

**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 ХОЛЕЦИСТИТУ ТА ЙОГО
ВПЛИВ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ**

Я.А. Соцька, В.М.Фролов

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

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 [9, 29, 30]. За останні десятиріччя в Україні та інших країнах СНД 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 убівітарної розповсюженості [2, 5, 25]. Відомо, що в більшості випадків ХВГС має низьку активність, що викликає труднощі у його діагностиці [7]. Серед іншої патології гепатобіліарної системи (ГБС) провідне значення має хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), який в теперішній час дуже поширений в Україні та за її межами [21, 22]. Клінічний досвід показує, що ХВГС та ХНХ досить часто сполучаються, та така поєднана хвороба має характер сполученої (коморбідної) патології [16].

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 (ЖВШ), та поперед усього, ХНХ [17]. 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 [25]. 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 негативного впливу на паренхіму печінки за рахунок поліпрагмазії [2].

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 холестазу (холестатичного компоненту), 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) [6] та фітозасобів з артишоку польового (*Synapsa scolymus L.*) [1]. Так, за останні роки ми вивчаємо ефективність при даній патології препарату УДХК урсолізину [18] та сучасного фітозасобу з гепатотропною та жовчогінною активністю Гепар-ПОС [4].

Урсолізін містить в своєму складі в якості діючого компонента УДХК. УДХК - це третинна нетоксична жовчна кислота, що володіє гепатопротекторним, холекинетичним, літолітичним, гіпохолестеринемичним та антиоксидантним ефектами [6]. Встановлено, що УДХК позитивно впливає на біохімічні параметри оксидативного стресу, зменшує активність ліпопероксидації та покращує ліпідний спектр крові [10]. 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 компоненту [10, 27]. Підкреслюється, що УДХК добре переноситься хворими та не викликає ніяких побічних ефектів, в тому числі алергічних [18]. В теперішній час встановлено, що поряд з гепатопротекторною активністю, УДХК володіє імуномодулюючими властивостями [27]. Відомі лише поодинокі роботи щодо оцінки ефективності препаратів УДХК, зокрема урсолізину, у хворих на ХВГС [18, 26]. 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 [4]. 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 *Synapsa scolymus L.*). Відомо, що екстракти артишоку володіють високим ступенем біологічної активності [1, 3]. При цьому основні компоненти цих екстрактів включають три групи фармакологічно активних речовин: фенольні сполуки, з яких найбільш важливими є цинарин, фенолокислоти та біофлавоноїди [3]. Фенольна сполука цинарин в поєднанні з фенолокислотами та біофлавоноїдами, що містяться у складі артишоку, чинять жовчогінну, сечогінну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та гепатопротекторну дію препарату [1, 3]. Фенолокислоти, що входять до складу екстракту артишоку (кавова, хлорогенова, неохлорогенова, кофеїлхінна) володіють високою біологічною активністю та обумовлюють імунотропний ефект препаратів з артишоку посівного [4]. Основними фармакологічними механізмами дії екстракту артишоку є холеретичний та детоксикуючий ефекти за рахунок стимулювання секреції води, електролітів, жовчних кислот, холестерину, лецитину та жовчних пігментів [1, 3]. Концепція використання гепатопротекторів рослинного походження в лікуванні хронічної патології печінки відповідає сучасним поглядам на ефективність лікування та медичної реабілітації хворих з хронічними ураженнями ГС [8, 11].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» (ЛДМУ) і являє собою фрагмент тем НДР: "Клініко-патогенетична характеристика коморбідної патології: хронічного вірусного гепатиту С низького ступеня активності поєданого 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 препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС при лікуванні хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ та його вплив на показники системи глутатіону.

