

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ СУЧАСНИХ ФІТОЗАСОБІВ ІМУНОПЛЮСУ ТА АРТИХОЛУ НА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА ОЖИРІННЯМ, В ПЕРІОДІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

І.О.Шаповалова

Луганський державний медичний університет

Вступ

Несприятливий екологічний стан, значне забруднення довкілля токсичними агентами (ксенобіотиками), погіршення здоров'я населення, що вимушене з приводу хронічних захворювань тривалий час приймати різноманітні ліки, більшість з яких по своїй суті є ксенобіотиками, в останні роки призвело до зростання захворюваності в Україні як і в інших країнах світу на хронічну патологію органів травлення, зокрема печінки та жовчовивідних шляхів (ЖВШ) [14,16,21]. При цьому для сучасної клініки внутрішніх хвороб вважається характерним наявність сполученої патології, яка охоплює водночас два та більше органа [11]. Протягом тривалого часу нами вивчаються клініко-патогенетичні особливості та розробляється лікування сполученої патології ГБС у вигляді ХТГ, поєднаного з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) та ожирінням [19], яке провідні науковці вважають пандемію XXI сторіччя [18]. При цьому залишаються не розробленими питання медичної реабілітації таких пацієнтів.

В періоді диспансерного спостереження з метою профілактики загострень запального процесу в печінці та ЖМ багатьма дослідниками перевага надається засобам рослинного походження [3]. В патогенетичному плані слід вважати, що при ство-

ренні програми медичної реабілітації хворих на коморбідну патологію у вигляді на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, до складу засобів рослинного походження у таких хворих доцільно включати фітопрепарати, які володіють саногенетичною активністю як стосовно паренхіми печінки, так і слизової оболонки ЖМ, та водночас позитивно впливають на основні типові напрямки патогенезу даної коморбідної патології - запалення, інтоксикацію, активацію ліпопероксидації та інші [7,10]. В цьому плані нашу увагу привернула комбінація у складі імуноактивного препарату з ехінацеї пурпурової - імуноплюсу [9] та засобу з артишоку колючого - артихолу [1].

Відомо, що оксидантний стрес мав суттєву роль у пошкодженні печінки при хронічній патології різного генезу [2,8]. Знешкодження продуктів ліпопероксидації в організмі забезпечує системі антиоксидантного захисту, в тому числі її ферментна ланка, що представлено основними її ензимами - каталазою (КТ) та супероксидисмутазою (СОД) [17]. Тому активність системи АОЗ та, перш за все, ферментної ланки має суттєве значення в патогенезі та саногенезі печінки. В наших попередніх роботах доведено ефективність використання комбінації засобів рослинного походження імуноплюсу та артихолу в корекції синдрому метаболічної інтоксикації [19]. Тому вважаємо доцільним вивчити вплив даної комбінації препаратів на активність ферментної ланки системи АОЗ у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, в періоді диспансерного спостереження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним бескам'яним холециститом та ожирінням" (№ держреєстрації 0108U004716).

Метою дослідження було вивчення впливу комбінації сучасних засобів рослинного походження імуноплюсу та артихолу на активність ферментної ланки системи АОЗ в комплексі

засобів медичної реабілітації хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося дві групи хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, які були рандомізовані за віком і статтю. Вік хворих складав від 18 до 58 років. Основна група включала 48 особи та група зіставлення - 45 пацієнтів. Діагноз встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки та жовчного міхура, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини [16].

Хворі обох груп отримували курс медичної реабілітації загальноприйнятими гепатопротекторами (есенціале Н, карсил). Крім того, хворі основної групи отримували додаткове введення імуноплюсу внутрішньо по 1 таблетці (100 мг) 2 рази на добу через день № 20 та артіхолу внутрішньо по 0,4 г (2 таблетки) 3 рази на добу після їди протягом 20 діб.

Імуноплюс являє собою сухий віджатиї сік ехінацеї пурпурової [9]. Коріння, листя та суцвіття рослини містять фізіологічно активні речовини різних хімічних класів: гідрофільні сполуки: полісахариди, прості цукри, фенольні сполуки, похідні кофейної кислоти, алкалоїди, аскорбінова кислота - найбільш вивчені в експериментальних та клінічних дослідженнях; ліпофільні речовини: ефірна олія, алкіламіди ненасичених жирних кислот, фітостероли, смоли виявляють різноманітну фармакологічну активність; біометали: макроелементи (алюміній, залізо, калій, кальцій, магній) і мікроелементи (барій, берилій, ванадій, кобальт, марганець, молібден, нікель, селен, срібло, цинк) ідентифіковані в ехінацеї пурпуровій, які виявляють імуномодулюючий вплив на організм [5]. Такий склад фізіологічно активних речовин ехінацеї пурпурової зумовлює різноманітні фармакологічні властивості імуноплюсу. Насамперед, це імуномодулятор природного походження, що стимулює клітинний імунітет, збільшує кількість Т-лімфоцитів, підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів і хемотаксис гранулоцитів,

сприяє вивільненню цитокінінів, тим самим активізуючи неспецифічну резистентність організму [20]. Крім регулюючого впливу на імунну систему, ехінацея справляє протимікробну, противірусну, фунгіцидну, протизапальну, антиоксидантну, протиалергійну, радіопротекторну дію, стимулює функцію центральної нервової системи, володіє гепатопротекторним ефектом [6]. Імуноплюс затверджений Наказом МОЗ України № 758 від 16.11.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5398/01/01).

