

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ЛАФЕРОБІОНУ ТА ПОЛІОКСИДОНІУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С МІНІМАЛЬНОГО СТУПЕНЮ АКТИВНОСТІ

Я.А. Соцька

Луганський державний медичний університет

Вступ

Останнім часом в Україні, як і в інших країнах СНД відмічається суттєве збільшення захворюваності на хронічну патологію печінки та жовчного міхура (ЖМ), в тому числі у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ), що привертає до себе увагу спеціалістів та практичних лікарів [1,14]. В теперішній час ХНХ нерідко сполучається з хронічним вірусним гепатитом С (ХВГС) [7], причому в Україні характерна наявність прихованого компонента епідемічного процесу гепатиту С з превалюванням недиагностованих безжовтяничних форм хронічного інфекційного процесу [3,15]. При цьому при наявності такої поєднаної патології печінки та ЖМ, ХВГС може мати низький або навіть мінімальний ступінь активності (МСА) [5].

Відомо, що "золотим стандартом" лікування ХВГС вважають тривале введення великих доз генно-інженерних рекомбінантних інтерферонів (ІФН), як правило по 3 млн ОД 3 рази на тиждень, протягом 6-12 місяців і навіть довше [4]. Але монотерапія інтерферонами ефективна лише в 35 - 45 % випадків ХВГС, у інших хворих формується резистентність до інтерферонотерапії, або після завершення введення інтерферонів одразу виникає рецидив (загострення) ХВГС, що пов'язано з низьким рівнем ендogenous інтерферону [19]. На наш погляд, вико-

ристання високих доз та тривалих курсів інтерферонотерапії нефізіологічно і патогенетично не обґрунтовано, оскільки при цьому практично повністю ігнорується роль організму хворого [17]. Відомо, що у патогенезі хронічних уражень печінки та ЖМ важливу роль відіграють порушення метаболічного гомеостазу у вигляді активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), навіть до виникнення оксидативного стресу [2,16]. Прогресуванню проявів ліпопероксидації під впливом ушкоджуючої дії на біомембрани клітин вільних радикалів і перекисних сполук перешкоджає складна багатокомпонентна система антиоксидантного захисту (АОЗ), яка контролює рівень цих продуктів у крові та сприяє зменшенню надмірної активності ПОЛ [16]. При цьому важлива роль в регуляції стану антиоксидантного захисту в клітинах, в тому числі гепатоцитах, належить ферментативній редокс-системі глутатіону, яка відіграє провідну роль в забезпеченні життєдіяльності клітин. До складу системи глутатіону входять відновлений глутатіон (ВГ) та ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисленої форми глутатіону (ОГ), а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза (ГТ) [11]. Тому вивчення стану системи глутатіону при ХНХ, поєднаном з ХВГС МСА, та розробка раціональних підходів щодо нормалізації показників цієї антиоксидантної системи при даній патології, може мати не лише науково-теоретичне, але й практичне значення. В цьому плані нашу увагу привернула комбінація вітчизняного препарату рекомбінантного альфа-2b інтерферону - лаферобіону [10], до складу якого входять вітамін з антиоксидантною дією, та імуноактивного засобу поліоксидонію (ПО), що володіє вираженими антиоксидантними властивостями [8]. В наших попередніх роботах доведено позитивний вплив даної комбінації препаратів на показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА [17].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Клініко-

патогенетична характеристика коморбідної патології: хронічного некалькульозного холециститу, поєданого з хронічним вірусним гепатитом С мінімального ступеня активності на тлі вторинних імунодефіцитних станів, лікування та медична реабілітація" (№ держреєстрації 0108U004716).

Метою нашого дослідження було вивчення впливу комбінації лаферобіону та поліоксидонію (ПО) на показники системи глутатіону в комплексі лікування хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з МСА патологічного процесу в печінці.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося дві групи хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з МСА патологічного процесу у печінці: основна (60 особи), яка отримувала в комплексі лікування комбінацію лаферобіону та ПО, і група зіставлення (46 особи), яка одержувала загальноприйнятту медикаментозну терапію. Серед обстежених було 40 чоловіків та 66 жінок; вік хворих складав від 18 до 59 років. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю перебігу ХНХ і ХВГС, частотою загострень патологічного процесу в ЖМ і печінці протягом останнього календарного року. Діагноз патології ГС встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини [18]. В усіх обстежених хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була встановлена за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) крові на наявність маркерів вірусу гепатиту С (НСV) та потім підтверджена методом ланцюгової полімеразної реакції. При цьому до роботи включали лише хворих з наявністю помірного загострення хронічного запального процесу у ЖМ та при мінімальному 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 НСV. При проведенні генотипування

НСV було встановлено, що основним генотипом вірусу гепатиту С був перший (1), який виявлений у 71 особи (66,98%), зокрема у 35 пацієнтів (33,02%) - генотип 1b. Генотип 2 НСV був виявлений у 9 хворих (8,5%), генотип 3 НСV - у 19 хворих (17,92%). У 7 пацієнтів (6,6%) генотип НСV встановлений не був.

Хворі основної групи поряд із загальноприйнятною терапією отримували лаферобіон по 1 ректальній супозиторії (1 млн МО) протягом 10 діб поспіль, потім по 1 ректальній супозиторії через день ще 10 введень та одночасно імуноактивний препарат ПО внутрішньом'язово по 0,06 г три дні поспіль, потім через день ще 5-7 ін'єкцій, та повторний курс по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 10 ін'єкцій.

Лаферобіон - це препарат, який містить в якості основної діючої субстанції у своєму складі рекомбінантний альфа-2b ІФН, що має виражені антивірусні та імуномодулюючі властивості [10]. Крім того, до складу Лаферобіону включені вітаміни з антиоксидантною активністю токоферолу ацетат і аскорбінова кислота. Внаслідок наявності у складі Лаферобіону антиоксидантних вітамінів антивірусна активність ІФН в цьому лікарському засобі збільшується у 10-14 разів, підсилюється його імуномодулююча дія на Т- та В-лімфоцити, нормалізується вміст імуноглобуліну Е та не утворюються антитіла, що нейтралізують антивірусну активність альфа-2b ІФН, навіть при його застосуванні протягом 2 років поспіль [10]. Лаферобіон затверджений до клінічного застосування в Україні 14.09.05 р. При цьому ефективність використання Лаферобіону при ХНХ, поєданому з ХВГС з МСА, раніше не вивчалася.

ПО - сучасний імуномодулюючий препарат, одержаний шляхом синтезу, який є собою сополімер N-окси 1,4-етиленпіперазину і (N-карбокситетил) -1,4-етиленпіперазину броміду з молекулярною масою 100 КД [8]. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів продукції цитокінів. Практично відразу після введення ПО відбувається різке посилення антиінфекційної резистентності організму [8].

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення рівня загального білірубину та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з врахуванням коефіцієнту де Рітіса (АсАТ/АлАТ), екскреторних ферментів (лужної фосфатази - ЛФ та гамаглутамілтранс-пептидази - ГГП), показника тимолової проби, вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці, загального білка та білкових фракцій, цукру крові, протромбінового індексу уніфікованими методами [6]. Визначалась також загальна активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її ізоферментний спектр методом електрофорезу в агарозному гелі за допомогою пристрою ПЕФ-3 в камері горизонтального електрофорезу. Додатково у всіх обстежених хворих вивчали вміст ВГ та ОГ за методом [12]. Активність специфічних ферментів: глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонтрансферази (ГТ) вивчали за методами [12,13]. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [9].

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні клінічних спостережень було встановлено, що у хворих на ХНХ, сполучений із ХВГС МСА, в обох групах в більшості випадків відмічалась наявність загальної слабкості, нездужання, підвищеної стомлюваності, зниження працездатності та емоційного тону. Нерідко також мали місце скарги на зниження апетиту (75 хворих - 70,7%), порушення сну (87 осіб - 82,1%) у вигляді поверхневого неспокійного сну, що не дає почуття ранкової свіжості, з пізнім засинанням, раннім просинанням, часто з наявністю страхітливих сновидінь; підвищену дратівливість, значну емоційну лабільність (78 осіб - 73,6%), експлозивність, що приводило до конфліктів на роботі, в сім'ї та побуті. Майже третина хворих скаржилася на почуття тривоги, якихось безпричинних страхіть, що

обумовлювало в цілому наявність у таких хворих тужливо-тривожного настрою. Більш ніж у половини хворих відмічався дифузний головний біль без чіткої локалізації, що періодично виникав, особливо при розумовому навантаженні, нерідко також запаморочення. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до патології ГБС, треба відмітити тяжкість у правому підребр'ї (85 осіб - 80,2% спостережень), гіркоту, іноді металевий присмак у роті (59 хворих - 55,7%). В обстежених нами хворих нерідко відмічалася субіктеричність склер (70 осіб - 66%), частіше по периферії, наявність блакитного кольору склер (ознака Високовича), помірно виражена пальмарна еритема, мармуровість кистей (частіше долонь) та передпліч, матовість нігтьових лож, ціаноз нігтів, телеангіоектазії (як правило, в невеликій кількості), розширення дрібних венозних судин на шкірі бокових поверхонь тулуба, в окремих випадках також на обличчі. Язик у всіх обстежених був щільно обкладений білим або брудним жовтуватим нальотом. Як правило, відмічалась помірна гепатомегалія: печінка виступала на 2-4 см з-під реберного краю, ущільнена; край печінки був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації. Селезінка в більшості випадків пальпувалася нижнім полюсом у положенні хворого на правому боці або в положенні стоячи. У 80 хворих (75,5%) відмічався позитивний симптом Кера, рідше - Ортнера (37 осіб; 34,9%). Таким чином, в клінічному плані у хворих з ХНХ, сполучених з ХВГС МСА, в період загострення патологічного процесу у ГБС, відмічається поєднання астено-невротичного або астено-депресивного, диспептичного та гепатобіліарного симптомокомплексів.

З біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, в обстежених хворих на момент початку лікування реєструвалася наявність підвищеного рівня прямого (зв'язаного) білірубину, помірна гіпертрансфераземія; нерідко був також підвищений показник тимолової проби. Закономірним було також збільшення вмісту печінкових "анаеробних" фракцій лактатдегідрогенази (ЛДГ) - ЛДГ₄₊₅. Це свідчить про наявність чітко виражених зсувів з боку функціональних проб печінки у пацієнтів

з наявністю сполученої патології ГБС - ХНХ, поєданого з ХВГС. Про наявність помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу свідчило підвищення активності у сироватці крові екскреторних ферментів - ЛФ та ГТП, яке відмічалось у більшості обстежених хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА (64 особи - 60,4%), а також збільшення концентрації холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові.

За даними УЗД органів черевної порожнини в обстежених хворих встановлено збільшення розмірів печінки та селезінки, посилення лунощільності печінки, та в більшості випадків її нерівномірна лунощільність, іноді розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків. Потовщення стінки ЖМ, її двоконтурність та збільшення лунощільності виявлено за даними УЗД у всіх обстежених хворих; частіше товщина стінки ЖМ була в межах 3-5 мм, у низці випадків вона збільшувалася до 6-8 мм. Деформація ЖМ перетинками та наявність в його порожнині детриту ("замазки"), тобто концентрованої жовчі та нерідко мікролітів ("піску") виявлена практично у всіх хворих.

При проведенні біохімічного обстеження було встановлено, що до початку проведення лікування в обох групах хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА, мали місце однотипові зсуви з боку системи глутатіону (табл.1).

Таблиця 1

Показники системи глутатіону у хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА, до початку проведення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=60)	зіставлення (n=46)	
ВГ, ммоль/л	1,0 \pm 0,07	0,58 \pm 0,03*	0,6 \pm 0,04*	>0,1
ОГ, ммоль/л	0,16 \pm 0,02	0,57 \pm 0,03***	0,55 \pm 0,02***	>0,1
ВГ/ОГ	6,25 \pm 0,03	1,02 \pm 0,02***	1,09 \pm 0,02***	>0,05

Примітки: в табл.1-4 ймовірність різниці показників відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; стовпчик P - вірогідність різниці між основною групою і групою зіставлення.

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, був зниженим в середньому в 1,7 рази у пацієнтів обох груп і становив $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л в основній групі та $0,6 \pm 0,04$ ммоль/л в групі зіставлення (при нормі $1,0 \pm 0,07$ 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 кратність різниці з нормою дорівнювала 3,44 рази ($P < 0,001$) і рівень ОГ становив $0,55 \pm 0,02$ ммоль/л. В результаті коефіцієнт співвідношення ВГ/ОГ становив у хворих основної групи $1,02 \pm 0,02$ і групи зіставлення - $1,09 \pm 0,02$, що було відповідно в 6,1 та 5,7 рази нижче за показник норми ($6,25 \pm 0,03$; $P < 0,001$). Отже, встановлено, що у хворих із даною коморбідною патологією ГБС має місце дисбаланс у системі глутатіону, 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.

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що під впливом лікування з включенням комбінації лаферобіону та ПО у хворих основної групи спостерігалася чітко виражена позитивна динаміка з боку показників системи глутатіону (табл.2).

Таблиця 2

Показники системи глутатіону у хворих на ХНХ, сполучений із ХВГС МСА, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=60)	зіставлення (n=46)	
ВГ, ммоль/л	1,0 \pm 0,07	0,96 \pm 0,04	0,72 \pm 0,04 *	<0,05
ОГ, ммоль/л	0,16 \pm 0,02	0,21 \pm 0,03	0,41 \pm 0,03*	<0,05
ВГ/ОГ	6,25 \pm 0,03	4,57 \pm 0,05*	1,75 \pm 0,02**	<0,01

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 2,7 рази, у зв'язку з чим відмічена нормалізація цих показників у пацієнтів, які отримували лаферобіон та ПО. Показово, що коефіцієнт ВГ/ОГ у хворих основної групи збільшився в середньому в 4,5 рази відносно вихідного рівня ($P < 0,001$), хоча і залишався в 1,4 рази менше показника норми ($P < 0,05$). В той же час в групі зіставлення відмічена менш виражена позитивна динаміка вивчених показників системи глутатіону. Дійсно, рівень ВГ в групі зіставлення збільшився лише в 1,2 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 1,3 рази та становила ($0,41 \pm 0,03$) мкмоль/л, що однак було в 2,6 рази вище норми ($P < 0,05$) та в 1,95 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 3,7 рази; $P < 0,01$) та відповідного коефіцієнта основної групи (кратність різниці складала 2,6 рази; $P < 0,01$).

Отже, отримані свідчать, що включення комбінації лаферобіону та ПО до комплексу лікувальних заходів хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА, позитивно впливає на стан системи глутатіону, оскільки забезпечує чітко виражену позитивну динаміку вмісту ВГ та коефіцієнту ВГ/ОГ у крові.

При дослідженні активності ферментів системи глутатіону в обстежених хворих було встановлено, що у більшості хворих мало місце вірогідне зниження активності ферментів системи глутатіону - ГП, ГР та ГТ, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ. Як видно з таблиці 3, активність ГП у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС, до початку проведення лікування була знижена в основній групі в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$) та в групі зіставлення в 1,36 рази ($P < 0,05$). Активність ГР була знижена в основній групі в середньому в 1,7 рази

порівняно з показником норми ($P < 0,01$) та в групі зіставлення - в 1,6 рази ($P < 0,01$). Кратність зниження активності ГТ відносно норми до початку проведення лікування складала в основній групі в 1,5 рази ($P < 0,01$) та в групі зіставлення - 1,45 рази ($P < 0,01$) (табл.3).

Таблиця 3

Активність ферментів системи глутатіону в сироватці крові хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА, до початку проведення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=60)	зіставлення (n=46)	
ГП, ммоль ГВ/хв-г Нб	156,2±6,3	112,4±6,4*	114,7±6,6*	>0,1
ГР, мкмоль НАД(Ф)/хв-г Нб	35,4 ± 1,5	21,2±2,1**	22,4±1,3**	>0,1
ГТ, ммоль ГВ/хв-г Нб	139,5±5,4	94,6±4,6**	96,2±4,7**	>0,1

При цьому показники активності всіх вивчених специфічних ферментів системи глутатіону до початку проведення лікувальних заходів в основній групі та групі зіставлення суттєво не відрізнялися ($P > 0,1$), що свідчить про однотиповість вивчених груп хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА, 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 системи глутатіону, які забезпечують відновлення ОГ та поповнення внаслідок цього пулу ВГ у крові.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення курсу лікування було встановлено, що у хворих основної групи, які отримували комбінацію лаферобіону та ПО, мала місце чітко виражена позитивна динаміка активності усіх вивчених специфічних ферментів системи глутатіону (ГП, ГР, ГТ), як це представлено в таблиці 4.

Так, в основній групі хворих активність ГП збільшилася в результаті проведеного лікування в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$), ГР - в 1,6 рази ($P < 0,05$) та ГТ - в 1,4 рази ($P < 0,05$). При цьому активність усіх вивчених ферментів системи глута-

тіону досягла нижньої межі норми ($P > 0,05$). В групі зіставлення, в якій проводилися лише загальноприйняті лікувальні заходи, відмічалася менш виражене зростання активності вивчених ферментів системи глутатіону, а саме ГП в середньому в 1,14 рази, ГР - в 1,17 рази та ГТ - в 1,2 рази.

Таблиця 4

Активність ферментів системи глутатіону в сироватці крові хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=60)	зіставлення (n=46)	
ГП, нмоль ГВ/хв · г Нб	156,2±6,3	154,2±4,1	130,7±3,5*	<0,05
ГР, мкмоль ЩАДФ/хв · г Нб	35,4 ± 1,5	34,6±1,3	26,2±1,1*	<0,05
ГТ, нмоль ГВ/хв · г Нб	139,5±5,4	136,7±4,2	114,3±3,2*	<0,05

При цьому активність ферментів системи глутатіону у пацієнтів групи зіставлення залишалася вірогідно нижче норми та відповідних показників у хворих основної групи: стосовно ГП в середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$), ГР - в 1,3 рази ($P < 0,05$) та ГТ - в 1,2 рази ($P < 0,05$) та 1,17 рази ($P < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать, що включення лаферобіону та ПО чинить чітко виражений позитивний вплив на стан системи глутатіону у хворих зі сполученою хронічною патологією ГС у вигляді ХНХ та ХВГС МСА. Це проявляється збільшенням вмісту у крові хворих ВГ до норми, суттєвим підвищенням коефіцієнту ВГ/ОГ та тенденцією до нормалізації активності ферментів - ГП, ГР та ГТ.

Вивчення динаміки клінічних показників та даних біохімічного обстеження, яка характеризує функціональний стан печінки, показало, що в основній групі хворих вже протягом перших двох тижнів з моменту початку лікування з включенням комбінації лаферобіону та ПО зникає більшість клінічних симптомів, які свідчать про загострення захворювання, тоді, як у групі зіставлення це відмічається у середньому на 6-10 днів пізніше. У хворих основної групи зменшується та потім в

більшості випадків ліквідується слабкість, нездужання, тяжкість у правому підрібер'ї, гіркота у роті, покращується самопочуття пацієнтів, збільшується їхня розумова та фізична працездатність. Показово, що в більшості випадків пацієнти відмічають суттєве покращення емоційного настрою, зникнення надмірної дратівливості, формування позитивного погляду на оточуюче. Одночасно з поліпшенням клінічного стану хворих основної групи відмічається також позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки: нормалізується рівень зв'язаного білірубіну та активність амінотрансфераз, екскреторних ферментів (ЛФ та ГТТФ), показник тимолової проби.

В клінічному плані включення вітчизняного препарату рекомбінантного альфа2b-інтерферону - лаферобіону в комбінації з імуноактивним засобом ПО в програму лікувальних заходів хворих на ХНХ, сполучений із ХВГС з МСА, сприяє покращанню загального стану хворих, ліквідації проявів інтоксикації, нормалізації функціонального стану печінки за даними клініко-лабораторного обстеження і в цілому обумовлює досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії ХНХ та ХВГС.

За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГС у 52 (83,9%) пацієнтів основної групи складала 1 рік та більше (період диспансерного нагляду) та у 10 (16,1%) - від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була менше та становила у 25 осіб (59,5%) від 3 до 6 місяців, у 9 пацієнтів (21,4%) - від 7 до 11 місяців, і лише у 8 хворих (19,1%) - 1 рік та більше. Отже клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи, які отримували лаферобіон та ПО, відмічалася в 4,4 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення ($P < 0,01$).

Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації лаферобіону та ПО до комплексу лікування хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з МСА патологічного процесу в печінці.

Висновки

1. В клінічному плані у хворих з ХНХ, сполученим з ХВГС з МСА, в період загострення патологічного процесу у ГБС, відмічається поєднання астено-невротичного або астено-депресивного, диспептичного та гепатобіліарного симптомокомплексів. У більшості випадків у хворих спостерігалась загальна слабкість, нездужання, підвищена стомлюваність, зниження працездатності та емоційного тону. Нерідко мали місце також скарги на зниження апетиту, порушення сну, підвищену дратівливість, значну емоційну лабільність, експлозивність. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до патології ГБС, треба відмітити тяжкість у правому підребр'ї, гіркоту, іноді металевий присмак у роті, обкладеність язика брудним білим або жовтуватим нальотом. Як правило, відмічалась помірна гепатомегалія, ущільненість печінки, край органу був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації. У 75% хворих відмічався позитивний симптом Кера, у 34,9% - Ортнера.

2. Біохімічні показники у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС з МСА, в період загострення патологічного процесу в ГБС, характеризувались підвищенням рівня прямого (зв'язаного) білірубіну, помірною гіпертрансфераземією, підвищенням показника тимолової проби, загальної активності ЛДГ та вмісту "анаеробних" печінкових фракцій ЛДГ₄₊₅ у периферійній крові. Про наявність помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу свідчило підвищення активності у сироватці крові екскреторних ферментів - ЛФ та ГГП, яке відмічалось у більшості обстежених хворих (59,6%), а також збільшення концентрації холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові.

3. У більшості хворих на ХНХ, сполучений ХВГС МСА, виявлено суттєвий дисбаланс з боку системи глутатіону, зокрема рівень ВГ був зниженим в середньому в 1,6 рази, коефіцієнт ВГ/ОГ - в 5,6-5,7 рази, одночасно концентрація ОГ була вищою за норму в середньому в 3,5 рази. Активність специфічних ферментів системи глутатіону у обстежених пацієнтів в цей період була вірогідно знижена - ГП в середньому в 1,32-1,35 рази, ГР в 1,5-1,57 рази і ГТ в 1,4-1,44 рази. Це

свідчило про функціональну недостатність системи глутатіону та внаслідок цього, суттєве зменшення протиокислювальних властивостей крові.

4. Включення вітчизняного препарату рекомбінантного альфа 2b-інтерферону - лаферобіону в комбінації з імуноактивним засобом поліоксидонієм до комплексу лікування хворих на ХНХ, сполучений із ХВГС з МСА, сприяє покращенню загального стану хворих, ліквідації проявів "метаболическої" інтоксикації, нормалізації функціонального стану печінки за даними клініко-лабораторного обстеження та в цілому обумовлює досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії ХНХ. За даними диспансерного нагляду при застосуванні лаферобіону та ПО в програмі лікувальних заходів повноцінна клініко-біохімічна ремісія хронічної сполученої патології ГБС тривалістю 1 рік та більше відмічалась в 4,4 рази частіше, ніж у пацієнтів, які отримували лише загальноприйнятую терапію.

5. Встановлено позитивний вплив комбінації лаферобіону та ПО у хворих з ХНХ, сполученим з ХВГС, на показники системи глутатіону. 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 - ГП, ГР та ГТ, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ.

6. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації лаферобіону та ПО до програми лікувальних заходів у хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС мінімального ступеню активності патологічного процесу в печінці.

Література

1. Голубчиків М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 2. - С. 53 - 85.

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

3. Гураль А.Л., Марівський В.Ф., Сергеева Т.А. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні // Інфекційні хвороби. - 2007. - № 3. - С. 23-31.
4. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов / 2-е изд. - М.: МИА, 2004. - 168 с.
5. Карпов С.Ю., Крель П.Е. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности // Клиническая медицина. - 2005. - № 1. - С. 14-19.
6. Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике. - М.: Медпресс-информ, 2003. - 168 с.
7. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С.56-58.
8. Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Высочин Е.В. Полиоксидоний - иммуномодулирующий препарат нового поколения // Український медичний альманах. - 2007. - Т. 10, № 2. - С. 195 - 201.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
10. Лаферобіон: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 14.09.2005 р.
11. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - №1. - С. 47 - 53.
12. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Гигиена и санитария. - 2002. - №2. - С. 69-72.
13. Мецишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови // Применение ферментов в медицине: Матер. докладов научной конференции. - Симферополь, 1987. - С. 135-136.
14. Москаленко В.Ф., Харченко Н.В., Голубчиков М.В. Заболевания гепатобилиарной системы (распространен-

- ность, нерешенные проблемы) // 36. научных праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2000. - Вип. 9, Кн. 4. - С.5 - 10.
15. Сергеева Т.А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в сучасних умовах і система епідемічного нагляду: Автореф дис. ...д-ра.мед.наук. Київ, 2008. - 36 с.
 16. Скворцов В.В. Пероксидація ліпидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. - 2003. - № 3. - С. 7 - 13.
 17. Соцька Я.А. Вплив комбінації лаферобіону та поліоксидонію на стан клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з вірусним гепатитом с з мінімальним ступенем активності // Український медичний альманах. - 2008. - Т. 11, № 6. - С.
 18. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк та інші. - Київ, 1999. - 56 с.
 19. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical review // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1999. - № 31. - P. 781-793.

Резюме

Соцька Я.А. Вплив комбінації лаферобіону та поліоксидонію на показники системи глутатиону у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з хронічним вірусним гепатитом С мінімального ступеню активності.

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С (ХГВС) мінімального ступеню активності, виявлено істотний дисбаланс в системі глутатиону. Концентрація відновленого глутатиону (ВГ) і активність специфічних ферментів - глутатионпероксидази (ГП), глутатионредуктази (ГР) і глутатионтрансферази (ГТ) була істотно знижена, а рівень окисленого глутатиону (ОГ) - помітно зростав. Включення до комплексу лікування комбінації лаферобіону та поліоксидонію сприяє нормалізації рівня ВГ, і істотному підвищенню коефіцієнта ВГ/ОГ, а також оптимізації активності ферментів - ГП, ГР і ГТ, які беруть участь в регенерації ВГ з ОГ.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, хронічний вірусний гепатит С, система глутатиону, лікування, лаферобіон, поліоксидоній.

Резюме

Соцькая Я.А. Влияние комбинации лаферобииона и полиоксидония на показатели системы глутатиона у больных хроническим не-

калькулезним холециститом, поєднаним з хронічним вірусним гепатитом С мінімальної ступеню активності.

У больних з хронічним некалькулезним холециститом (ХНХ) в поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С (ХГВС) з мінімальною ступенню активності, виявлен суттєвий дисбаланс в системі глутатиона. Концентрація відновленого глутатиона (ВГ) і активність специфічних ферментів - глутатионпероксидази (ГП), глутатионредуктази (ГР) і глутатионтрансферази (ГТ) була суттєвно знижена, а рівень окисненого глутатиона (ОГ) - помітно зростає. Включення в комплекс лікування комбінації лаферобіона і поліоксидонію сприяє нормалізації рівня ВГ, і суттєвому підвищенню коефіцієнта ВГ/ОГ, а також оптимізації активності ферментів - ГП, ГР і ГТ, які беруть участь в регенерації ВГ з ОГ.

Ключові слова: хронічний некалькулезний холецистит, хронічний вірусний гепатит С, система глутатиона, лікування, лаферобіон, поліоксидоній.

Summary

Sotskaya Ya. A. *Influence of combination of lapherobion and polioxidonium on the indexes of the glutathione's system at patients with chronic uncalculosis cholecystitis that combined with chronic viral hepatitis c with the minimal activity.*

For patients with chronic uncalculosis cholecystitis that combined with chronic viral hepatitis C with the minimal activity takes a place significant disbalance in the glutathione system (GS). The concentration of recovered glutathione (RG) and activity of specific enzymes of GS - glutathionperoxydaza (GP), glutathionreductaza (GR) and glutathiontransferaza (GT) were considerably decrease, and level of the oxidized glutathione (OG) substantially increase. Including the combination of lapherobion and polioxidonium to the complex of treatment these patients is promote for normalization the level of RG, and also optimization of activity of specific enzymes of GS - GP, GR and GT.

Key words: chronic uncalculosis cholecystitis, chronic viral hepatitis C, glutathione system, treatment, lapherobion, polioxidonium.

УДК 616.37-002:616.24-007.272]:616.15

РІВЕНЬ ГЛЮКОЗИ, ІНСУЛІНУ, С-ПЕПТИДУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Я.М.Телекі

Буковинський державний медичний університет

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень - проблема, яка стрімко зростає у всьому світі [10]. Експерти Всесвітнього Банку і ВОЗ прогнозують ріст економічних затрат від цього захворювання і вихід ХОЗЛ на 1-ше місце в цій категорії серед захворювань органів дихання, і до 2020 року воно займатиме третю позицію в структурі причин смертності [7,8,10]. За даними деяких досліджень, поширеність ХОЗЛ серед дорослого населення складає 5-9% [1]. В "Європейській білій книзі легень" (2003) Україна представлена як одна з країн з найвищим рівнем смертності внаслідок ХОЗЛ серед чоловіків, хоча лише у 43% летальних випадків ХОЗЛ визнано як першопричина смерті [10]. В Україні хронічний бронхіт становить понад 45% випадків інвалідності від загальної кількості хворих із неспецифічними захворюваннями легень [9].

Поєднання ХОЗЛ та хронічного панкреатиту є частим, через те, що ХП - також поширена патологія. У структурі захворювань органів травлення хронічний панкреатит (ХП) у різних країнах зустрічається з частотою від 5,1 до 9,0% [8,12]. Захворюваність на ХП у Європі складає 4-8 випадків на рік на 100 тис. населення, а розповсюдженість захворювання - 25 випадків на 100 тис. населення. За останні 30 років у світі відзначено більш ніж двократне зростання кількості хворих на гострий панкреатит і ХП, а первинна інвалідизація пацієнтів досягає 15% [4,6,12]. Встановлено, що в Україні серед усіх захворювань шлунково-кишкового тракту найвищі темпи при-