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 (НСV) та потім підтверджена методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з вивченням генотипу НCV 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) [16, 19]. Протівірусне лікування ХВГС проводили вітчизняним α -2 β рекомбінантним інтерфероном - лаферобіоном у вигляді ректальних супозиторіїв та індуктором синтеза ендogenous інтерферону - циклофероном. Лаферобіон призначали по 1 млн. МО 3 рази на добу протягом 15-20 діб поспіль, потім по 1 млн. МО 2 рази на добу ще 15-20 діб, 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 діб поспіль, потім по 2 мл 12,5% розчину через день - здійснювали ще 10 ін'єкцій препарату. Після досягнення клініко-біохімічної ремісії гепатита С переходили на таблетований прийом циклоферону - по 150 мг (1 таблетці) 2 рази на тиждень на курс 50 таблеток (введення циклоферону продовжували в періоді диспансерного нагляду пацієнтів). Крім того, хворі основної групи в ході лікування отримували додатково комбінацію сучасного гепатозахисного препарату УДХК урсолізіна по 1 капсулі (300 мг) 3 рази на день протягом 30-40 діб [18] та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС по 1 капсулі (400 мг) 3 рази на добу відразу від вживання їжі протягом 40-60 діб поспіль [4].

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 [20] наступні біохімічні показники: рівень загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз - АЛАТ

і АсАТ та екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) і - глутамілтранспептидази (ГТП); вміст холестерину та β -ліпопротеїдів у крові; показник тимолової проби. Крім того, у всіх обстежених хворих для характеристики системи глутатіона (СГ) аналізували вміст відновленого глутатіону (ВГ) і окисленого глутатіону (ОГ) у сироватці крові [13] з підрахуванням коефіцієнту ВГ/ОГ та вивчали активність специфічних ферментів редокс-системи глутатіону: глутатіонпероксидази (ГТП) [13], глутатіонредуктази (ГТР) [15] та глутатіонтрансферази (ГТТ) [14].

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^{XP}, 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 підвищену 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 підвищеної 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 зявляли скарги на тяжкість у правому підребер'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 (скарг 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 синдромів підвищеної стомленості і навіть хронічної втоми, тривале збереження загострення запального процесу у ЖМ та паренхімі печінки.

Серед обстежених осіб також реєструвалася 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) білірубину був у більшості випадків помірно підвищеним та складав в середньому $(10,4 \pm 0,15)$ мкмоль/л, що свідчить про деяке напруження та помірно виражені порушення білірубінового (пігментного) обміну. Активність сироваткових амінотрансфераз (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 ГТП, а також був підвищений рівень холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові, що було розцінено як наявність холестатичного компоненту. Саме це було підставою для призначення обстеженим хворим препарату УДХК урсолізину, оскільки встановлена його ефективність при наявності синдрому внутрішньопечінкового холестази [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 вияв-

лення симптомів астено-невротичного регістру, а також проявів, характерних для наявності хронічної патології ГБС було менш вираженою, завдяки чому більш ніж у третини хворих зберігала-ся 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 фітозасібу 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.

Відомо, що серед антиоксидантних властивостей крові та біологічних рідин організму значна роль належить СГ, а саме вмісту у сироватці ВГ та активності ферментів редокс-системи глутатіону, які забезпечують відновлення глутатіону з окисленої форми [12, 15]. Тому ми вважали доцільним вивчити стан СГ у обстежених нами хворих. При проведенні спеціального біохімічного дослідження було встановлено, що до початку проведення лікування в обох групах хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ, мали місце однотипові зсуви з боку СГ (табл. 1).

