжкість у правому підбер'ї, гіркоту та іноді металевий смак у роті, зниження апетиту та інші диспептичні прояви (закрепи або їхнє чергування з проносами). При порівняльному аналізі було встановлено, що до початку проведення лікування частота суб'єктивної симптоматики (скарги хворих на стан здоров'я) в обох групах – основної та зіставлення була практично однаковою ($P > 0,05-0,1$), що свідчило про однотиповість цих двох груп.

При аналізі об'єктивної клінічної симптоматики в обстежених хворих до початку лікування було встановлено наявність симптомів, які характерні для хронічної патології ГБС: помірної гепатоспленомегалії, субіктеричності склер у частини пацієнтів також блакитності склер, тобто позитивної ознаки Високовича. З малих „печінкових” симптомів постійними були наявність незначної кількості телеангіоектазій, пальмарної еритеми, розширення дрібних судин шкіри на бокових поверхнях тулуба. Показово, що більш ніж у третини хворих виявлений позитивний симптом Кера та дещо рідше симптом Ортнера, що свідчить про наявність загострення хронічного запального процесу у ЖВШ. У хворих з даною коморбідною патологією є характерним часті загострення запального процесу у ЖМ (4 разів на рік та більше), а також астено-невротичної або астено-депресивної симптоматики, яка може мати характер синдрому підвищеної стомленості і навіть хронічної втоми, тривале збереження загострення запального процесу у ЖМ та паренхімі печінки.

Серед обстежених осіб також ресструвалася чітко виражена мармуровість долонь та передпліч, яка часто сполучалася похолоданням кінцівок та нерідко наявністю холодного липкого поту, тривалий червоний або змішаний дермографізм та інші ознаки, які характерні для дисбалансу вегетативного відділу нервової системи. Дуже характерним було також обкладення язика білим або сірим брудним нальотом, а також потріскання червоної облямівки губ, що могло свідчити про наявність полігіповітамінозу. Слід зазначити, що частота об'єктивної симптоматики у хворих основної групи та групи зіставлення була практично однаковою ($P > 0,05-0,1$), що свідчить про однотиповість обох груп.

При лабораторному обстеженні встановлено, що у обстежених хворих до початку проведення лікування мають місце помірно виражені зсуви біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Так, загальна концентрація білірубину у

крові осіб обох груп в переважній кількості випадків була біля верхньої межі норми, при цьому, однак, вміст у сироватці крові прямого (зв'язаного) білірубіну був у більшості випадків помірно підвищений та складав в середньому (10,4±0,15) мкмоль/л, що свідчить про деяке напруження та помірно виражені порушення білірубінового (пігментного) обміну. Активність сироваткових аминотрансфераз (АлАТ та АсАТ) в обстежених хворих була помірно підвищена, показник тимолової проби складав 5,2-7,8 од. Показово, що у більшості обстежених (98 осіб, тобто 65,3 % випадків) були помірно збільшені рівні активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГТПП, а також був підвищений рівень холестерину та β-ліпопротеїдів у сироватці крові, що було розцінено як наявність холестатичного компонента. Саме це було підставою для призначення обстеженим хворим препарату УДХК урсолізину, оскільки встановлено його ефективність при наявності синдрому внутрішньопечінкового холестазу [10, 26].

За даними УЗД органів черевної порожнини у хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ, встановлено збільшення печінки та селезінки, підвищена лунощільності паренхіми печінки, неоднорідність луноструктури паренхіми печінки, розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків. Крім того у всіх обстежених було встановлено потовщення стінки ЖМ в межах 3-5 мм, нерідко деформація ЖМ перетинками, наявність в порожнині ЖМ детриту (біліарного сладжу), тобто концентрованої жовчі та нерідко і „піску” (мікролітів).

При проведенні лікування з використанням комбінації урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС було встановлено, що у осіб основної групи швидкість ліквідації ознак загострення ХВГС НСА на тлі ХНХ була більш суттєво вираженою, ніж у пацієнтів, які отримували лише загальноприйняті препарати. У пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті засоби лікування позитивна динаміка в плані скорочення частоти виявлення симптомів астено-невротичного регістру, а також проявів, характерних для наявності хронічної патології ГБС було менш ви-

раженою, завдяки чому більш ніж у третини хворих зберігалася чітко виражена суб'єктивна симптоматика, яка свідчила про незавершеність загострення хронічного запального процесу у ГБС та наявності ознак нестійкої ремісії гепатобіліарної патології.