Артіхол - це препарат рослинного походження, фармакологічні властивості якого обумовлені фізіологічно активними речовинами, що входять до складу артішоку колючого [1]. Він володіє жовчогінною (холеретичною і холекінетичною), гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою і детоксикуючою діями. Цей лікарський засіб нормалізує процеси жовчоутворення і жовчовиділення, здійснює дезінтоксикаційну дію, володіє гіпохолестеринемічним ефектом, через поліпшення клубочкової фільтрації нирок сприяє виведенню з організму сечовини, креатиніну, а також різних токсичних речовин [4]. Артіхол випускається вітчизняною фармацевтичною компанією ЗАТ "Київський вітамінний завод", затверджений 16.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 758 в якості лікарського препарату та зареєстрований в Україні (№ реєстраційного посвідчення UA/5383/01/01). Обидва препарати наявні постійно в аптечній мережі та доступні за ціною.

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення загального білірубіну та його фракцій, активності сироваткових амінотрансфераз (АЛАТ, АсАТ), екскреторних ферментів (лужної фосфатази - ЛФ та гамаглутамілтранспептидази - ГГТП), показника тимолової проби, рівня холестерину та β -ліпопротеїдів уніфікованими методами.

З метою оцінки впливу комбінації імуноплюсу та артіхолу на метаболічний гомеостаз, проводили біохімічне дослідження, яке включало вивчення активності ферментів системи АОЗ-СОД [15] та КТ [13] спектрофотометрично.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica, враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [12].

Отримані результати та їх обговорення

При клінічному обстеженні було встановлено, що у хворих обох груп до початку медичної реабілітації відмічалось наявність підвищеної стомлюваності, зниження працездатності та емоційного тону. Нерідко також відмічалися скарги на зниження апетиту, порушення сну, підвищену дратівливість, значну емоційну лабільність. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до патології ГБС, треба відмітити тяжкість у правому підребр'ї, гіркоту, іноді металевий присмак у роті. Язик у всіх обстежених був щільно обкладений білим або брудним жовтуватим нальотом. Як правило, відмічалась помірна гепатомегалія: печінка виступала на 2-4 см з-під реберного краю, ущільнена; край печінки був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації. З біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, в обстежених хворих на момент початку курсу медичної реабілітації реєструвалася наявність помірного підвищення рівня прямого (зв'язаного) білірубину, гіпертрансфераземії, нерідко був також підвищений показник тимолової проби.

При додатковому біохімічному дослідженні метаболічного гомеостазу, до початку лікування у переважній більшості хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, встановлено суттєве зниження рівня СОД та КТ, що свідчило про падіння активності ферментів АОЗ у цих хворих. Так, активність КТ у пацієнтів обох груп була знижена в середньому в 1,27-1,31 рази (при нормі $392 \pm 11,0$ МО мг/Нб), і склала в основній групі $308 \pm 10,2$ МО мг/Нб ($P < 0,05$), в групі зіставлення - $299 \pm 9,5$ МО мг/Нб ($P < 0,05$). Активність СОД в основній групі пацієнтів з ХТГ, сполученим з ХНХ та ожирінням, склала $16,7 \pm 1,2$ МО/мгНб ($P < 0,01$), у групі зіставлення - $17,2 \pm 1,3$

МО/мгНб ($P < 0,01$), що в середньому перевищувало показник норми в 1,8-1,7 рази (при нормі $28,4 \pm 0,9$ МО/мгНб). Отже, до початку проведення медичної реабілітації у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, відмічена наявність однотипових зсувів з боку біохімічних показників, які характеризують активність ферментів АОЗ - СОД та КТ (табл.1).

Таблиця 1

Активність ферментів системи АОЗ у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=48)	зіставлення (n=45)	
КТ, МО мг/Нб	$392 \pm 11,0$	$308 \pm 10,2^*$	$299 \pm 9,5^*$	$> 0,1$
СОД, МО мг/Нб	$29,5 \pm 2,4$	$16,7 \pm 1,2^{**}$	$17,2 \pm 1,3^{**}$	$> 0,1$

Примітка: в табл.1 та 2 вірогідність різниці стосовно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; стовпчик P - вірогідність різниці між основною групою і групою зіставлення.