З таблиці 1 видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів, в основній групі був зниженим в середньому в 1,7 рази і становив $(0,58 \pm 0,03)$ ммоль/л, в групі зіставлення - в 2 рази $(0,49 \pm 0,04$

ммоль/л, $P < 0,05$). Одночасно концентрація ОГ була вище норми у хворих основної групи в середньому в 3,56 рази (при нормі $0,16 \pm 0,02$ ммоль/л; $P < 0,001$) і складала ($0,57 \pm 0,03$) ммоль/л; в групі зіставлення - в середньому в 3,62 рази й становив ($0,58 \pm 0,02$) ммоль/л; $P < 0,001$. В результаті коефіцієнт співвідношення ВГ/ОГ становив у хворих основної групи $1,02 \pm 0,02$ а в групі зіставлення - $1,11 \pm 0,02$, що було відповідно в 6,1 та 5,63 рази нижче показника норми ($6,25 \pm 0,02$; $P < 0,001$). Отже, встановлено, що у хворих із даною хронічною коморбідною патологією ГБС має місце дисбаланс у СГ, пов'язаний зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації, при цьому виявлені зсуви були однотиповими в обох групах обстежених хворих.

Таблиця 1

Показники СГ у хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ до початку лікування (М \pm m)

Показники СГ	Норма	Групи хворих	
		основна (n=78)	зіставлення (n=72)
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,03^*$	$0,49 \pm 0,04^*$
ОГ, ммоль/л	$0,16 \pm 0,02$	$0,57 \pm 0,03^{***}$	$0,58 \pm 0,02^{***}$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,02^{***}$	$1,11 \pm 0,02^{***}$
ГТП, нмоль ГВ/хв т Нб	$156,2 \pm 6,3$	$112,4 \pm 6,4^*$	$115,7 \pm 6,6^*$
ГТР, мкмоль НАДФ2/хв т Нб	$35,4 \pm 1,5$	$21,2 \pm 2,1^{**}$	$22,6 \pm 1,3^{**}$
ГТТ, нмоль ГВ/хв т Нб	$139,5 \pm 5,4$	$94,6 \pm 4,6^{**}$	$97,5 \pm 4,7^{**}$

Примітка: в табл. 1-2 вірогідність різниці відносно норми - * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

При дослідженні активності ферментів СГ в обстежених хворих було встановлено, що у більшості хворих обох груп мало місце вірогідне зниження активності ГТП, ГТР та ГТТ, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ. Як видно з таблиці 1, активність ГТП у хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ, до початку лікування була знижена в основній групі в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$) та в групі зіставлення - в середньому в 1,35 рази ($P < 0,05$). Активність ГТР була знижена в основній групі в середньому в 1,7 рази порівняно з показником норми ($P < 0,01$) та в групі зіставлення - в 1,56 рази ($P < 0,01$). Кратність зниження активності ГТТ відносно норми до початку лікування складала

в основній групі в 1,5 рази ($P < 0,01$) та в групі зіставлення - в 1,43 рази ($P < 0,01$). При цьому показники активності всіх вивчених специфічних ферментів СГ до початку проведення лікувальних заходів в обох групах суттєво не відрізнялися ($P > 0,1$), що свідчить про однотиповість вивчених груп хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ, не лише в клінічному, але також в біохімічному плані. Таким чином, можна вважати, що суттєве зниження вмісту ВГ в обстежених хворих пов'язано саме з недостатньою активністю ферментів СГ, які забезпечують відновлення ОГ та поповнення внаслідок цього пулу ВГ у крові.

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що під впливом проведеного лікування у хворих на ХВГС НСА, сполучений з ХНХ, основної групи поряд з покращенням клініко-біохімічних показників, що свідчить про досягнення стійкої ремісії хвороби, спостерігалася також чітко виражена позитивна динаміка з боку проаналізованих показників СГ (табл. 2).

Таблиця 2

Показники СГ у хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники СГ	Норма	Групи хворих	
		основна (n=78)	зіставлення (n=72)
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,96±0,04	0,72±0,04*
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,17±0,03	0,41±0,03***
ВГ/ОГ	6,25±0,03	5,65±0,05	1,76±0,05***
ГТП, нмоль ГВ/хв-г Нб	156,2±6,3	154,2±4,1	130,7±3,5*
ГТР, мкмоль НАДФ2/хв-г Нб	35,4±1,5	34,6±1,3	26,2±1,1**
ГТТ, нмоль ГВ/хв-г Нб	139,5±5,4	136,7±4,6	114,3±3,2**