При аналізі об'єктивної клінічної симптоматики після лікування хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ, було встановлено, що найбільш виражена позитивна динаміка клінічних показників також була характерна для хворих основної групи, яка додатково отримувала комбінацію урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС. На момент завершення лікування частота збереження гепатомегалії в основній групі була в 1,6 рази менш, ніж у хворих групи зіставлення, субіктеричності склер - в 1,3 рази менш, блакитності склер (позитивна ознака Високовича) – в 1,2 менш, позитивних симптомів Кера – в 1,45 рази та Ортнера – в 1,5 рази менш. В групі зіставлення також частіше зберігалися такі ознаки, як мармуровість долонь, зниження тургору шкіри (в 1,6 рази). Таким чином, виявлено, що при включенні комбінації урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС до комплексу лікування у хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ відмічається більш значна тенденція до ліквідації або зменшення інтенсивності клінічної симптоматики, що свідчить про загострення хронічної патології ГБС.

У хворих з ХВГС НСА, сполучений з ХНХ, до початку лікування відмічалася збільшення концентрації у сироватці крові продуктів ПОЛ, а саме у хворих основної групи вміст МДА перевищував норму в середньому в 2,3 рази, у осіб групи зіставлення - в 2,26 рази; концентрація ДК в основній групі була в 2,83 рази вище норми, у хворих групи зіставлення – в 2,79 рази; інтегральний показник ПГЕ в основній групі був вище норми в 2,9 рази, в групі зіставлення – 2,88 рази. Активність ферментів системи АОЗ у хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ, до початку лікування була зниженою. Так, активність КТ у осіб основної групи знижувалася в середньому до (286±12) МО мг/Нб, при нормі 392±8,2 МО мг/Нб; P<0,05), тобто в 1,27 рази; у групі зіставлення – 290±14 (P<0,05) – в 1,25 рази.

Таблиця 1. Показники ПОЛ та системи АОЗ у хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ, до початку лікування (M±m)

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=78)	зіставлення (n=72)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,3	7,34±0,35***	7,26±0,4***	>0,05
ДК, мкмоль/л	6,25±0,4	17,7±0,5***	17,3±0,6***	>0,05
ПГЕ, %	3,5±0,2	10,4±0,5***	10,1±0,45***	>0,05
КТ, МО/мгНб	365±10	286±12**	290±14**	>0,1
СОД, МО/мгНб	28,2±1,2	15,4±1,4**	16,1±1,5**	>0,05

Примітки: в табл. 1 та 2 вірогідність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P – вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

Активність СОД до початку лікування в основній групі пацієнтів з наявністю загострення хронічної патології печінки знижувалася в 1,83 рази та у групі зіставлення – в 1,75 рази (табл. 1). Отримані дані свідчать, що значення показників, які зазнавали вивчення, були однаковими в основній групі та групі зіставлення, що було необхідною умовою для вивчення ефективності запропонованої комбінації препаратів в комплексі лікувальних заходів у хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ.

При повторному обстеженні на момент завершення основного курсу лікування було встановлено, що у осіб основної групи, які додатково отримували

сучасний препарат УДХК урсолізин та фітозасіб Гепар-ПОС відмічалася практично повна нормалізація вивчених біохімічних показників (табл. 2). У хворих групи зіставлення позитивна динаміка була суттєво менш вираженою та тому після завершення лікування рівень МДА у крові хворих групи зіставлення був в 1,94 рази вище за норму (P<0,01) та в 1,83 рази вище аналогічного показника в основній групі (P<0,05). Концентрація ДК у крові хворих групи зіставлення після завершення лікування була в середньому в 1,78 рази вище за норму (P<0,01) та в 1,68 рази вище, ніж в основній групі (P<0,05). Показник ПГЕ після завершення лікування у хворих групи зіставлення був у 1,91

рази вище за норму та в 1,86 рази вище аналогічного показника в основній групі. У хворих основної групи, яка отримувала в комплексі лікування додатково комбінацію урсолізину та фітозасіб Гепар-ПОС відмічалася практично повна нормалізація активності ферментів системи АОЗ – КТ і СОД. В той же час відмічена вірогідна різниця між активністю каталази у хворих основної групи та групи зіставлення ($P < 0,05$), а також активністю СОД ($P = 0,05$). Таким чином, включення урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС до комплексу лікування хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ,

сприяє сприяє суттєвому зниженню та потім повній нормалізації біохімічних показників, які характеризують рівень ПОЛ та стан системи АОЗ. У осіб, що отримували лише загальноприйняте лікування, відмічалася незначна позитивна динаміка біохімічних тестів, які характеризують рівень ПОЛ та стан системи АОЗ та на момент завершення терапії вивчені показники залишалися вірогідно зміненими як відносно відповідного показника в основній групі, так і стосовно відповідних показників норми.

