

УДК 616.24-002.54.57-085.2.3

**ВПЛИВ УРСОЛІЗИНУ В КОМБІНАЦІЇ З  
ПРЕПАРАТОМ АРТИШОКА ГЕПАР-ПОС НА  
ФАГОЦИТАРНУ АКТИВНІСТЬ МОНОЦІТІВ У  
ХВОРІХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ  
НА ТЛІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ**

О.Є. Клочков, Н.Б. Губергріц

Донецький національний медичний університет ім.М.Горького

**Вступ**

Насьогодні в Україні та інших країнах СНД туберкульоз легень (ТЛ) характеризується епідемічним розповсюдженням [15, 19]. Клінічний досвід показує, що у зв'язку з поліантібіотикорезистентністю мікобактерій туберкульозу суттєве погіршилися результати лікування даної хронічної інфекції, при цьому доцільним вважають проведення саме поліхіміотерапії ТЛ, при якої водночас призначають 5-6 хіміопрепаратів протягом 4-5 місяців поспіль [9]. Але при цьому встановлено, що призначення поліхіміотерапії сприяє розвитку хронічних тосичних або токсико-алергічних уражень печінки, та поперед усього виникненню хронічного токсичного гепатиту (ХТГ), оскільки відомо, що протитуберкульозні препарати володіють чітко вираженою гепатотоксичністю [10, 11]. Медичне й соціальне значення проблеми ХТГ визначається їх суттєвим розповсюдженням в сучасних умовах та досить високим рівнем захворюваності внаслідок несприятливого екологічного стану та значного забруднення довкілля токсичними агентами (ксенобіотиками), поширеністю зловживання алкогольними напоями, а також погіршання загального рівня здоров'я населення, що вимушене з приводу хронічних захворювань, зокрема ТЛ тривалий час приймати різноманітні ліки, більшість з яких по своїй суті є ксенобіотиками [5,13,17,22,23]. Відомо, що серед уражень печінки токсично-го генезу у хворих на ТЛ провіднє місце займають саме гепатити медикаментозної етіології, які обумовлені прийомом, протитуберкульозних препаратів, в тому числі в ході інтенсивної поліхіотерапії у хворих з вперше виявленим туберкульозом [10, 11, 22, 23].

Нами протягом тривалого часу вивчаються клініко-патогенетичні особливості сполученої патології у вигляді ХТГ на тлі ТЛ та проводиться розробка раціональних підходів до лікування та медичної реабілітації хворих з даною сполученою (коморбідною) патологією. При розробці загальної програми патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ нашу увагу привернула можливість застосування комбінації гепатозахисного препаратору урсодезоксихолової кислоти (УДХК) урсолізину [14] та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС [3].

В патогенетичному плані можливість застосування при лікуванні ХТГ у хворих на ТЛ саме препаратів УДХК, зокрема урсолізину, можна вважати доцільним, оскільки вони оказують позитивний вплив на функціональний стан паренхіми печінки, у тому числі при наявності синдрому внутрішньопечінкового холестазу [6, 7]. Це дуже цінно, оскільки відомо, що у хворих на туберкульоз при розвитку хронічних уражень печінки медикаментозного генезу по типу ХТГ, як правило, виникає синдром внутрішньопечінкового холестазу, тобто хронічний гепатит перебігає з наявністю чітко вираженого холестатичного компоненту [17]. За останні роки встановлено також імуномодулюючий ефект препаратів УДХК [21], що також важливо, оскільки у хворих на ТЛ закономірно форміруються вторинні імунодефіцитні стани (ВІДС) [4].

Крім того, нашу увагу привернула можливість використання препаратів з артишоку колючого (синоніми: артишок посівний, польовий), тобто *Cuparia scolymus L.*, оскільки фітозасоби з артишоку володіють чітко вираженою антиоксидантною активністю та водночас жовчогінним (як холеретичним, так і холекінетичним) ефектом [1]. Крім того встановлено, що фітопрепарати з артишоку володіють антиоксидантною, мембрanoстабілізуючою та гепатопротекторною активністю [2], що робить доцільним їхнє використання в комплексі лікарських засобів при хронічній патології печінки, в тому числі токсичного та токсико-алергічного характеру [18]. Крім того, встановлено, що сучасний фітозасіб з артишоку колючого (*Cuparia scolymus L.*) Гепар-ПОС ефективний при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності на тлі хронічного некалькульозного холецистита та при цьому

був виявлений позитивний вплив цього фітопрепарату на показники системи глутатіону [12]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати ефективність комбінації сучасного препарату УДХК урсолізину [14] та фітозасобу з артишоку колючого - Гепар-ПОС [3] при лікуванні 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 можливий вплив на показники фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ), що надає підставу для аналізу динаміки функціонального стану макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) у хворих з даною коморбідною патологією [4].

**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 показники ФАМ у хворих з ХТГ на тлі ТЛ.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Обстежено 88 хворих на ХТГ (52 чоловіка та 36 жінок) у віці від 28 до 56 років, в яких було діагностовано наявність ТЛ. Хворі, що знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи - основну (45 осіб) та зіставлення (43 пацієнта), що рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю ХТГ та ТЛ. Інфільтративний ТЛ в основній групі був діагностований у 12 (26,7 %) осіб, а у групі зіставлення у 11 (25,6 %) хворих. Дисемінований ТЛ виявлений у 4 (8,9 %) пацієнтів основної групи та у 3 (7,0 %) осіб групи зіставлення. Вогнищевий ТЛ в основній групі був виявлений у 20 пацієнтів (44,4%), а в групі зіставлення у 19 осіб (44,2 %). Фіброзно-кавернозний ТЛ був діагностований у 9 хворих (20 %), а у групі зіставлення у 10 пацієнтів (23,2 %). В основній групі активне бактеріовиділення виявлялося у 18 осіб (40,0 %), а в групі зіставлення у 16 пацієнтів (37,2 %).

Діагноз ТЛ був встановлений виходячи з вимог стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів дихання (Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія""). Діагноз ХТГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. 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 обстеженні 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 патологічного процесу (загострення або нестійка ремісія) [9]. У відповідності до Наказів № 384 та 385 МОЗ України всі противотуберкульозні препарати по показанням до їх призначення розподіляють на засоби I та II ряду. Протитуберкульозні препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, пираzinамід) призначають хворим з вперше виявленім 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, амікацин, офлоксацин (ципрофлоксацин), етіонамід (протионамід), ПАСК, циклосерин, капреоміцин, тиоацетазон. Згідно існуючих стандартів лікування їх застосовують тільки в індивідуалізованих схемах хіміотерапії 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). З обстежених хворих в основній групі 23 хворих (51,1 %) отримували протитуберкульозні препарати I ряду, а 22 пацієнта (48,9 %) - засоби II ряду. Відповідно в групі зіставлення протитуберкульозні препарати I ряду отримували 22 особи (51,2 %) и 21 пацієнт (48,8 %) - протитуберкульозні засоби II ряду.

Хворі на ХТГ на тлі ТЛ обох груп отримували загальноприйняту 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 урсолізина по 1 капсулі (300 мг) 3 рази на день протягом 30-40 діб поспіль та препарату Гелар-ПОС по 1 капсулі (400 мг) 3 рази на добу відразу від вживання їжі протягом 40-60 діб поспіль.

Урсолізин зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/8078/01/01) і дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 162 [14]. Урсолізин містить в своєму складі в якості діючого компонента УДХК [6]. УДХК - це третинна нетоксична жовчна кислота, що володіє гепатопротекторним, холекинетичним, літолітичним, гіпохолестеринемічним та антиоксидантним ефектами [7]. Виявлено також, що УДХК позитивно впливає на біохімічні параметри оксидативного стресу, зменшує активність ліпопероксидації та покращує ліпідний спектр крові [14]. Препарати УДХК показані для застосування при хронічній патології печінки різного генезу, в тому числі з наявністю холестатичного компонента [7]. Підкреслюється, що препарати УДХК добре переносяться хворими та не викликають ніяких побічних ефектів, в тому числі алергічних [20].

Гелар-ПОС - це сучасний лікарський засіб рослинного походження, який містить у своєму складі екстракт артишоку польового [3]. Цей препарат 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 сирови-

на - сухий екстракт з листя артишоку посівного (синоніми: артишок польовий, колючий, тобто *Cynara 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 поєданні з фенолокислотами та біофлавоноїдами, що містяться у складі артишоку, чинять жовчогінну, сечогінну, антиоксидантну, мембрanoстабілізуючу та гепатопротекторну дію препарату [1]. Фенолокислоти, що входять до складу екстракту артишоку (кавова, хлорогенова, неохлорогенова, кофеїлхінна) володіють високою біологічною активністю та обумовлюють імунотропний ефект препаратів з артишоку посівного [2]. Основними фармакологічними механізмами дії екстракту артишоку є холеретичний та детоксикуючий ефекти за рахунок стимулювання секреції води, електролітів, жовчних кислот, холестерину, лецитину та жовчних пігментів [18].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного, в тому числі біохімічного та сонографічного обстеження для реалізації мети роботи було проведено спеціальне імунологічне дослідження, яке включало вивчення ФАМ периферійної крові. Дослідження ФАМ здійснювали чашечковим методом [16]; при цьому в якості тест-об'єкту використовували живу добову культуру *Staph. aureus*, штам 505. Підраховували наступні показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ) - кількість поглинутих бактеріальних клітин на 1 моноцит, фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток моноцитів, які приймають участь у фагоцитарній реакції, індекс перетравлення (ІП) - відсоток перетравлених мікробних клітин від загального їх числа, поглинутих 100 моноцитами та індекс атракції (ІА) - число мікробних клітин, фіксованих на 100 моноцитах [4]. При цьому особливу увагу приділяли визначення ступеня перетравлення поглинутих мікроорганізмів [16].

Отримані цифрові дані обробляли математично за допомогою стандартних пакетів прикладних програм (Microsoft® Windows® Professional, Microsoft® Office 2007, Statistica 6.0) на персональному комп'ютері Intel Core Duo 2,0 GHz, при цьому враховували принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [8].

### Отримані результати та їхній аналіз

До початку лікування хворі на ХТГ, на тлі ТЛ, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищено стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх обстежених відмічалася наявність субіктеричної склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності. Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувалися підвищеннем тимолової проби, помірною гіпербілірубінією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів в сироватці крові, зростанням активності екскреторних ферментів - ГГТП і ЛФ, що свідчило про порушення функціонального стану паренхими печінки.

При проведенні імунологічного обстеження було встановлено, що показники ФАМ до початку лікування як в основній групі хворих на ХТГ на тлі ТЛ, так і в групі зіставлення мали суттєві розбіжності щодо норми (табл. 1).

Таблиця 1

#### Стан ФАМ у хворих на ХТГ на тлі ТЛ до початку лікування ( $M \pm m$ )

Показники ФАМ	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=43)	
ФІ, %	28,6±0,8	18,2±0,5***	18,5±0,7***	>0,05
ФЧ	4,0±0,16	2,3±0,08***	2,4±0,09***	>0,05
ІА, %	16,9±0,6	11,3±0,4*	11,6±0,5**	>0,05
ІІ, %	26,5±0,9	16,8±0,26***	17,1±0,15***	>0,05

Примітка: у таблицях 1 та 2 Р відображає розбіжності між фагоцитарними показниками у хворих основної групи та групи зіставлення; ймовірність різниці відносно норми \* - при  $P<0,05$ , \*\* - при  $P<0,01$ , \*\*\* - при  $P<0,001$ .

Дійсно, зниження чотирьох проаналізованих показників ФАМ мало місце у всіх обстежених нами пацієнтів. Так, ФІ в основній групі хворих на ХТГ на тлі ТЛ був знижений у середньому в 1,57 рази відносно норми ( $P<0,05$ ) та становив ( $18,2\pm0,5$ ), ФЧ у цей період дослідження було знижено в

1,74 рази та складало  $2,3\pm0,08$  ( $P<0,05$ ). Показник ІА в основній групі хворих був в середньому в 1,5 рази нижче норми ( $P<0,05$ ) і сягав значення ( $11,3\pm0,4$ ), ІІ складав ( $16,8\pm0,26$ ), що було нижче норми в 1,58 рази.

В групі зіставлення до початку лікування показник ФІ становив ( $18,5\pm0,7$ ), що було нижче норми в 1,55 рази ( $P<0,05$ ), ФЧ знизилося до  $2,4\pm0,09$ , та було в 1,67 рази ( $P<0,05$ ) нижче стосовно норми. Показник ІА в групі зіставлення становив ( $11,6\pm0,5$ ), що було в 1,46 рази нижче норми ( $P<0,05$ ). ІІ також був знижений в 1,55 рази відносно норми та складав ( $17,1\pm0,15$ ) ( $P<0,001$ ). Отже, всі обстежені хворі на ХТГ на тлі ТЛ мали однотипові зсуви показників, що були вивчені. При цьому не було встановлено суттєвих розбіжностей між показниками ФАМ в основої групі та групі зіставлення ( $P>0,05$ ), що свідчило про однотипість проаналізованих нами груп не лише у клінічному, але також в імунологічному плані [4]. Це є обов'язковою умовою проведення вивчення ефективності запропонованої терапії, в тому числі характеристиці впливу вказаної комбінації препаратів на імунологічні показники, в тому числі ФАМ. В патогенетичному плані отримані до початку лікування данні свідчили про наявність в обстежених хворих ВІДС, який, зокрема, характеризувався пригніченням функціонального стану МФС.

Проведення клінічних досліджень дозволило встановити, що в основній групі хворих, яка вживала препарат УДХК урсолізін та фітозасіб Гепар-ПОС, мало місце позитивна динаміка, щодо клініко-біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Так при повторному біохімічному обстеженні було виявлено зниження прямої фракції білірубіну, активності сироваткових амінотрансфераз (АлАт і АсАт), а також екскреторних ферментів (ГГТП і ЛФ), що дозволяло документувати покращення функціонального стану печінкової паренхими.

При повторному проведенні імунологічних досліджень після завершення лікування, у пацієнтів основної групи, які додатково до загальноприйнятих засобів, в тому числі протитуберкульозних, отримували урсолізин в комбінації з препаратом артишока Гепар-ПОС, було виявлено чітко виражену позитивну динаміку показників ФАМ (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники ФАМ у хворих на ХТГ на тлі ТЛ після завершення лікування ( $M \pm m$ )**

Показники ФАМ	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=43)	
ФІ, %	$28,6 \pm 0,8$	$27,8 \pm 0,6$	$24,1 \pm 0,6^*$	<0,05
ФЧ	$4,0 \pm 0,16$	$3,8 \pm 0,25$	$3,3 \pm 0,04^*$	<0,05
ІА, %	$16,9 \pm 0,6$	$16,5 \pm 0,4$	$14,2 \pm 0,05^*$	<0,05
ІП, %	$26,5 \pm 0,9$	$25,9 \pm 0,26$	$21,6 \pm 0,25^*$	<0,05

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів основної групи (які в комплексі лікування отримували додатково урсолізин в комбінації з препаратом артишока Гепар-ПОС) на момент завершення основного курсу терапії відмічалася практично повна нормалізація показників ФАМ. Так, ФІ виріс відносно вихідного рівня в 1,53 рази та складав ( $27,8 \pm 0,6$ )%, ФЧ становило  $3,8 \pm 0,25$ , що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІП, які на момент завершення лікування становили ( $16,5 \pm 0,4$ )% та ( $25,9 \pm 0,26$ )% відповідно. Щодо пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті терапію, ФІ підвищився до ( $24,1 \pm 0,6$ ), однак був нижче норми у середньому в 1,19 рази ( $P < 0,05$ ); ФЧ у цих хворих виросло відносно вихідного його значення в 1,38 рази і становило ( $3,3 \pm 0,04$ ), що однак було у середньому в 1,21 рази менше норми ( $P < 0,05$ ). ІА у хворих на ХТГ на тлі ТЛ підвищився до ( $14,2 \pm 0,05$ ), що все ж таки було менше норми у середньому теж в 1,19 рази ( $P < 0,05$ ). ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування складав ( $21,6 \pm 0,25$ ), що було нижче норми в 1,23 рази ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать про суттєво значущі порушення ФАМ у патогенезі ХТГ на тлі ТЛ. Данні, отримані нами в ході дослідження, показують, що додаткове включення урсолізину в комбінації з препаратом артишока Гепар-ПОС до лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ сприяє нормалізації показників ФАМ. Ці результати дозволяють рекомендувати застосування урсолізину та Гепар-ПОС в комплексі терапії хворих на ХТГ на тлі ТЛ.

#### Висновки

1. До початку лікування обстежені 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 хворих на ХТГ на тлі ТЛ відмічалася наявність субіктеричної склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

2. Біохімічні показники пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались підвищеним тимолової проби, помірною гіперблірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів в сироватці крові, зростанням активності екскреторних ферментів - ГГТП і ЛФ.

3. У хворих на ХТГ на тлі ТЛ обох груп до початку лікування були встановлені суттєві розлади з боку показників ФАМ, а саме зниження ФІ в середньому в 1,56 рази, ФЧ - в 1,71 рази, ІА - в 1,48 рази та ІП в середньому в 1,57 рази, що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу макрофагально/моноцитарної ланки імунокомpetентних клітин.

4. Застосування урсолізину в комбінації з Гепар-ПОС в комплексі лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ сприяло покращенню вивчених показників ФАМ у більшості хворих основної групи. При цьому ФІ виріс відносно вихідного рівня в 1,53 рази та складав ( $27,8 \pm 0,6$ ), ФЧ на момент завершення лікування становило  $3,8 \pm 0,25$ , що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІП, які на момент завершення лікування становили ( $16,5 \pm 0,4$ )% та ( $25,9 \pm 0,26$ )% відповідно. Отже, в цілому у більшості хворих основної групи застосування урсолізину в комбінації з Гепар-ПОС сприяло практично повної нормалізації показників ФАМ.

5. У пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті лікування, також спостерігалася позитивна динаміка вивчених показників, але значно менш виражена. Так, ФІ залишився нижче норми у середньому в 1,19 рази; ФЧ у цих хворих був в 1,21 рази менше норми, а ІА - менше норми в 1,19 рази. ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування також був нижче норми в 1,23 рази.

6. Отримані дані дозволяють вважати, що застосування комбінації урсолізину та Гепар-ПОС в лікуванні хворих на ХТГ на тлі ТЛ патогенетично обґрунтовано та клінічно перспективно.

**Література**

1. Артишок посевной (*Cynara scolymus L.*) как пищевое и лекарственное растение / В.М.Фролов, Т.П.Гарник, И.В.Белоусова, В.С.Гришина // Фитотерапия. Часопис. - 2006. - № 4. - С. 3-11.
2. 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 // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків. - 2006. - Вип. 6 (75). - С. 17 - 36.
3. Гепар-ПОС (Hepat-POS): інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 572 від 07.10.2008 р.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. - Киев, Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.
5. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения / В.Ф. Ильин. - СПб.: Невский проспект; Вектор, 2007. - 128 с.
6. Лейшинер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты / У. Лейшинер // 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 биостатистики: 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, Л.М. Цыганкова, Ж.Э. Вялых [и др.] // Український пульмонологічний журнал. - 2001. - № 2. - С. 20-25.
12. Соцька Я.А. Ефективність препарату урсодезоксихолової 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 системи глутаміону / Я.А. Соцька, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків. - 2011. - Вип. 6 (108). - С. 246 - 263.

13.Степанов Ю.М. Раціональна гепатологія / Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко, В.П. Мірошниченко. - Дніпропетровськ; Запоріжжя: Преса України, 2005. - 380 с.

14.Урсолізин: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 162 від 04.09.2010 р.

15.Фещенко Ю.І. Основні тенденції епідеміологічної ситуації з туберкульозу та неспецифічних органів дихання в Україні / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник // Український пульмонологічний журнал. - 1996. - № 4. - С. 5-9.

16.Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности макроцитов периферической крови / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // Лабораторное дело. - 1989. - № 8. - С. 121-122.

17.Фролов В.М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. - Луганск: изд-во ЛМИ, 1994. - 102 с.

18.Фролов В.М. Артишок посевной (*Cynara scolymus L.*) как пищевое и лекарственное растение (обзор литературы) / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, Б.П. Романюк // Український медичний альманах. - 2006. - Т. 9, № 3. - С. 158-163.

19.Шаповал О.Н. Туберкулез в Украине: проблемы и перспективы лечения / О.Н. Шаповал // Провізор. - 2006. - № 2. - С. 20-24.

20.Щербініна М.Б. Урсолізин в арсеналі українських лікарів / М.Б. Щербініна, Т.В. Фатєєва // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42). - С. 52-56.

21.Makino I. From a choleretic to an immunomodulator historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament / S. Makino, H. Tanaka // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1998. - Vol. 13. - P. 659-662.

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

23.William M. Lee. Drug-induced hepatotoxicity / William M. Lee // N. Engl. J. Med. - 2003. - V. 349, № 5. - P. 474-485.

**Резюме**

Ключков О.Є., Губергріц Н.Б. Вплив урсолізину в комбінації з препаратом артишока Гепар-ПОС на фагоцитарну активність макроцитів на хронічний токсичний гепатит на тлі туберкульозу легень.

Вивчена фагоцитарна активність моноцитів (ФАМ) перефериальної крові у хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) на тлі туберкульозу легень (ТЛ). Встановлено, що до початку лікування у цих хворих має місце зниження показників ФАМ. Застосування препаратору урсолізину в комбінації з Гепар-ПОС сприяє поліпшенню, а у частини пацієнтів - нормалізації вивчених показників ФАМ, що свідчить про підвищення функціональної активності макрофагальної фагоцитуючої системи. Це дозволяє вважати патогенетично обґрунтованим включення комбінації урсолізину та Гепар-ПОС до загальної програми терапії хворих ХТГ на тлі ТЛ.

**Ключові слова:** хронічний токсичний гепатит, туберкульоз легень, фагоцитарна активність моноцитів, урсолізин, Гепар-ПОС, лікування.

#### Резюме

**Ключков А.Е., Губергриц Н.Б.** Влияние урсолизина в комбинации с препаратом артишока Гепар-ПОС на фагоцитарную активность моноцитов у больных хроническим токсическим гепатитом на фоне туберкулеза легких.

Изучена фагоцитарная активность моноцитов (ФАМ) перефериической крови у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне туберкулеза легких (ТЛ). Установлено, что до начала лечения у этих больных имеет место снижение показателей ФАМ. Применение препарата урсолизина в комбинации с Гепар-ПОС способствует улучшению, а у части пациентов - нормализации изученных показателей ФАМ, что свидетельствует о повышении функциональной активности макрофагальной фагоцитирующей системы. Это позволяет считать патогенетически обоснованным включение комбинации урсолизина и Гепар-ПОС в общую программу терапии больных ХТГ на фоне ТЛ.

**Ключевые слова:** хронический токсический гепатит, туберкулез легких, фагоцитарная активность моноцитов, урсолизин, Гепар-ПОС, лечение.

#### Summary

**Klochkov A.E., Gubergrits N.B.** Influence of ursolisin in combination with preparation of artichoke Gepar-POS on phagocytic activity of monocytes at the patients with chronic toxic hepatitis on background of lung tuberculosis.

The phagocytic activity of monocytes (PAM) in chronic toxic hepatitis (CTH) on background of lung tuberculosis (LT) was studied. It is established that before treatment at these patients the indexes of PAM was reduced. Using of ursolisin in combination with Hepar-POS improves, and in some patients - normalization of the studied indicators of PAM, which indicates an increase of functional activity of macrophage phagocytic system. This suggests that pathogenetically reasonable, and the inclusion of a combination of ursolisin Hepar-POS to the program of the treatment the patients with CTH on background of LT.

**Key words:** chronic toxic hepatitis, lung tuberculosis, activity of macrophages, ursolisin, Hepar-POS, treatment.

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

УДК 617.723-002:616-08:617.72-002

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕДНИХ ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ АССОЦИИРОВАННЫХ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ

А. И. Копаенко

Крымский государственный университет  
им. С. И. Георгиевского (Симферополь)

#### Введение

Воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза (uveitis) часто являются причиной потери трудоспособности у лиц молодого возраста. Передние эндогенные увеиты (ПУ) составляют от 50 до 92 % от всех случаев увеитов. По данным исследователей, у 46-60 % больных ПУ определяется человеческий лейкоцитарный антиген B27 (human leukocyte antigen, HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости [4, 6, 7, 16]. HLA-B27 положительные ПУ часто (в 50 % случаев) сочетаны с серонегативными спондилоартритами (СПА). По международной классификации ревматических болезней, ПУ ассоциированный с HLA-B27 антигеном входит в группу СПА, включающую: анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера, реактивные и энтерапатические артриты, ювенильный хронический артрит, псoriатический артрит и недифференцированные спондилоартропатии. Особенностью всей группы СПА является тесная ассоциация с лейкоцитарным антигеном HLA-B27, которая выявляется у 60-95% больных со СПА [7].

По данным последних исследований в патогенезе увеитов, особенно сочетанных с системными заболеваниями, большую роль играют нарушения цитокинового статуса. В результате многочисленных исследований отечественных и зарубежных ученых установлено повышение уровня ключевых провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  во внутрглазной жид-