З таблиці 2 видно, що в основній групі хворих концентрація ВГ у крові збільшилася в середньому в 1,65 рази відносно початкового рівня, водночас вміст ОГ знизився в 3,35 рази, коефіцієнт ВГ/ОГ у хворих основної групи збільшився в середньому в 5,5 рази відносно вихідного рівня ($P < 0,001$). В той же час в групі зіставлення відмічена менш виражена позитивна динаміка вивчених показників СГ. Дійсно, рівень ВГ в групі зіставлення збільшився лише в 1,47 рази відносно початкового значення цього показника та складав в середньому ($0,72 \pm 0,04$) ммоль/л, що було в 1,4 рази нижче норми ($P < 0,05$)

та в 1,3 рази нижче відповідного показника основної групи ($P < 0,05$). Концентрація ОГ у хворих групи зіставлення знизилася у порівнянні з вихідним рівнем в середньому в 1,4 рази та становила $(0,41 \pm 0,03)$ мкмоль/л, що однак було в 2,6 рази вище норми ($P < 0,05$) та в 2,4 рази вище відповідного показника в основній групі ($P < 0,05$). Виходячи з того, що у хворих групи зіставлення зберігалися суттєві зсуви рівня ВГ та ОГ, після завершення лікування коефіцієнт ВГ/ОГ в цій групі також був значно нижче норми (в середньому в 3,55 рази; $P < 0,01$) та відповідного коефіцієнта основної групи (кратність різниці складала 3,2 рази; $P < 0,01$).

При повторному біохімічному обстеженні після завершення курсу лікування було встановлено, що у хворих основної групи, які отримували комбінацію урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС, мала місце чітко виражена позитивна динаміка активності усіх вивчених специфічних ферментів СГ (ГТП, ГТР, ГТТ), як це представлено в таблиці 2. Так, в основній групі хворих активність ГТП збільшилася в результаті проведеного лікування в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$), ГТР - в 1,6 рази ($P < 0,05$) та ГТТ - в 1,4 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення, в якій лікування проводилася лише із застосуванням загальноприйнятих препаратів, відмічалася менш виражене зростання активності вивчених ферментів СГ, а саме ГТП в середньому в 1,13 рази ($P < 0,05$), ГТР - в 1,16 рази ($P < 0,05$) та ГТТ - в 1,17 рази ($P < 0,05$) відносно вихідного рівня та залишався нижче за норму ГТП в середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$) ГТР - в 1,35 рази ($P < 0,05$) та ГТТ - в 1,22 рази ($P < 0,05$). Отже, отримані дані свідчать, що в основній групі має місце чітко виражений позитивний вплив на стан СГ у хворих зі сполученою хронічною патологією ГБС у вигляді ХНХ та ХВГС НСА. Це проявляється збільшенням вмісту у крові хворих ВГ до норми, суттєвим підвищенням коефіцієнту ВГ/ОГ та тенденцією до нормалізації активності ферментів - ГТП, ГТР та ГТТ.

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-

'ективної 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, больового, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного 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-невротичної 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 білірубіну за рахунок фракції прямого білірубіну, 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 ГТП, а також збільшення вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів, що свідчило про наявність в них часткового синдрому внутрішньопечінкового холестазу, тобто холестатичного компонента при загостренні хронічної сполученої патології ГБС.

3. У більшості хворих на ХВГС НСА на тлі ХНХ до початку лікування виявлено суттєвий дисбаланс з боку показників СГ, а саме рівень ВГ був зниженим в середньому в 1,7 рази в основній групі та в середньому в 2,0 рази в групі зіставлення, коефіцієнт ВГ/ОГ - в середньому в 6,1 рази та в 5,63 рази

відповідно, одночасно концентрація ОГ була вищою за норму в середньому в 3,56 рази в основній групі та в середньому в 3,62 рази - в групі зіставлення. Активність специфічних ферментів редокс-системи глутатіону у обстежених пацієнтів в цей період обстеження була вірогідно знижена - ГТП в середньому в 1,4 та в 1,35 рази, ГТР в 1,7-1,56 рази і ГТТ в 1,51-1,43 рази в основній групі та групі зіставлення відповідно. Це свідчило про функціональну недостатність СГ та внаслідок цього, суттєве зменшення протиокисдантних властивостей крові.