Повторне проведення біохімічних досліджень метаболічного гомеостазу після завершення медичної реабілітації показало, що застосування комбінації імуноплюсу та артіхолу сприяло нормалізації початково зниженої активності системи АОЗ у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, основної групі (табл.2).

Таблиця 2

Активність ферментів системи АОЗ у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, після завершення медичної реабілітації (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=48)	зіставлення (n=45)	
КТ, МО мг/Нб	$392 \pm 11,0$	$387 \pm 10,5$	$345 \pm 9,9^*$	$< 0,05$
СОД, МО мг/Нб	$29,5 \pm 2,4$	$28,7 \pm 1,9$	$22,4 \pm 1,5^*$	$< 0,05$

Дійсно, у хворих основної групи після завершення медичної реабілітації відбулося підвищення показника КТ до верхньої межі норми - $387 \pm 10,5$ МО мг/Нб ($P > 0,1$), а у групі зіставлення нормальні показники активності КТ зареєстровані у незначній кількості пацієнтів, тому даний показник був зниженим в середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$) і дорівнював $345 \pm 9,9$

МО/мгНв. Активність СОД в основній групі підвищилася в середньому до $28,7 \pm 1,9$ МО/мгНв, тобто до нижньої межі норми, у групі зіставлення дорівнювала $22,4 \pm 1,5$ МО/мгНв, що було в 1,3 нижче норми ($P < 0,05$). Таким чином, включення імуноплюсу в комбінації з артіхолом до комплексу медичної реабілітації хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, сприяло підвищенню активності ферментів системи АОЗ.

Аналіз динаміки клінічних показників та даних біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки, дозволило відмітити, що в основній групі хворих вже протягом перших двох тижнів з моменту початку реабілітаційних заходів з включенням комбінації імуноплюсу та артіхолу зникає більшість астеничних симптомів та скарг з боку ГБС, тоді, як у групі зіставлення це відмічається у середньому на 6-10 днів пізніше.

За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС у 40 (83,3%) пацієнтів основної групи складала 1 рік (період диспансерного нагляду) та у 8 (16,7%) - від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була менше та становила у 27 осіб (60%) від 3 до 6 місяців, у 10 пацієнтів (22,2%) - від 7 до 11 місяців, і лише у 8 хворих (17,8%) - 1 рік та більше. Отже клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи відмічалася в 4,7 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення ($P < 0,01$).

Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації лікарських засобів рослинного походження - імуноплюсу та артіхолу до комплексу реабілітаційних заходів у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням.

Висновки

1. До початку проведення медичної реабілітації у хворих на ХТГ, сполучений із ХНХ та ожирінням, відмічалось наявність підвищеної стомлюваності, зниження працездатності та емоційного тону. Нерідко також відмічалися скарги на зниження апетиту, порушення сну, підвищену дратівливість, значну емоційну лабільність. Зі скарг, що мали безпосередньо

відношення до патології ГБС, виявлялись тяжкість у правому підребр'ї, гіркота, іноді металевий присмак у роті.

2. При біохімічному дослідженні у переважній більшості пацієнтів зі сполученою патологією ГБС та ожирінням в періоді диспансерного спостереження відмічається падіння активності ферментної ланки системи АОЗ, а саме суттєве зниження рівня СОД та КТ у сироватці крові цих хворих.

3. Проведення реабілітаційних заходів з включенням комбінації вітчизняних препаратів рослинного походження імуноплюсу та артіхолу сприяло досягненню стійкої клініко-лабораторної ремісії коморбідного захворювання, а патогенетичному плані відновленню активності ферментної ланки системи АОЗ у хворих на ХТГ, сполучений із ХНХ та ожирінням.

4. У пацієнтів з ХТГ, сполученим із ХНХ та ожирінням, клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше при використанні комбінації імуноплюсу та артіхолу спостерігалась в 4,7 рази частіше, ніж у пацієнтів, що отримували традиційні препарати.

5. Виходячи з цього, можна вважати патогенетично обгрунтованим включення до комплексу реабілітаційних заходів у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, комбінації вітчизняних препаратів рослинного походження імуноплюсу та артіхолу і рекомендувати їхнє широке використання в практичній медицині.

6. В подальшому вважаємо доцільним вивчити вплив комбінації вітчизняних фітопрепаратів імуноплюсу та артіхолу на інші патогенетичні ланки сполученої патології ГБС та ожирінні, зокрема на показники лінопероксидації.

Література

1. Артіхол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 758.
2. Буеверов А.О. Оксидативний стресс и его роль в повреждении печени / А.О.Буеверов // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол. - 2002. - №4. - С. 21 - 25.

3. Волошин О.І. Ліки рослинного походження: сучасні тенденції у вітчизняній та світовій клінічній медицині і фармації / О.І.Волошин, О.В.Пішак, Л.О.Волошина // Фітотерапія. - 2003. - №3. - С. 3 - 7.

4. Гарник Т.П. Артишок полевої (*Synapsa scolymus L.*) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов / Т.П.Гарник, В.М.Фролов, М.О.Пересадин // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2006. - Вип. 6 (75). - С.17-36.

5. Гарник Т.П. Эхинацея пурпурная как лекарственное растение и перспективы применения новых лекарственных препаратов из этого растения / Т.П.Гарник, В.М.Фролов, Н.А.Пересадин // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2007. - Вип. 1-2 (76-77). - С. 19-39.

6. Гепатопротективное действие полисахаридов эхинацеи пурпурной / Э.И.Хасина, М.Н.Сгребнева, В.А.Хоменко, Т.Ф.Соловьёва //С эхинацеей в третье тысячелетие: Матер. Международной научн.конф. - Полтава, 2003. - С. 212-217.

7. Грицик А.Р. Пошук лікарських рослин, які застосовуються для лікування захворювань гепатобіліарної системи / А.Р.Грицик, Н.М.Гузю, Н.М.Посацька // Фітотерапія. - 2007. - №2. - С. 47 - 51.

8. Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №5 (25). - С. 80 - 83.

9. Імуноплюс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 758 .

10. Корсун О.В. Сучасні підходи до фітотерапії хронічного гепатиту / О.В.Корсун, В.Ф.Корсун // Фітотерапія. - 2006. - №3. - С. 3 - 7.

11. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А.Крылов // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С.56-58.

12. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Ла-

пач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

13. Метод определения активности каталазы / М.А.Корольюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова, В.Е.Токарев // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16 - 18.

14. Москаленко В.Ф. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) / В.Ф.Москаленко, Н.В.Харченко, М.В.Голубчиков // 35. наук. праць співр. КМАПО ім. П.Л.Шупика. - 2000. - Вип. 9, Кн. 4. - С. 5 - 10.

15. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б.Поберезкина, Л.Ф.Осинская // Украинский биохимический журнал. - 1989. - Т. 61, №2. - С. 14 - 27.

16. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Попова Ю.С. - Спб.: Крылов, 2008. - 192 с.

17. Харченко Н.В. Вільнорадикальне окиснення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити / Н.В.Харченко // Гастроентерологія: Міжвід. зб. - Дніпропетровськ, 2001. - Вип. 32. - С. 504 - 509.

18. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В.Харченко, Г.А.Анохина // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - № 4. - С. 4 - 12.

19. Шаповалова І.О. Ефективність фітозасобів імуноплюсу та артихолу в корекції синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням, в комплексі медичної реабілітації / І.О.Шаповалова //Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2009. - Вип. 6 (93). - С. 295-304.

20. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea : critical review / B.Barrett //Phytomedicine. - 2003. - V. 10 (1). - P. 66-68.

21. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G.Marino, H.J.Limmerman // Cur. Gastr. Reports. - 2007. - Vol. 3. - P. 38-48.

Резюме

Шаповалова І.О. Вплив комбінації сучасних фітозасобів імуноплюсу та артихолу на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням, в періоді медичної реабілітації.

У хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням, має місце зниження активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ). Включення комбінації імуноплюсу і артихолу до комплексу медичної реабілітації цих хворих сприяло досягненню стійкої клініко-біохімічної ремісії та відновленню активності ферментів системи АОЗ.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, система антиоксидантного захисту, імуноплюс, артихол, медична реабілітація.

Резюме

Шаповалова И.А. Влияние комбинации современных фитопрепаратов иммуноплуса и артихола на активность ферментов системы антиоксидантной защиты у больных с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением, в периоде медицинской реабилитации.

У больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением, имеет место снижение активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Включение комбинации иммуноплуса и артихола в комплекс медицинской реабилитации этих больных способствовало достижению стойкой клинико-лабораторной ремиссии и восстановлению активности ферментов системы АОЗ.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хронический некалькулезный холецистит, ожирение, система антиоксидантной защиты, иммуноплус, артихол, медицинская реабилитация.

Summary

Shapovalova I.O. Influence of combination modern phitopreparations of immunoplus and artihol on the activity of enzymes system antioxidation protection at patients with the chronic toxic hepatitis connected with chronic uncalculosis cholecystitis and obesity in the period of medical rehabilitation.

At the patients with the chronic toxic hepatitis connected with chronic uncalculosis cholecystitis and obesity takes place decline of activity of the system of antioxidant protection (AOP). Inclusion of the combination of immunoplus and artihol in complex of medical rehabilitation promoted the expressed clinical and biochemical remission and normalization of activity of enzymes system of AOP.

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, system of antioxidant protection, immunoplus, artihol, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Пустовий

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