Таблиця 2. Показники ПОЛ та системи АОЗ у хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ, після завершення лікування ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=78)	Зіставлення (n=72)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,3	3,4±0,25	6,22±0,3**	<0,01
ДК, мкмоль/л	6,25±0,4	6,6±0,3	11,1±0,5**	<0,01
ПГЕ, %	3,5±0,2	3,6±0,25	6,7±0,3**	<0,01
КТ, МО/мгНб	365±10	361±11	311±12*	<0,05
СОД, МО/мгНб	28,2±1,2	27,9±1,6	20,5±1,6*	<0,05

Отже, отримані дані свідчать, що використання комбінації урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС з метою лікування хворих з хронічною патологією ГБС у вигляді на ХВГС НСА на тлі ХНХ, у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії патологічного процесу ГБС сприяє покращенню клінічної (суб'єктивної та об'єктивної) симптоматики та лабораторних (біохімічних) показників в обстежених пацієнтів та обумовлює досягнення клініко-біохімічної ремісії сполученої хронічної патології печінки та ЖМ. Таким чином, включення комбінації препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС до комплексу лікування у хворих зі сполученою патологією ГБС патогенетично обґрунтовано, доцільно та клінічно перспективно і може бути рекомендовано для широкого застосування в клінічній практиці.

Висновки:

1. В клінічному плані у хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ, в період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС, відмічається поєднання диспептичного, болювого, гепатоспленомегалічного, астено-неврогічного або астено-депресивного симптомокомплексів. У хворих з даною коморбідною патологією є характерним часті загострення запального процесу у ЖМ (4 разів на рік та більше), а також астено-неврогічної або астено-депресивної симптоматики, тривале збереження загострення запального процесу у ЖМ та паренхімі печінки.

2. Для пацієнтів з на ХВГС НСА на тлі ХНХ, характерно наявність помірно виражених порушень з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки у вигляді незначного підвищення рівня загального білірубину за рахунок фракції прямого білірубину, збільшення активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби. У більшості обстежених (98 осіб, тобто 65,3 % випадків) мало місце також помірно виражене підвищення активності в сироватці крові екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, а також збільшення вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів, що свідчило про наявність в них часткового синдрому внутрішньопечінкового холестазу, тобто холестатичного компоненту при загостренні хронічної сполученої патології ГБС.

3. У більшості хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ до початку лікування виявлено збільшення ак-

тивності процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення активності ферментів системи АОЗ. Так, до початку лікування у хворих основної групи вміст МДА перевищував норму в середньому в 2,3 рази, у осіб групи зіставлення - в 2,26 рази; концентрація ДК в основній групі була в 2,83 рази вище норми, у хворих групи зіставлення – в 2,79 рази; інтегральний показник ПГЕ в основній групі був вище норми в 2,9 рази, в групі зіставлення – 2,88 рази; активність КТ у осіб основної групи знижувалася в середньому в 1,27 рази; у групі зіставлення – в 1,25 рази, активність СОД – відповідно в 1,83 та 1,75 рази.

4. Включення комбінації урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС до комплексу лікування хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ сприяє покращенню клінічної (суб'єктивної та об'єктивної) симптоматики та лабораторних (біохімічних) показників, що характеризують функціональний стан печінки в обстежених пацієнтів та, таким чином, обумовлює досягнення клініко-біохімічної ремісії сполученої хронічної патології печінки та ЖМ.

5. Встановлено позитивний вплив препарату УДХК урсолізину та сучасного гепатопротекторного фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС у хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ на показники ПОЛ та системи АОЗ. Дана комбінація препаратів сприяє зниженню рівня у крові продуктів ліпопероксидації МДА та ДК та підвищенню активності КТ та СОД.

6. При застосуванні лише загальноприйнятої терапії нормалізації вивчених біохімічних показників не відбувалося: рівень МДА у крові хворих групи зіставлення був в 1,94 рази вище за норму, ДК - в 1,78 рази, показник ПГЕ після завершення лікування у хворих групи зіставлення був в 1,91 рази вище за норму; активність КТ залишалася в 1,2 рази нижче норми, активність СОД – в 1,38 рази. Отримані дані свідчать про збереження порушень метаболічного гомеостазу при застосуванні лише загальноприйнятих препаратів у хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ.

7. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним включення комбінації препарату УДХК урсолізину та сучасного фітозасобу з артишоку польового Гепар-ПОС, до комплексу лікування хворих на на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ, особливо при наявності у пацієнтів в періоді загост-

рення хронічної патології ГБС холестагичного компоненту.

8. Перспективою наших подальших досліджень є продовження дослідження механізмів фармакологічної дії комбінації урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС, у хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ, зокрема її можливий вплив на показники системи глутатіону.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
2. Артишок посевной (Cynara scolymus L.) как пищевое и лекарственное растение / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, И.В. Белоусова, В.С. Гришнина // Фитотерапия. Часопис. – 2006. – № 4. – С. 3-11.
3. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х.Е. Блюм // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2005. – № 1. – С. 20-24.
4. Гаврилов Б.В. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60-63.
5. Гарник Т.П. Артишок полевой (Cynara scolymus L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. – 2006. – Вип. 6 (75). – С. 17 - 36.
6. Гепар-ПОС (Hepar-POS): інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 572 від 07.10.2008 р.
7. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / А.Л. Гурал, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева [и др.] // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 53–63.
8. Жданов К.В. Урсодезоксихолевая кислота - новые возможности патогенетической терапии вирусных гепатитов / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, Ю.В. Лобзин // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2004. – № 1. – С. 86-91.
9. Карпов С.Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности / С.Ю. Карпов, П.Е. Крель // Клиническая медицина. – 2005. – № 1. – С. 14-19.
10. Корсун О.В. Сучасні підходи до фітотерапії хронічного гепатиту / О.В. Корсун, В.Ф. Корсун // Фитотерапия. – 2006. – №3. – С. 3 – 7.
11. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56 – 58.
12. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты / У. Лейшнер // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 3 (17). – С. 60-61.
13. Литвинова Е.В. Гепатопротекторы растительного происхождения в лечении заболеваний печени / Е.В. Литвинова // Фитотерапия. – 2007. – № 3. – С. 75 – 80.
14. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16 – 18.
15. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // Украинский биохимический журн. – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 14 – 27.
16. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб.: изд-во «Крылов», 2008. – 192 с.
17. Соцька Я.А. Клінічні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з хронічним вірусним гепатитом С з низьким ступенем активності на тлі ВІДС / Я.А. Соцька // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 6. – С. 151-153.
18. Суременко Н.С. Оптимизация назначения урсолізину у больных с хроническим вирусным гепатитом С / Н.С. Суременко, О.П. Шевченко, С.Г. Тараненко // Современные проблемы инфекционной патологии человека. – 2010. – Вып. 3. – С. 34-36.
19. 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.
20. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
21. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
22. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59.
23. Энциклопедия лекарственных растений (La Sante par les plantes) / Б. Арналь-Шнебеллен, П. Гетц, Э. Грассар, М. Юнен [и др.] – Б.М. «Ридерз Дайджест», 2004. – 350 с.
24. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
25. Chen S.L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S.L. Chen, T.R. Morgan // Int. J. Med. Sci. – 2006. – № 3. – P. 47 – 52.
26. Efficacy of ursodesoxycholic acid therapy in chronic viral hepatitis C with high serum -glutamyltranspeptidase levels / S. Kiso, S. Kawata, Y. Imai [et al.] // J. Gastroenterol. – 1996. – № 31. – P.75 – 80.
27. Makino I. From a choleric to an immunomodulator historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament / S. Makino, H. Tanaka // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 13. – P. 659-662.
28. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines / A. Pengelly. – New York: Sunflower herbas, 2006. – 105 p.
29. Van den Akker M. Multimorbidity in general practice prevalence, incidence and determinations of co-occurring chronic and recurrent diseases / M. Van den Akker, F. Bruntix, J.F. Metsemakers // J. Clin. Epidemiol. – 1998. – Vol. 51 (5). – P. 367-375.
30. Van Weel C. Comorbidity and guidelines conflicting interests / Van Weel C. // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 350-551.

Надійшла 21.10.2011 р.

Рецензент: проф. А.М.Петруня