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 СГ. Дана комбінація препаратів сприяє збільшенню вмісту ВГ до норми, суттєвому підвищенню коефіцієнту ВГ/ОГ та чітко вираженій тенденції до нормалізації активності специфічних ферментів системи глутатіону - ГТП, ГТР та ГТТ, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ.

6. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим, 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 загострення хронічної патології ГБС холестатичного компоненту.

7. 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 антиокисдантного захисту.

Література

1. Артишок посевной (*Synapsa scolymus L.*) как пищевое и лекарственное растение / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, И.В. Белоусова, В.С. Гришина // *Фітотерапія. Часопис.* - 2006. - № 4. - С. 3-11.
2. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х.Е. Блюм // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* - 2005. - № 1. - С. 20-24.
3. Гарник Т.П. Артишок полевой (*Synapsa scolymus L.*) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатопротективных препаратов / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.* - Київ; Луганськ; Харків. - 2006. - Вип. 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. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева [и др.] // *Сучасні інфекції.* - 2008. - № 1. - С. 53-63.
6. 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.
7. 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.
8. Корсун О.В. Сучасні підходи до фітотерапії хронічного гепатиту / О.В. Корсун, В.Ф. Корсун // *Фітотерапія. Часопис.* - 2006. - № 3. - С. 3 - 7.
9. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // *Клиническая медицина.* - 2000. - № 1. - С. 56 - 58.
10. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты / У. Лейшнер // *Сучасна гастроентерологія.* - 2004. - № 3 (17). - С. 60-61.

11. Литвинова Е.В. Гепатопротекторы растительного происхождения в лечении заболеваний печени / Е.В. Литвинова // Фитотерапия. Часопис. - 2007. - № 3. - С. 75 - 80.

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

13. 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.

14. Мецишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / И.Ф. Мецишен // Применение ферментов в медицине: материалы докладов научной конференции. - Симферополь, 1987. - С. 135 - 136.

15. Мецишен И.Ф. Окисление и восстановление глутатиона / И.Ф. Мецишен, И.В. Петров // Укр. биохимический журнал. - 1983. - Т. 55, № 4. - С. 571 - 573.

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 холецистити, 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. Суремченко Н.С. Оптимизация назначения урсолизина у больных с хроническим вирусным гепатитом С / Н.С. Суремченко, О.П. Шевченко, С.Г. Тараненко // Современные проблемы инфекц. 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 інші.] - Київ, 2005. - 56 с.

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

21. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, 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. Скирда // 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 γ -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 herbaris, 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.

Резюме

Соцька Я.А., Фролов В.М. Ефективність препарату урсодезоксихолевої кислоти урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С низь-

кого ступеня активності на тлі хронічного некалькульозного холецистита та його вплив на показники системи глутатіону.

Вивчена ефективність комбінації урсолизину 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 системи глутатіону.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, хронічний некалькульозний холецистит, лікування, урсолизин, Гепар-ПОС, система глутатіону.

Резюме

Соцкая Я.А., Фролов В.М. *Эффективность препарата урсодезоксихолевой кислоты урсолизина 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 системы глутатиона.*

Изучена эффективность комбинации урсолизина 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 системы глутатиона.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, хронический некалькулезный холецистит, лечение, урсолизин, Гепар-ПОС, система глутатиона.

Summary

Sotskaya Ya.A., Frolov V.M. *Efficiency of ursodeoxycholic 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 glutation system.*

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 glutation system.

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

Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак