

УДК 615.37:616.36.005.02:612.327.16  
© Круглова О.В., Терешин В.О., 2012

## ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ПРЕПАРАТУ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ УРСОЛІЗИНУ ТА ФІТОЗАСОБУ З АРТИШОКУ КОЛЮЧОГО ГЕПАР-ПОС НА ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ, СПОЛУЧЕНУ З ХОЛЕСТЕРОЗОМ ЖОВЧНОГО МІХУРА Круглова О.В., Терешин В.О.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Круглова О.В., Терешин В.О.** Вплив комбінації препарату урсодезоксихолевої кислоти урсолізіну та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, сполучену з холестерозом жовчного міхура // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 46-50.

Вивчено вплив комбінації препарату урсодезоксихолевої кислоти урсолізіну та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС на показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), сполучену з холестерозом жовчного міхура (ХЖМ). Встановлено, що до початку лікування у хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ має місце активація процесів ПОЛ, що проявляється збільшенням концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові. Застосування комбінації урсолізіну та Гепар-ПОС сприяє покращенню клінічної симптоматики та біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, а також нормалізації вмісту у крові продуктів ліпопероксидації, таких як малоновий діальдегід та дієнові кон'югати, та в цілому сприяє досягненню ремісії коморбідної хвороби.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, холестероз жовчного міхура, перекисне окислення ліпідів, урсолізин, Гепар-ПОС, лікування.

**Круглова О.В., Терешин В.А.** Влияние комбинации препарата урсодезоксихолевой кислоты урсолізина и фитопрепарата из артишока колючего Гепар-ПОС на показатели перекисного окисления липидов у больных неалкогольной жировой болезнью печени, сочетанной с холестерозом желчного пузыря // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 46-50.

Изучено влияние комбинации препарата урсодезоксихолевой кислоты урсолізина и фитопрепарата из артишока колючего Гепар-ПОС на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), сочетанной с холестерозом желчного пузыря (ХЖП). Установлено, что до начала лечения у больных НАЖБП, сочетанной с ХЖП наблюдается активация процессов ПОЛ, что проявляется увеличением концентрации продуктов ПОЛ в сыворотке крови. Применение комбинации урсолізина и Гепар-ПОС способствует улучшению клинической симптоматики, биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени и нормализации концентрации в крови продуктов липопероксидации, таких как малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты и в целом способствует достижению ремиссии коморбидного заболевания.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, перекисное окисление липидов, урсолізин, Гепар-ПОС, лечение.

**Kruglova O.V., Tereshin V.O.** Influence combination of ursodesoxycholic acid preparation ursolisine and phytopreparation artichoke Hepar-POS on the lipoperoxidation indexes of the patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with gallbladder cholesterosis // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 46-50.

Influence combination of ursodesoxycholic acid preparation and phytopreparation artichoke Hepar-POS on the lipoperoxidation indexes at the patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) combined with gallbladder cholesterosis (GBH) was investigated. It is set that to beginning of the treatment at the patients with NAFLD, combined with GBH there is activating of lipoperoxidation, that shows up the increase of lipoperoxidation products concentration in the serum. Application the combination of ursolisine and Hepar-POS assists the improvement of the clinical symptoms, biochemical indexes which characterize the functional state of liver and normalization of lipoperoxidation products, such as a malon dialdehyde and diene conjugates that in the whole assists achievement of remission of comorbide disease.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, gallbladder cholesterosis, lipoperoxidation, ursolisine, Hepar-POS, treatment.

**Вступ.** За даними сучасної медичної статистики як в Україні, так і в інших країнах США відмічається неухильне підвищення захворюваності на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), понад усього на неалкогольний стеатогепатит та стеатоз печінки [3, 29]. Вважають, що дуже часте розповсюдження НАЖХП обумовлено прогресуючим забрудненням оточуючого середовища токсичними агентами (ксенобіотиками), поширеним застосуванням консервантів та барвників синтетичного походження у харчовій промисловості, частим вживанням лікарських засобів, що є ксенобіотиками та метаболізуються у печінці і негативно впливають на її функціональний стан [3, 13, 19, 24]. Відомо, що сучасна клініка внутрішніх хвороб характеризується переважаючим коморбідного (сполученого) характеру хронічних захворювань, в тому числі печінки та жовчного міхура (ЖМ) [15, 30, 33, 35, 36]. Дуже поширеною в теперішній час, але ще недостатньо відомою для широкого кола практичних лікарів хронічною патологією ЖМ є його холестероз (ХС) [11, 2, 24], який досить часто зустрічається у пацієнтів з наявністю НАЖХП [19, 25, 28].

Лікування НАЖХП, поєднаної з ХЖМ є достат-

ньо складною проблемою сучасної гастроентерології та гепатології. Це пов'язане з необхідністю призначення патогенетично обґрунтованих засобів при лікуванні хворих з даною сполученою патологією, та при цьому однак, уникати поліпрагмазії [11, 13, 33]. Відомо, що печінка є основним органом метаболізму ліків синтетичного походження, які потрапляють до організму хворого [19, 24, 33]. Тому можна вважати перспективним розробку нових, патогенетично обґрунтованих підходів до лікування такої коморбідної патології з використанням засобів природного походження, та, поперед усього, фітопрепаратів оскільки вони не впливають негативно на функціональний стан печінки, характеризуються низькою токсичністю та тому можуть тривалий час вживатися хворими [19, 24]. В цьому плані, зокрема, встановлено, що в теперішній час саме ліки природного походження вважають найбільш перспективними в плані вирішення проблеми коморбідності у клініці внутрішніх хвороб [].

При розробці раціональних підходів до лікування хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ нашу увагу привернула можливість використання препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), оскільки

вони володіють чітко вираженим гепатозахисним ефектом, встановленим з позицій доказової медицини [18] та фітозасобів з артишоку колючого (*Synara scolymus L.*) [2], які поряд з антиоксидантною та гепатопротекторною активністю з'являють жовчогінну та протизапальну дію [8, 31]. Показово, що препарати УДХК крім чітко вираженої гепатопротекторної дії, володіють також спроможністю зменшувати відкладення холестерину у стінці ЖМ, та навіть сприяти його елімінації, і тому показані для застосування як при хронічній патології печінки різного генезу, в тому числі з наявністю холестатичного компонента, так і при ХС ЖМ [16, 18]. Встановлена також імунomodуюча дія препаратів УДХК [36]. В наших попередніх дослідженнях встановлена ефективність Гепар-ПОС у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з СПК [14].

Отримані також дані щодо ефективності урсолізину та Гепар-ПОС при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С на тлі хронічного некалькульозного холециститу та позитивний вплив цієї комбінації засобів на показники системи глутатіону [22]. За сучасними даними призначення комбінації урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС хворим на хронічний токсичний гепатит на тлі туберкульозу легень поряд з покращенням функціонального стану печінки відмічено зниження активності ліпопероксидації [12]. В цілому є дані, що урсолізін зайняв достатньо відоме місце у арсеналі ліків українських лікарів [32]. Виходячи з цього, ми вважали доцільним проаналізувати вплив комбінації препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС на показники ліпопероксидації у хворих на НАЖХП, коморбідну з ХЖМ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до комплексного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: «Ефективність метаболічно активних препаратів та фітозасобів в лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією гепатобіліарної системи та наявністю вторинних імунodefіцитних станів» (№ держреєстрації 0108U009463).

**Метою роботи** було вивчення впливу комбінації препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС на показники ПОЛ у хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ.

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 73 хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ, віком від 28 до 55 років (28 чоловіків – 38,4% та 45 жінок – 61,6%), які підлягали проведенню лікування в зв'язку з загостренням хронічного патологічного процесу у печінці. Діагноз НАЖХП та ХЖМ встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного й лабораторного (біохімічного) обстеження, а також даних ультразвукового (сонографічного) дослідження (УЗД) органів черевної порожнини згідно зі стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» [23].

Усім хворим до початку лікування було проведено дослідження наявності у сироватці крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). При виявленні позитивного результату ІФА на наявність маркерів ВГ, ці пацієнти були виключені з проведення

подальшого дослідження. Критеріями виключення пацієнтів із дослідження також з'явилися: зловживання алкогольними напоями, вживання наркотичних речовин.

Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи: основну (38 осіб) та групу зіставлення (35 осіб), рандомізовані за віком, статтю і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці за останній календарний рік.

Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування НАЖХП у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [23]. Крім того, хворі основної групи в ході лікування отримували додатково препарат УДХК урсолізін [27] по 1 капсулі (300 мг) 3 рази на день протягом 30-40 днів поспіль в комбінації з фітозасобом з артишоку Гепар-ПОС [9] по 1 капсулі (400 мг) 3 рази на добу одразу від вживання їжі протягом 40-60 днів поспіль. У подальшому хворі у зв'язку з наявністю в них ХЖМ отримували урсолізін амбулаторно у добовій дозі 600 мг (2 капсули) 1 раз на добу увечері, ще протягом 3-6 місяці в ході диспансерного нагляду. Крім того, в цей же період здійснювали повторні курси введення Гепар-ПОС по 400 мг (1 капсулі) 2-3 рази на добу протягом 25-30 днів поспіль з інтервалом 30-40 днів між окремими курсами.

Урсолізін зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення №UA/8078/01/01) і дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 162 [27]. Урсолізін містить у своєму складі в якості діючого компонента УДХК – тритинну нетоксичну жовчну кислоту, що володіє гепатопротекторним, холекинетичним, гіпохолестеринемічним та антиоксидантним ефектами [16]. Підкреслюється, що урсолізін добре переноситься хворими й не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі алергічних [18].

Гепар-ПОС – це сучасний лікарський засіб рослинного походження, який містить у своєму складі екстракт артишоку польового [9]. Цей препарат зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення №UA/8975/01/01) та дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 572 [9]. Діючою речовиною препарату є рослинна сировина – сухий екстракт з листя артишоку посівного (синоніми: артишок польовий, колючий, тобто *Synara scolymus L.*) [9]. 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, сечогінну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та гепатопротекторну дію препарату [8]. Фенолокислоти, що входять до складу екстракту артишоку (кавова, хлорогенова, неохлорогенова, кофеїлхініна) володіють високою біологічною активністю та обумовлюють імунотропний ефект препаратів з артишоку посівного [31]. Основними фармакологічними механізмами дії екстракту артишоку є холеретичний та детоксикуючий ефекти за рахунок стимулювання секреції води, електролітів, жовчних кислот, холестерину, лецитину та жовчних пігментів [2, 31].

Загальноприйнятими лабораторними методами дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, ви-

вчення 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, рівень загального холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів крові. При проведенні УЗД черевної порожнини у хворих, що знаходилися під наглядом, оцінювали розмір та структуру печінки, ступінь візуалізації розгалужень судинного малюнка в печінці, товщину стінок внутрішньопечінкового відділу нижньої полові і ворітної вен, жовчних протоків у воротах печінки, а також стінок ЖМ, капсули печінки та діафрагми [4]. Діагноз ХЖМ підтверджений при сонографічному дослідженні з використанням технічного прийому змінення режиму роботи апарата до повного зникнення стінки ЖМ та паренхіми печінки, коли чітко диференційовалися відложення холестерину у стінці ЖМ [5, 6].

Для реалізації мети дослідження крім проведення загальноприйнятих клініко-лабораторних методів, додатково також проводили спеціальне біохімічне дослідження, яке включало вивчення інтенсивності ПОЛ [10, 21]. Активність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові проміжних продуктів перекисації ліпідів – дієнових кон'югат ДК [7] та кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) [1] спектрофотометрично. Вивчали також рівень перекисної резистентності еритроцитів за показником їх перекисного гемолізу (ПГЕ).

Статистичну обробку результатів здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5), при цьому враховували основні принципи застосування статистичних методів при проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів [3].

**Отримані результати.** До початку лікування хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ в обох групах, які були під наглядом, – основний і зіставлення була однотипова клінічна симптоматика помірного загострення хронічного запального процесу у паренхімі печінки, що характеризувалася наявністю тяжкості в правому підреб'ї, гіркоти в роті, нудоти, підвищеної стомлюваності, нездужання, зниження апетиту й працездатності, загальної слабкості. При об'єктивному обстеженні відмічався щільно обкладений білим або брудним жовтуватим нальотом язик, субіктеричність склер, помірна гепатомегалія: печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, була ущільнена;

край печінки – частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації.

При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених (основної та зіставлення) до початку лікування мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 рази стосовно норми;  $P < 0,05$ ); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази ( $P < 0,001$ ), активність АлАТ – в 2,6 рази ( $P < 0,001$ ), АсАТ – в 1,8 рази ( $P < 0,001$ ), ЛФ – в 1,6 рази ( $P < 0,001$ ), ГГТП – в 1,5 рази ( $P < 0,001$ ), показник тимолової проби – в 1,9 рази ( $P < 0,001$ ). Рівень холестерину у сироватці крові хворих на НАСГ, сполученій з ХС ЖМ та Ож, перевищував значення норми в середньому в 1,4 рази, концентрація  $\beta$ -ліпопротеїдів – в 1,34 рази.

За даними УЗД органів черевної порожнини у всіх хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ основної та групи зіставлення відмічалася наявність збільшення розмірів печінки, нерівномірність її контурів, підвищення або нерівномірність ехогенності паренхіми з наявністю дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки; візуалізувалося також збільшення товщини та щільності стінки ЖМ, наявність чітких одиночних або у вигляді білої смуги лунопозитивних включень у стінці ЖМ, в низці випадків – біліарний сладж у порожнині ЖМ, деформації порожнини міхура перетинками.

Клінічне обстеження в динаміці лікування дозволило встановити, що у хворих основної групи, які отримували в комплексі лікування комбінацію препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС, мало місце прискорення ліквідації патологічної симптоматики й досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання в порівнянні з пацієнтами групи зіставлення, яким лікування проводилося з використанням загальноприйнятих препаратів. В цілому отримані дані свідчать, що призначення хворим основної групи метаболічно активного препарату урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС сприяє вірогідному прискоренню ліквідації клінічних симптомів, що характеризували наявність загострення НАЖХП, сполучену з ХЖМ.

При проведенні біохімічного дослідження до початку лікування було встановлено, що у обстежених хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ, відмічено підвищення концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові – як кінцевого (МДА), так і проміжних (ДК), при цьому не було встановлено вірогідних розбіжностей між вивченими біохімічними показниками у пацієнтів основної групи та групи зіставлення (табл. 1).

**Таблиця 1.** Показники ПОЛ у хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ, до початку лікування ( $M \pm m$ )

Вивчені показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=38)	зіставлення (n=35)	
МДА, мкмоль/л	3,5 $\pm$ 0,1	7,5 $\pm$ 0,17**	7,3 $\pm$ 0,21**	>0,1
ДК, мкмоль/л	9,25 $\pm$ 0,2	18,6 $\pm$ 0,4**	18,1 $\pm$ 0,3**	>0,05
ПГЕ, %	3,5 $\pm$ 0,1	9,9 $\pm$ 0,2***	9,7 $\pm$ 0,4***	>0,05

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

Дійсно як видно з таблиці 1, вміст кінцевого продукту ПОЛ - МДА у сироватці крові хворих основної групи до початку лікування перевищував відповідний показник норми в 2,14 рази ( $P < 0,01$ ) та дорівнював (7,5 $\pm$ 0,17) мкмоль/л. Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації - ДК у сироватці крові осіб основної групи складав в цей період обстеження (18,6 $\pm$ 0,4) мкмоль/л, що було в 2,0 рази вище від-

повідного показника норми ( $P < 0,01$ ). Інтегральний індекс ПГЕ, який в цілому характеризує стійкість біомембран еритроцитів до дії гемолітичних факторів, у період загострення хронічного патологічного процесу у печінці також був вірогідно збільшений та становив в основній групі (9,9 $\pm$ 0,2)% , що перевищувало фізіологічну норму в 2,8 рази ( $P < 0,001$ ).

В групі зіставлення в цей період обстеження

(тобто до початку лікування) також відмічалось підвищення концентрації метаболітів ПОЛ у сироватці крові обстежених пацієнтів - а саме кінцевого продукту ліпопероксидації - МДА в 2,1 рази стосовно норми ( $P < 0,01$ ), що дорівнювало ( $7,3 \pm 0,21$ ) мкмоль/л; та проміжних продуктів ПОЛ - ДК - в 1,96 рази відносно норми ( $P < 0,01$ ) що складало ( $18,1 \pm 0,3$ ) мкмоль/л. Інтегральний показник ПГЕ у осіб групи зіставлення до початку лікування перевищував значення норми в 2,77 рази ( $P < 0,01$ ), що складало ( $9,7 \pm 0,4$ )%. В цілому отримані дані свідчать про зниження резистентності клітинних біомембран, в тому числі еритроцитарних, до дії пошкоджуючих факторів внаслідок активації у цих біомембранах процесів ліпопероксидації. При цьому не було виявлено суттєвої різниці показників ПОЛ у хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ обстежених груп - основної та зіставлення, при дослідженнях до початку лікування ( $P > 0,05-0,1$ ), що свідчить про їхню однотиповість не лише у клінічному, але і у біохімічному плані.

Так, до початку лікування в обох групах обстежених хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ - ос-

новній та зіставлення, мали місце чітко виражені однотипові зсуви з боку біохімічних показників, які характеризують стан ПОЛ, а саме значне підвищення концентрації у крові продуктів ліпопероксидації - МДА і ДК, що свідчило про активацію процесів ПОЛ у біомембранах клітин даних пацієнтів. Ці дані підтверджуються також результатами дослідження інтегрального показника ПГЕ, збільшення якого мало місце в обох групах - основній та зіставлення практично у однаковому ступені.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення лікування було встановлено, що майже у всіх хворих основної групи (яка отримувала комбінацію урсолізину та Гепар-ПОС), концентрація продуктів ПОЛ - МДА і ДК у сироватці крові нормалізувалася, тоді як у групі зіставлення, не дивлячись на певне зниження у ході лікування даних показників, їхній рівень залишався все ж таки вірогідно вище як показників норми, так і відповідних значень у пацієнтів основної групи, що свідчило про збереження підвищеної активності процесів пероксидації клітинних біомембран у хворих групи зіставлення на момент завершення лікування (табл. 2).

**Таблиця 2.** Показники ПОЛ у хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ, після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Вивчені показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=38)	зіставлення (n=35)	
МДА, мкмоль/л	$3,5 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,14$	$5,7 \pm 0,16^{**}$	$< 0,01$
ДК, мкмоль/л	$9,25 \pm 0,2$	$9,4 \pm 0,22$	$14,4 \pm 0,2^{**}$	$< 0,01$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,12$	$5,8 \pm 0,15^{**}$	$< 0,05$

Дійсно, концентрація кінцевого метаболіту ПОЛ - МДА в цей період у сироватці крові хворих основної групи знизилась до норми ( $P > 0,05$ ) та дорівнювала ( $3,6 \pm 0,14$ ) мкмоль/л, в той час як в групі зіставлення рівень МДА при повторному обстеженні склав ( $5,7 \pm 0,16$ ) мкмоль/л, що було в 1,63 рази вище норми ( $P < 0,01$ ), та водночас в 1,58 рази перевищувало концентрацію цього метаболіту ПОЛ у сироватці крові хворих на НАЖХП, сполучену з ХЖМ, основної групи ( $P < 0,01$ ). Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації - ДК в сироватці крові осіб основної групи знизилась до середнього значення ( $9,4 \pm 0,22$ ) мкмоль/л, що також відповідало верхньої межі норми та вірогідно від неї не відрізнялося ( $P > 0,05$ ), в той час як у групі зіставлення в цей період обстеження вміст ДК у сироватці крові зберігався вірогідно підвищеним - в середньому в 1,56 рази стосовно норми ( $P < 0,01$ ), та водночас в 1,53 рази вище середньої концентрації ДК у крові хворих основної групи ( $P < 0,01$ ).

Показник ПГЕ у хворих основної групи склав в цей період обстеження в середньому ( $3,7 \pm 0,12$ )% при значеннях норми ( $3,5 \pm 0,1$ )%, тобто відповідав їхній верхньої межі ( $P > 0,05$ ); у пацієнтів групи зіставлення середнє значення ПГЕ на момент завершення лікування складало ( $5,8 \pm 0,15$ )%, що було в 1,7 рази вище норми ( $P < 0,01$ ) та водночас в 1,6 рази більше відповідного показника у основній групі ( $P > 0,05$ ).

Таким чином, було встановлено, що після завершення лікування зберігалися розбіжності між вивченими показниками ПОЛ у хворих основної групи та групи зіставлення, що свідчило про більш виражені порушення метаболічного гомеостазу у хворих групи зіставлення, поперед усього в плані надмірної активації процесів ліпопероксидації.

Таким чином, отримані дані свідчать, що застосування комбінації препарату УАХК урсолізину та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС в комплексі лікування пацієнтів з НАЖХП, сполучену

з ХЖМ позитивно впливає на показники метаболічного гомеостазу, зокрема сприяє зниженню інтенсивності ліпоперекисних процесів. Отже, отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим включення цієї комбінації препаратів до комплексу лікування у хворих з НАЖХП, сполучену з ХЖМ.

#### Висновки:

1. До початку проведення лікування клінічна картина НАЖХП, сполученої з ХЖМ характеризувалася наявністю гепатомегалічного, больового та диспептичного синдромів, а також астеничними, астено-невротичними або астено-депресивними проявами.

2. У хворих на НАЖХП, сполученої з ХЖМ на тлі СПК, до початку лікування відмічалися зростання вмісту в сироватці крові фракції прямого (зв'язаного) білірубину, підвищення активності сироваткових амінотрансфераз АЛАТ та АсАТ, збільшення значення показника тимолової проби, у частини пацієнтів - підвищення активності екскреторних ферментів ЛФ та ГГП, а також рівня холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові.

3. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини у хворих на НАЖХП, сполученої з ХЖМ, встановлено наявність збільшення косоного верхнього розміру лівої або правої частки печінки, дифузне рівномірне підвищення луноциальності печінкової паренхіми, погіршення візуалізації та порушення ангіоархітекtonіки печінкових вен, нечітка візуалізація капсули печінки та границі між нею та жировою тканиною навколо. Поряд з цим виявлено потовщення стінки ЖМ, збільшення його розмірів, подвійний контур ЖМ, інфільтрація навколоміхурової кітквини, наявність перетинок ЖМ та біліарного сладжу в порожнині міхура.

4. У хворих з нестійкою ремісією НАЖХП, сполучену з ХЖМ відмічається активація прооксидантних властивостей крові, що проявляється підви-

щенням у сироватці крові вмісту продуктів ліпопероксидації – кінцевого (МДА) та проміжних (ДК) та ПГЕ. Так, до початку лікування в основній групі хворих рівень МДА перевищував норму в 2,14 рази ( $P < 0,01$ ), у пацієнтів групи зіставлення – в 2,1 рази ( $P < 0,01$ ); рівень ДК відповідно в 2,0 рази ( $P < 0,01$ ) та в 1,96 рази ( $P < 0,01$ ); показник ПГЕ в 2,8 рази ( $P < 0,001$ ) та в 2,77 рази ( $P < 0,001$ ) відповідно.

5. Включення комбінації препарату УДХК урсолізіну та фітозасобу з артишоку колючого Гепа-ПОС АГТІ до комплексу лікування хворих з НАЖХП, сполученого з ХЖМ поряд з прискоренням термінів ліквідації клінічних проявів загострення цієї коморбідної хвороби, сприяє нормалізації показників ліпопероксидації, зокрема зниженню вмісту у крові продуктів ПОЛ – кінцевого (МДА) і проміжних (ДК) та нормалізації показника ПГЕ.

6. У хворих групи зіставлення, що отримували лише загальноприйнятну терапію, на момент завершення МР рівень МДА залишався в 1,63 рази вище норми ( $P < 0,01$ ) вміст ДК – в 1,56 рази ( $P < 0,01$ ), ПГЕ – в 1,7 рази вище норми ( $P < 0,01$ )

7. Виходячи з отриманих даних, включення комбінації препарату УДХК урсолізіну та фітозасобу з артишоку Гепа-ПОС до комплексу лікувальних заходів у хворих з НАЖХП, сполученого з ХЖМ можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним, що надає підставу для рекомендації по її застосуванню в клінічній практиці.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
2. Артишок посевной (Cynara scolymus L.) как пищевое и лекарственное растение / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, И.В. Белоусова, В.С. Гришнина // Фитотерапия. Часопис. – 2006. – № 4. – С. 3-11.
3. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
4. Бадков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гастроэнтерологии / С.С. Бадков. – СПб.: Основа, 1995. – 152 с.
5. Бен Хемид Макрем. Особенности сонографических симптомов холестероза желчного пузыря у больных с ожирением и их динамика под влиянием лечения / Бен Хемид Макрем // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 24-27.
6. Возможности ультразвукового исследования в диагностике холестероза желчного пузыря / Р.А. Иванченкова, П.С. Ветшев, Т.А. Лемина [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – № 3. – С. 53 – 57.
7. Гаврилов Б.В. Измерение диеновых коньюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60-63.
8. 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, М.О. Пересадін // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2006. – Вип. 6 (75). – С.17-36.
9. Гепа-ПОС (Hepar-POS): інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 572 від 07.10.2008 р.
10. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 80 – 83.
11. Иванченкова Р.А. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение / Р.А. Иванченкова, А.В. Свиридов, С.В. Грачев. – М. МИА, 2005. – 200 с.
12. Клочков О.Є. Вплив комбінації урсолізіну та препарату рослинного походження Гепа-ПОС на показники активності перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі туберкульозу легень / О.Є. Клочков, Н.Б. Губерґріц // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 81-85.
13. Корнійчук І.Ю. Епідеміологія, методи діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на сучасному етапі / І.Ю. Корнійчук / Буковинський медичний вісник. – 2010. – Вип 14, № 4 (56). – С.159-162.
14. Круглова О.В. Ефективність гепатозахисного фітопрепарату з артишоку Гепа-ПОС у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з синдромом подразненого кишечнику / О.В. Круглова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 6 (108). – С. 324-334.
15. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56 – 58.
16. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты / У. Лейшнер // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 3 (17). – С. 60-61.
17. Ліки рослинного походження у клініці внутрішніх хвороб – один із важливих шляхів вирішення проблеми коморбідності / О.І. Волошин, Т.П. Гарник, Л.О. Волошина, В.А. Власюк // Фітогенія. Часопис. – 2011. – № 2. – С. 3-7.
18. 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.
19. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб.: изд-во «Крылов», 2008. – 192 с.
20. Савельев В.С. Холестероз желчного пузыря / В.С. Савельев, В.А. Петухов, Б.А. Боданин. – М.: ВЕДИ, 2002. – 192 с.
21. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7 – 13.
22. Соцька Я.А. Ефективність препарату урсодезоксихолевої кислоти урсолізіну та фітозасобу з артишоку Гепа-ПОС при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності на тлі хронічного некалькульозного холецистита та його вплив на показники системи глутатіону / Я.А. Соцька // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 6 (108). – С. 246-263.
23. 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.
24. Степанов Ю.М. Рациональная гепатология / Ю.М. Степанов, М.Я. Дюпенко, В.П. Мирониченко. – Днепропетровск; Запоріжжя: Преса України, 2005. – 380 с.
25. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.
26. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
27. Урсолізіну: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена 31.03.2008 р. Наказом МОЗ України № 162.
28. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88 – 95.
29. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петручук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
30. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59
31. 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.
32. Щербініна М.Б. Урсолізіну в арсеналі українських лікарів / М.Б. Щербініна, Т.В. Фатєєва // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4 (42). – С. 52-56.
33. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: изб. разд. / Я.С. Циммерман. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.
34. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.], – СПб.: ВМЕДА, 2005. – 292 с.
35. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshstein // Acta Medico. – 2006. – № 5. – P. 70-73.
36. 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.
37. Van Weel C. Comorbidity and guidelines conflicting interests / Van Weel C. // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 350-551.

Надійшло 16.11.2011 р.  
Рецензент: проф. С.А.Кашенко