

УДК 616.24-002.54.57-085.2.3

© Клочков О.Є., Губергріц Н.Б., 2012

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ УРСОЛІЗИНУ ТА ПРЕПАРАТУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ГЕПАР-ПОС НА РІВЕНЬ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХ ФРАКЦІЙНИЙ СКЛАД У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Клочков О.Є., Губергріц Н.Б.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Клочков О.Є., Губергріц Н.Б. Вплив комбінації урсолізіну та препарату рослинного походження Гепар-ПОС на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх фракційний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі туберкульозу легень // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 105-109.

Вивчений рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їх фракційний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) на тлі туберкульозу легень (ТЛ). Встановлено, що у хворих з ХТГ на тлі ТЛ відмічається підвищення рівня ЦІК, переважно за рахунок їх найбільш токсигенної середньомолекулярної фракції (11S-19S). Застосування комбінації урсолізіну та Гепар-ПОС обумовлює нормалізацію вивчених імунологічних показників. Це свідчить про патогенетичну обґрунтованість та клінічну перспективність включення урсолізіну та Гепар-ПОС до комплексу лікування хворих з ХТГ на тлі ТЛ.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, туберкульоз легень, циркулюючі імунні комплекси, урсолізин, Гепар-ПОС, лікування.

Клочков А.Е., Губергріц Н.Б. Влияние комбинации урсолизина и препарата растительного происхождения Гепар-ПОС на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных хроническим токсическим гепатитом на фоне туберкулеза легких // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 105-109.

Изучен уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных с хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне туберкулеза легких (ТЛ). Установлено, что у больных с ХТГ на фоне ТЛ отмечается повышение уровня ЦИК, преимущественно за счет их наиболее токсигенной среднемолекулярной фракции (11S-19S). Применение урсолизина и гепатозащитного препарата растительного происхождения Гепар-ПОС обеспечивает нормализацию изученных иммунологических показателей. Это свидетельствует о патогенетической обоснованности и клинической перспективности включения урсолизина и Гепар-ПОС в комплекс лечения больных ХТГ на фоне ТЛ.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, туберкулез легких, циркулирующие иммунные комплексы, урсолизин, Гепар-ПОС, лечение.

Klochkov A.E., Gubergrits N.B. Influence of ursolisine and phytopreparation Hepar-POS on the dynamics of circulatory immune complexes a patients with chronic toxic hepatitis on background of lung tuberculosis // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 105-109.

Influence of ursolisine and phytopreparation Hepar-POS on indexes of circulatory immune complexes (CIC) at the patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on background of lung tuberculosis (LT) was detected. It was set that at the patients with CTH on background of LT took place a rise of level of circulatory immune complexes (CIC), mainly due to them most toxic middle molecular fraction (11S-19S). Application of the ursolisine and phytopreparation Hepar-POS provide normalization of the studied immunologic indexes. It testifies to pathogenetic validity and clinical perspective of including of ursolisine and Hepar-POS in the complex of treatment of the patients of CTH on a background LT.

Key words: chronic toxic hepatitis, lung tuberculosis, circulatory immune complexes, ursolisine, Hepar-POS, treatment.

Вступ. За останні десятиріччя згідно даним клініко-епідеміологічних досліджень, серед загальної захворюваності на хронічну патологію гепатобілярної системи (ГБС) суттєво підвищилася частка захворювань печінки токсичного генезу, що обумовлено прогресуючим забрудненням оточуючого середовища токсичними агентами (ксенобіотиками), поширеним застосуванням консервантів та барвників синтетичного походження у харчовій промисловості, частим вживанням лікарських засобів, які є ксенобіотиками та які метаболізуються у печінці і негативно впливають на її функціональний стан [2, 10, 23]. Відомо, що значну частку уражень печінки токсичного генезу займають гепатити медикаментозної етіології, які обумовлені прийомом антибактеріальних засобів, естрогенів, протитуберкульозних препаратів тощо [10, 12, 16, 21].

Рівень захворюваності на туберкульоз легень (ТЛ) в теперішній час як в Україні так і в інших країнах США досяг рівня епідемічного розповсюдження; при цьому у зв'язку з поліантибіотикорезистентністю мікобактерій туберкульозу суттєво погіршилися результати лікування даної хронічної інфекції [13, 17]. В теперішній час, як правило, проводиться поліхіміотерапія ТЛ при якій водночас призначають 5-6 про-

титуберкульозних препаратів протягом 4-6 місяців поспіль, причому ці препарати володіють чітко вираженою гепатотоксичністю [11]. У зв'язку з негативним впливом протитуберкульозних препаратів на функціональний стан печінки у хворих на ТЛ в більшості випадків виникає ХТГ [10]. Тому можна вважати доцільним та перспективним більш детальне вивчення патогенезу ХТГ у хворих на ТЛ.

Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) є важливою характеристикою типу та спрямованості імунних реакцій в організмі хворого [15]. Тому ми вважали доцільним вивчити вміст ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі ТЛ та, виходячи з цього, проаналізувати можливість та перспективність проведення імунокорекції з метою нормалізації вказаних імунологічних показників. Так, при розробці раціональних підходів до оптимізації молекулярного складу ЦІК у хворих на ХТГ на тлі ТЛ, нашу увагу привернула перспективність застосування урсолізіну [6] та препарату рослинного походження Гепар-ПОС [4].

Відомо, що у хворих на туберкульоз при розвитку хронічних уражень печінки по типу ХТГ часто виникає синдром внутрішньопечінкового холестазу, тобто хронічний гепатит перебігає з наявністю чітко

вираженого холестатичного компоненту [5]. Тому при розробці патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ нашу увагу привернула можливість застосування препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), оскільки вони оказують позитивний вплив на функціональний стан паренхіми печінки, у тому числі саме при наявності холестатичного компоненту [7, 18, 19]. Крім того встановлено, що препарати УДХК володіють імуномодулюючою активністю та покращують функціональний стан системи імунітету, в той же час не викликаючи аутоімунних процесів [20]. Є також дані, що при хронічних токсичних та токсико-алергічних гепатитах, які супроводжуються застїєм жовчі та розвитком синдрому внутрішньопечінкового холестаза корисним є призначення препаратів з артишоку колючого (синоніми: артишок посівний, польовий), тобто *Synaps scolymus L.* [1, 3]. Препарати з артишоку володіють антиоксидантною, мембраностабілізуючою, жовчогінною та гепатопротекторною активністю [3], що робить доцільним їхнє використання в комплексі лікарських засобів при хронічній токсичній та токсико-алергічній патології печінки [].

Тому ми вважали доцільним проаналізувати ефективність комбінації препарату УДХК урсолізину [18] та фітозасобу з артишоку колючого - Гепар-ПОС [22] у хворих на ХТГ на тлі ТЛ. Раніше вказана комбінація препаратів при даній патології не використовувалася. Тому при застосуванні урсолізину та Гепар-ПОС ми вважали необхідним вивчити особливості фармакологічної дії вказаної комбінації лікарських засобів, зокрема її вплив на рівень ЦК, виходячи з їх важливої ролі в формуванні хронічної патології печінки [5].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Донецького національного медичного університету ім. М.Горького і є фрагментом теми НДР «Стан печінки та гастродуоденальної зони у хворих на туберкульоз легень при застосуванні протитуберкульозних засобів» (№ держреєстрації 0105U001917).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС на рівень ЦК та їх фракційний склад у хворих з ХТГ на тлі ТЛ.

Матеріали і методи дослідження. Під наглядом знаходилося 90 хворих (54 чоловіка та 36 жінок) віком від 28 до 50 років, які були розподілені на дві групи – основну (47 осіб) та зіставлення (43 пацієнта), що рандомізовані за віком, статтю та тяжкістю ХТГ та ТЛ.

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 крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога. Усі обстежені хворі мешкали в умовах великого промислового регіону Донбасу, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я та показники метаболічного гомеостазу.

Хворі обох груп отримували лікування ТЛ згідно до діючих протоколів в залежності від фази пато-

логічного процесу (загострення або нестійка ремісія) [17]. У відповідності до Наказів № 384 та 385 МОЗ України всі протитуберкульозні препарати по показанням до їх призначення розподіляють на засоби I та II ряду. Протитуберкульозні препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) призначають хворим з вперше виявленим ТЛ та рецидивами захворювання, що виділяють чутливі до цих антибактеріальних засобів мікобактерії туберкульозу (хворі I-III категорій згідно до вищевказаних Наказів). До протитуберкульозним препаратів II ряду відносять канамицин, амикацин, офлоксацин (ципрофлоксацин), етионамід (протионамід), ПАСК, циклосерин, капреоміцин, тїоацетазон. Згідно існуючих стандартів лікування їх застосовують тільки в індивідуалізованих схемах хімотерапії у хворих з туберкульозом IV категорії (тобто у хворих з хронічним туберкульозом, у яких виявляється медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу до препаратів I ряду, а також у хворих інших категорій при резистентності мікобактерій до препаратів I ряду або при їх поганій переносимості) [9]. З обстежених хворих в основній групі 25 хворих (53,2 %) отримували протитуберкульозні препарати I ряду, а 22 пацієнта (46,8 %) — засоби II ряду. Відповідно в групі зіставлення — 22 особи (51,2 %) і 21 пацієнт (48,8 %) відповідно.

Хворі на ХТГ на тлі ТЛ обох груп отримували відповідну дієтотерапію згідно рекомендацій, а також загальноприйняттю терапію ХТГ згідно стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.). Крім того, хворі основної групи в ході лікування отримували додатково комбінацію урсолізину по 1 капсулі (300 мг) 3 рази на день протягом 30-40 діб після та препарату Гепар-ПОС по 1 капсулі (400 мг) 3 рази на добу відразу від вживання їжі протягом 40-60 діб після.

Урсолізин містить в своєму складі в якості діючого компонента УДХК [7]. УДХК – це третинна нетоксична жовчна кислота, що володіє гепатопротекторним, холекинетичним, літолітичним, гіпохолестеринемічним та антиоксидантним ефектами [18]. Виявлено також, що УДХК позитивно впливає на біохімічні параметри оксидативного стресу, зменшує активність ліпопероксидації та покращує ліпідний спектр крові [18]. Підкреслюється, що УДХК добре переноситься хворими та не викликає ніяких побічних ефектів, в тому числі алергічних [7].

Гепар-ПОС – це сучасний лікарський засіб рослинного походження, який містить у своєму складі екстракт артишоку польового [4]. Цей препарат зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення №UA/8975/01/01) та дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 572 [4]. Діючою речовиною препарату є рослинна сировина – сухий екстракт з листя артишоку посівного (синоніми: артишок польовий, колючий, тобто *Synaps scolymus L.*). Основні компоненти екстракту можна поділити на три групи фармакологічно активних речовин: фенольні сполуки, з яких найбільш важливими є цинарин, фенолокислоти та біофлавоноїди. Фенольна сполука цинарин в поєднанні з фенолокислотами та біофлавоноїдами, що містяться у складі артишоку, чинять жовчогінну, сечопінну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та

гепатопротекторну дію препарату [1]. Фенолокислоти, що входять до складу екстракту артишоку (кавова, хлорогенова, неохлорогенова, коффеїлхіна) володіють високою біологічною активністю та обумовлюють імунотропний ефект препаратів з артишоку посівного [3]. Основними фармакологічними механізмами дії екстракту артишоку є холеретичний та детоксуючий ефекти за рахунок стимулювання секреції води, електролітів, жовчних кислот, холестерину, лецитину та жовчних пігментів [1, 3].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів наступні біохімічні показники: рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; показник тимолової проби.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження хворі, які були під наглядом, підлягали вивченню в динаміці вмісту у сироватці крові концентрації ЦІК шляхом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) [14] та молекулярний склад ЦІК – методом диференційованої преципітації в 2%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ [15].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 64 3200+ за допомогою дисперсійного аналізу (пакели ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5), при цьому враховували особливості статистичного

Таблиця 1. Рівень ЦІК та їх молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі ТЛ до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		
		Основна (n=47)	Зіставлення (n=43)	P
ЦІК, г/л	1,88±0,03	2,85±0,06***	2,87±0,08***	0,1
(>19S) %	47,2±0,9	34,7±1,5**	35,5±1,4**	0,1
г/л	0,89±0,02	0,99±0,04	1,02±0,04	0,1
(11S-19S) %	31,3±0,6	39,3±1,2**	39,4±1,1**	0,05
г/л	0,59±0,01	1,12±0,04***	1,13±0,03***	0,1
(<11S) %	21,5±0,5	26,0±1,1*	25,1±1,2*	0,05
г/л	0,4±0,01	0,74±0,03***	0,72±0,03***	0,1
Σ(11S-19S) % +(<11S) г/л	52,8±1,2	65,3±1,2**	64,5±1,3**	0,1
	0,99±0,02	1,86±0,04***	1,85±0,06***	0,1

Примітка: В табл. 1 та 2 вірогідність різниці стосовно норми * - P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001; стовпчик P-достоірність розбіжностей між проаналізованими показниками у хворих основної групи та групи зіставлення.

У всіх обстежених хворих на на ХТГ на тлі ТЛ до початку лікування відмічалось вірогідне збільшення загального рівня ЦІК – в основній групі у середньому в 1,52 рази (P=0,001) та в групі зіставлення – в 1,53 рази (P<0,001) відносно норми. При вивченні молекулярного складу ЦІК було встановлено, що збільшення концентрації ЦІК у сироватці крові було переважно за рахунок найбільш патогенних (токсигенних) середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) ІК.

Дійсно, до початку лікування вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) був підвищений в абсолютному підрахуванні стосовно норми в основній групі в 1,9 рази (P<0,001), в групі зіставлення в 1,92 рази (P=0,001), та відносному вимірі в 1,26 рази (P<0,01), як в основній так і в групі зіставлення. Концентрація дрібномолекулярних ІК в цей період обстеження була підвищена у абсолютному підрахуванні в основній групі у 1,85 рази (P<0,001) та в групі зіставлення – в 1,8 рази (P<0,001), у відносному під-

обстеження клінічної та біохімічної інформації [8].

Отримані результати та їхній аналіз. До початку лікування усі хворі на ХТГ на тлі ТЛ скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх хворих відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались помірно білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубину у сироватці крові (5,3-12,6 мкмоль/л), гіпертрансфераземією (активність АлАТ була підвищена в межах 1,2-2,6 ммоль/г·л, АсАТ – 0,85-1,9 ммоль/г·л), підвищенням показника тимолової проби (в межах 6,0-8,9 од.). У частини хворих відмічалось також зростанням активності ексcretорних ферментів - ГГТП і ЛФ, а також вірогідне підвищення рівня холестерину і β-ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність частково внутрішньопечінкового холестазу.

При проведенні імунологічних досліджень у осіб, хворих на ХТГ на тлі ТЛ до початку лікування, було встановлено, що в більшості випадків до початку лікування відмічається підвищення загального вмісту ЦІК у сироватці крові та суттєво зсуви з боку молекулярного складу імунних комплексів (ІК), як це представлено в таблиці 1.

рахуванні цей показник був збільшений у 1,21 рази (P<0,05) та 1,17 рази (P<0,05) відповідно. У той же час до початку імунорекції відносна кількість великомолекулярних ІК була зменшена у відносному співвідношенні в основній групі в 1,36, а в групі зіставлення в 1,33 рази (P<0,01) відповідно, в той же час як абсолютна концентрація цієї фракції ІК у більшості обстежених хворих відповідала верхній межі норми (P>0,05). Отже, у обстежених хворих на ХТГ на тлі ТЛ, найбільш суттєво збільшувалася концентрація середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярної (<11S) фракцій ІК, які вважаються найбільш токсичними [15]. Сума найбільш патогенних (токсигенних) фракцій ЦІК – середньо- та дрібномолекулярної перевищувала норму в абсолютному підрахуванні у пацієнтів основної групи у 1,88 рази (P<0,001) в групі зіставлення – в 1,87 рази (P=0,001), у відносному підрахуванні цей показник був підвищений стосовно норми в основній групі у 1,24, а в групі зіставлення у 1,22 рази (P<0,01).

Таким чином, в обстежених хворих на ХТГ на тлі ТА до початку проведення імунорекції відмічені чітко виражені зсуви з боку проаналізованих імунологічних показників, які характеризувалися суттєвим підвищенням загального вмісту ЦІК у сироватці крові, переважно за рахунок найбільш патогенних (токсигенних) середньо- та дрібномолекулярних ІК. Відомо, що саме ці молекулярні фракції ЦІК сприяють формуванню імунотоксичних реакцій, оскільки вони

тривалий час зберігаються у крові хворих, погано фагоцитуються, та тому не елімуються з кровотоку та відкладаються у стінках кровеносних судин [14].

При повторному проведенні імунологічних досліджень було встановлено, що у хворих основної групи відмічалось зниження загальної концентрації ЦІК до верхньої межі норми та чітко виражена тенденція до нормалізації молекулярного складу ІК (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень ЦІК та їх молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі ТА після завершення лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		
		основна (n=47)	зіставлення (n=43)	P
ЦІК, г/л	1,88±0,03	1,86±0,03	2,57±0,07**	0,01
(>19S) %	47,2±0,9	47,3±0,6	37,7±0,5**	0,05
г/л	0,89±0,02	0,88±0,02	0,97±0,04	=0,05
(11S-19S) % г/л	31,3±0,6	30,6±0,6	37,0±0,7*	=0,05
	0,59±0,01	0,57±0,02	0,95±0,02***	0,011
(<11S) %	21,5±0,5	22,0±0,4	25,3±0,5*	=0,05
г/л	0,4±0,01	0,41±0,01	0,65±0,03***	0,001
Σ(11S-19S) %	52,8±1,2	52,6±0,9	62,3±1,2**	0,05
+(<11S) г/л	0,99±0,02	0,98±0,02	1,6±0,03***	0,001

Дійсно, при порівняльному аналізі даних, що наведені в таблицях 1 та 2 видно, що у пацієнтів основної групи в ході проведення лікування відмічено зниження загальної концентрації ЦІК у сироватці крові в середньому в 1,53 рази (P<0,01), абсолютного рівня середньомолекулярної фракції ІК (11S-19S) – в 1,96 рази (P<0,001), дрібномолекулярної фракції ІК (<11S) – в 1,8 рази (P<0,001), суми середньо- та дрібномолекулярної фракції – в 1,9 рази (P<0,001). При цьому на момент завершення лікування не було встановлено вірогідних розбіжностей між проаналізованими імунологічними показниками у хворих основної групи та відповідними показниками норми (P<0,05).

В групі зіставлення, пацієнти з якої одержували лише загальноприйняте лікування ХТГ на тлі ТА, відмічалось суттєво менша позитивна динаміка проаналізованих імунологічних показників. Так, загальний вміст ЦІК у сироватці крові знизився в ході загальноприйнятого лікування у хворих групи зіставлення лише в 1,12 рази, та залишався при цьому в 1,37 рази вище відповідного показника норми (P<0,01) та водночас в 1,38 рази більш, ніж загальна концентрація ЦІК у сироватці крові хворих основної групи (P<0,01). Абсолютний вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) ІК у хворих групи зіставлення зменшився лише в 1,19 рази (P=0,05), та залишався при цьому в 1,61 рази вище норми (P<0,001) та водночас також в 1,67 рази більш, ніж концентрація середньомолекулярної фракції у хворих основної групи (P<0,001). Рівень дрібномолекулярної фракції ІК (<11S) в ході загальноприйнятого лікування зменшився лише в 1,11 рази, та при повторному обстеженні залишався в середньому в 1,63 рази вище норми даного показника (P<0,001) та в 1,59 рази вмісту дрібномолекулярних ІК у крові хворих основної групи (P<0,001). Сума середньо- та дрібномолекулярних ІК в ході загальноприйнятого лікування у хворих групи зіставлення зменшилась лише в 1,16 рази та складала при повторному імунологічному обстеженні (1,6±0,03) г/л, що було при цьому в середньому в 1,62 рази вище норми (P<0,001) та в 1,63 рази більше, ніж у пацієнтів основної групи (P<0,001). Таким чином, у хворих групи

зіставлення, які отримували загальноприйняте лікування ХТГ на тлі ТА, в цей період обстеження зберігалась чітко виражені зсуви з боку ЦІК, які свідчать про наявність порушень імунологічного гомеостазу, які характерні для вторинних імунодефіцитних реакцій.

Отже, отримані дані свідчать про те, що включення урсолізину та препарату рослинного походження Гепар-ПОС до комплексу терапії ХТГ на тлі ТА, сприяє позитивній динаміці рівня ЦІК у сироватці крові та їхнього молекулярного складу. У хворих на ХТГ на тлі ТА, які вживали урсолізину та Гепар-ПОС відмічається нормалізація загальної кількості ЦІК та фракційного складу імунних комплексів, що свідчить про відновлення імунологічного гомеостазу.

Таким чином, застосування комбінації урсолізину та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС додатково до загальноприйнятих засобів терапії хворих на ХТГ на тлі ТА сприяє відновленню показників імунологічного гомеостазу. Виходячи з цього, можна вважати використання комбінації урсолізину та Гепар-ПОС в комплексі лікування хворих на ХТГ на тлі ТА патогенетично доцільним та клінічно перспективним.

Висновки:

1. До початку лікування обстежені хворі на ХТГ на тлі ТА скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомованість, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у хворих на ХТГ на тлі ТА відмічалась наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

2. Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались помірною білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубину у сироватці крові (5,3-12,6 мкмоль/л), гіпертрансфераземією (активність АлАТ була підвищена в межах 1,2-2,6 ммоль/г·л, АсАТ – 0,85-1,9 ммоль/г·л), підвищенням показника тимолової проби (в межах 6,0-8,9 од.). У частини хворих відмічалось також зростанням активності екскреторних ферментів - ГГТП і ЛФ, а також

вірогідне підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність частково внутрішньопечінкового холестазу.

3. У всіх обстежених хворих на ХТГ на тлі ТЛ до початку лікування відмічалось вірогідне збільшення загального рівня ЦІК – в основній групі у середньому в 1,52 рази та в групі зіставлення – в 1,53 рази відносно норми; вміст середньомолекулярної фракції був підвищений в абсолютному підрахуванні стосовно норми в основній групі в 1,9 рази, в групі зіставлення в 1,92 рази, та відносно виміри в 1,26 рази, як в основній так і в групі зіставлення; концентрація дрібномолекулярних ІК була підвищена у абсолютному підрахуванні в основній групі у 1,85 рази та в групі зіставлення – в 1,8 рази, у відносному підрахуванні цей показник був збільшений у 1,21 рази та 1,17 рази відповідно.

4. У пацієнтів основної групи після проведення лікування з використанням урсолізіну та препарату рослинного походження Гепар-ПОС не було встановлено вірогідних розбіжностей між проаналізованими імунологічними показниками у хворих основної групи та відповідними показниками норми. В групі зіставлення, пацієнти з якої одержували лише загальноприйняте лікування загальний вміст ЦІК у сироватці крові знизився в ході загальноприйнятого лікування залишався в 1,37 рази вище відповідного показника норми; абсолютний вміст середньомолекулярної фракції ІК залишався в 1,61 рази вище норми рівень дрібномолекулярної фракції ІК (11S) залишався в середньому в 1,63 рази вище норми; сума середньо- та дрібномолекулярних ІК була в середньому в 1,62 рази вище норми.

5. Отримані дані дозволяють вважати, що застосування комбінації урсолізіну та Гепар-ПОС з метою лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ патогенетично обґрунтовано, доцільно та клінічно перспективно.

6. Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення ефективності застосування комбінації урсолізіну та Гепар-ПОС при лікуванні хворих на ХТГ на тлі ТЛ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Артишок посевной (*Synara 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.
2. Архій Е.Й. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату *Hepar Compositum* / Е.Й. Архій, О.М. Паш // Биологическая терапия. - 2006. - № 2. - С. 11-16.
3. 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 // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. - 2006. – Вып. 6 (75). – С. 17 - 36.
4. Гепар-ПОС (Hepar-POS): інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 572 від 07.10.2008 р.
5. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения / В.Ф. Ильин. – СПб.: Невский проспект; Вектор, 2007. – 128 с.
6. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты / У. Лейшнер // Сучасна гастроентерологія. – 2004. - № 3 (17). – С. 60-61.
7. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum. – 2003. - № 6. – С. 71-78.
8. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.И. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко. – Донецк, 2006. – 214 с.
9. Петренко В.М. Лечение больных туберкулезом / В.М. Петренко // Доктор. – 2002. - № 4. – С. 29-34.
10. Полунина Т.В. Медикаментозные гепатиты / Т.В. Полунина, И.В. Маев // Фарматека. – 2006. – № 12 (127). – С. 63-71.
11. Результаты применения 5-месячной интенсивной полихимиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких / И.Б. Бялик, А.М. Цыганкова, Ж.Э. Вялых [и др.] // Украинский пульмонологический журнал. – 2001. - № 2. – С. 20-25.
12. Степанов Ю.М. Рациональна гепатологія / Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко, В.П. Мірошніченко. – Дніпропетровськ; Запоріжжя: Преса України, 2005. – 380 с.
13. Феценко Ю.І. Основні тенденції епідеміологічної ситуації з туберкульозу та неспецифічних захворювань органів дихання в Україні / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник // Український пульмонологічний журнал. - 1996. - № 4. – С. 5-9.
14. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.
15. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко // Врачебное дело. – 1990. - № 6. – С. 116 - 118.
16. Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк. – Киев: Здоровья, 2000. – 448 с.
17. Шаповал О.Н. Туберкулез в Украине: проблемы и перспективы лечения / О.Н. Шаповал // Провізор. – 2006. - № 2. – С. 20-24.
18. Щербініна М.Б. Урсолізин в арсеналі українських лікарів / М.Б. Щербініна, Т.В. Фатєєва // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 4 (42). – С. 52-56.
19. Efficacy of ursodesoxycholic acid therapy in chronic viral hepatitis C with high serum γ -glutamyltranspeptidase levels / S. Kiso, S. Kawata, Y. Imai [et al.] // J. Gastroenterol. – 1996. – № 31. – P.75 – 80.
20. 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.
21. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H.J. Zimmerman // Cur. Gastr. Reports. – 2007. – Vol. 3. – P. 38-48.
22. Weismüller T.J. Biliary diseases - new insights and developments / T.J. Weismüller, T.O. Lankisch // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2011. – Vol. 136. – P. 713-716.
23. William M. Lee. Drug-induced hepatotoxicity / William M. Lee // N. Engl. J. Med. - 2003. - V. 349, № 5. - P. 474-485.

Надійшла 04.03.2012 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак