

# **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ПРОТЕФЛАЗИДА И ЭРБИСОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ НЕВИРУСНОГО ГЕНЕЗА**

Т.В. Лобода

*Киевская городская клиническая больница № 12*

Хронический некалькулезный холецистит (ХНХ) – достаточно часто встречающееся заболевание, особенно среди женщин в возрастной группе 28-45 лет [2]. За последние 10-15 лет отмечается существенное возрастание заболеваемости данной патологией в условиях многих экономически развитых государств [1]. В Украине заболеваемость ХНХ занимает одно из ведущих мест в структуре гастроэнтерологической патологии и продолжает неуклонно возрастать [6].

По имеющимся данным, ХНХ часто сочетается с хронической патологией печени, в первую очередь хроническим неспецифическим реактивным гепатитом (ХНРГ), что связано с общностью морфологических и функциональных взаимосвязей печени и желчевыделительной системы [1,9]. Отмечено, что при обострениях ХНХ, как правило, отмечается также и обострение ХНРГ, что должно учитываться при проведении лечебных и реабилитационных мероприятий [9].

При разработке нами рациональных подходов к проблеме лечения обострений ХНХ и медицинской реабилитации больных с сочетанной патологией печени (ХНРГ) и билиарной системы (ХНХ) наше внимание привлекла возможность использования новых украинских препаратов естественного происхождения – эрбисола и протекфлазида. Эрбисол – иммуноактивный препарат животного происхождения, который содержит в качестве действующего начала экстракт из эмбриональной ткани крупного рогатого скота и обладает широким спектром фармакологического действия – иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным, стимулирующим естественную антиинфекционную резистентность и регенерацию эффектами [8]. Установлена также противоопухолевая активность эрбисола, что связано со стимуляцией препаратом функциональной активности естественных киллеров, т.е. системы NK-клеток [8]. Эрбисол обладает выраженным гепатозащитным эффектом, четко выраженным как в экспериментальных, так и клинических условиях, что делает целесообразным применением данного препарата в лечении хронических заболеваний печени [7].

Протекфлазид – отечественный препарат растительного происхождения, содержащий сумму биофлавоноидов из дикорастущих злаков [10]. Протекфлазид обладает иммуноактивными свойствами и адаптогенным действием, а также выраженной противовирусной активностью. Гепатозащитные и противовирусные свойства протекфлазида делают эффективным применение данного препарата в комплексной терапии вирусных гепатитов В и С, как у детей, так и у взрослых [10].

При лечении больных ХНХ, сочетанным с ХНРГ, ранее данные препараты не применялись.

**Целью** работы было изучение эффективности протекфлазида и эрбисола при лечении больных ХНХ, сочетанным с ХНРГ.

## **Материалы и методы**

Под наблюдением находилось 102 больных с ХНХ, сочетанным с ХНРГ. Диагноз сочетанной хронической патологии гепатобилиарной системы поставлен на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, данных биохимического обследования и ультразвукового исследования органов брюшной полости. Из биохимических методов исследования кроме рутинных тестов - общей концентрации билирубина в крови и его фракционного состава (связанный, т.е. прямой и свободный, т.е. непрямой билирубин) активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ, секреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП), показателей тимоловой и сулемовой проб, определяли также общий уровень активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментный спектр методом электрофореза в полиакриламидном геле [4]. Кроме того, определяли уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) спектрофотометрически [4]. Полученные данные обрабатывали математически с применением стандартных пакетов прикладных программ, с использованием персонального компьютера Celeron 300 А.

Основная группа обследованных включала 50 больных, которые дополнительно к общепринятому лечению получала эрбисол и протекфлазид. Группа сопоставления из 52 пациентов получала только общепринятое лечение. Обе группы были рандомизированы между собою по полу, возрасту, длительности заболевания, характеру и выраженности хронической патологии печени. Для исключения вирусной этиологии хронического гепатита проводили исследование маркеров ВГВ и ВГС методом ИФА, в работу включались только пациенты с отсутствием HBsAg, антиHBc, антиHBe и антиHCV.

Эрбисол назначали по 2 мл 1-2 раза в день внутримышечно на протяжении 15-20 дней внутримышечно на протяжении 15-20 дней подряд, протекфлазид – по 10 капель 3 раза в день внутрь на протяжении 30-40 дней подряд. Общепринятое лечение ХНХ, сочетанного с ХНРГ в фазе обострения включало назначение спазмолитиков (никотин, но-шпа, платифиллин), особенно при наличии болевого синдрома, при необходимости – антибактериальных препаратов, фитотерапии, желчегонных средств, гепатопротекторов (карсил, эссенциале). Полученные результаты лечения с применением эрбисола и протекфлазида (основная группа) и использованием только общепринятого лечения (группа сопоставления) сравнивали между собой на основании клинических и лабораторных данных, изученных в динамике.

## **Полученные результаты и их анализ**

До начала проведения лечения обследованные больные предъявляли жалобы на слабость, недомогание, тяжесть в правом подреберье, реже боли, которые носили обычно тупой, ноющий характер. У части пациентов отмечались также боли в эпигастрии тупого характера и (или) тяжесть в эпигастрии, особенно после приема пищи, что относили за счет сопутствующего хронического гастрита или гастродуоденита. Большинство обследованных

предъявляли также жалобы на горечь или металлический вкус во рту, снижение аппетита, тошноту после употребления жирной или острой пищи. В ряде случаев пациенты отмечали также сухость во рту, запоры, поносы или их чередование, что чаще всего связывали с нарушениями диетического режима. Обострения ХНХ чаще всего были связаны с грубыми нарушениями режима питания (употребление жирной и острой пищи, алкогольных напитков).

Большая часть больных жаловалась также на повышенную утомляемость, раздражительность, эксплозивность, эмоциональную лабильность, частые смены настроения. Из диспептических жалоб также отмечали жжение языка, урчание в животе, чаще натощак. Около ¼ больных жаловались на повышенное газообразование в кишечнике, 28% в основной группе и 30,8% в группе сопоставления отмечали потемнение мочи на 2-3 день с начала обострения ХНХ.

Частота встречаемости тех или иных жалоб в основной группе и группе сопоставления была практически одинаковой ( $P > 0,05-0,01$ ).

При объективном обследовании больных, которые находились под наблюдением, было установлено, что наиболее часто из клинических признаков заболевания отмечались симптомы Кера, Ортнера, обложенность языка белым или грязно-желтым налетом, увеличение печени, чаще в пределах 1-4 см. Более чем у половины обследованных отмечено уплотнение печени и болезненность печеночного края при пальпации, субиктеричность, реже умеренная желтушность склер и подъязычной области. Телеангиоэктазии, чаще в небольшом количестве, были обнаружены почти у половины наблюдавшихся, пальмарная эритема – у 40% обследованных в основной группе и 42,3% - в группе сопоставления. Довольно часто встречалась «мраморность» кистей рук, что свидетельствовало о дисбалансе вегетативной нервной системы; в то же время спленомегалия выявлялась достаточно редко – в 16% случаев в основной группе и 17,3% - в группе сопоставления (табл. 1).

**Таблица 1**

**Данные объективного обследования наблюдавшихся больных (абс. и %)**

Клинические показатели (частота встречаемости)	Основная группа (n=50)		Группа сопоставления (n=52)		P
	абс.	%	абс.	%	
Желтуха	8	16	9	17,3	>0,1
Субиктеричность склер	29	58	31	59,6	>0,05
Голубизна склер	13	26	12	23,1	>0,05
Обложенности языка	50	100	52	100	>0,1
в т.ч. белым налетом -	29	58	30	57,7	>0,1
грязно-желтым налетом -	21	42	22	42,3	>0,1
Телеангиоэктазии	24	46,2	25	48,1	>0,05
Пальмарная эритема	20	40	22	42,3	>0,05
Увеличение печени	45	90	47	90,4	>0,1
в т.ч. 1-2 см	18	36	20	38,5	>0,05
3-4 см	25	50	26	50	>0,1
5-6 см	2	4	1	1,9	>0,05
Спленомегалия	8	16	9	17,3	>0,1
Болезненность края печени	29	58	32	61,5	>0,05
Симптом Кера	50	100	52	100	>0,1
Симптом Ортнера	47	94	50	96,2	>0,05
«Мраморность» кистей	32	64	34	65,4	>0,05
Моча темно-желтого цвета	15	30	16	30,8	>0,1

Таким образом, у обследованных нами пациентов имели место клинические симптомы умеренно выраженного обострения ХНХ, у значительной части из них - также обострения сопутствующего ХНРГ.

Эти данные нашли подтверждение при биохимическом обследовании больных обеих групп, которое осуществлено в первые 1-2 дня с момента госпитализации. Было установлено, что у больных имеет место умеренная гипербилирубинемия, которая практически нацело связана с повышением концентрации в сыворотке крови связанного (прямого) билирубина. Действительно, при средней норме данного показателя  $2,9 \pm 0,15$  мкмоль/л, у пациентов основной группы он составил  $18,6 \pm 1,3$  мкмоль/л, т.е. был в 6,4 раза выше нормы ( $P < 0,001$ ), среди больных группы сопоставления –  $18,4 \pm 1,1$  мкмоль/л, т.е. в 6,3 раза выше нормы ( $P < 0,001$ ).

У пациентов обеих групп отмечалось также достоверное повышение активности АлАТ и АсАТ, что свидетельствовало об обострении сопутствующего хронического реактивного гепатита, умеренное повышение показателя тимоловой пробы и содержания «печеночных» изоферментов ЛДГ<sub>4+5</sub> в изоферментном спектре (табл.2). Что касается остальных изученных показателей так называемых «функциональных проб печени», то при индивидуальном анализе у части обследованных установлено умеренное повышение активности ЩФ и ГГТП, что свидетельствовало о наличии холестатического компонента; сулемовый титр в большинстве наблюдений соответствовал нижней границе нормы или был слегка снижен.

Отмечено закономерное возрастание содержания в крови больных продуктов ПОЛ – МДА и ДК (табл. 2)

Действительно, в периоде обострения ХНХ и сопутствующего ХНРГ у пациентов основной группы содержание в крови МД было в 1,72 раза выше нормы, ДК – в 1,6 раза ( $P < 0,01$ ). В группе сопоставления концентрация МДА была выше нормы в 1,69 раза, ДК – в 1,56 раза ( $P < 0,01$ ). Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активации процессов ПОЛ у больных с обострением ХНХ и сопутствующим ХНРГ.

## Данные биохимического обследования наблюдавшихся больных (M±m)

Биохимические показатели	Норма	Основная группа (n=50)	Группа сопоставления (n=52)	P
Билирубин (мкмоль/л):				
-общий	12,2-20,0	30,4±2,2	29,5±2,1	>0,1
-прямой	2,2-3,4	18,6±1,3	18,4±1,1	>0,1
-непрямой	10,0-17,8	11,8±0,9	11,1±0,8	>0,1
АлАТ (ммоль/ч·л)	0,3-0,68	2,12±0,09	2,06±0,08	>0,1
АсАТ (ммоль/ч·л)	0,2-0,54	1,24±0,06	1,15±0,05	>0,1
Тимоловая проба (ед)	0-4	6,22±0,08	6,14±0,07	>0,1
ЛДГ <sub>4+5</sub>	19,0-12,3	16,6±0,15	16,2±0,12	>0,1
МДА мкмоль/л	3,6±0,2	6,2±0,3	6,1±0,25	>0,1
ДК мкмоль/л	9,1±0,3	14,6±0,4	14,2±0,35	>0,1

Проведение наблюдений в динамике показало, что включение эрбисола и протекфлазида в комплекс лечебных средств у больных основной группы способствует ускорению ликвидации симптомов обострения патологического процесса и достижению клинико-биохимической ремиссии. Отмечено более быстрое исчезновение тяжести в правом подреберье, горечи во рту, а также слабости, недомогания, восстановления аппетита и нетрудоспособности (табл.3). Под влиянием комбинации эрбисола и протекфлазида отмечалось ликвидация желтухи, постепенное исчезновение повышенной раздражительности и чрезмерной эмоциональной лабильности, улучшение, а затем и нормализация самочувствия больных. Из объективных клинических симптомов у пациентов основной группы существенно ускорилось уменьшение размеров печени, обложенности языка, ликвидировались симптомы Ортнера и Кера, исчезала болезненность печеночного края при пальпации (табл.3)

Таблица 3

## Влияние комбинации протекфлазида и эрбисола на клинические показатели у больных ХНХ с сопутствующим ХНПГ (M±m)

Клинические показатели	Группы обследованных		P
	основная (n=50)	сопоставления (n=52)	
Длительность сохранения (дней):			
общей слабости	4,5±0,2	7,6±0,2	<0,05
недомогания	4,2±0,2	8,0±0,3	<0,05
тяжести в правом подреберье	4,4±0,25	7,2±0,3	<0,05
тяжести в эпигастрии	3,2±0,3	6,6±0,25	<0,05
горечи во рту	3,5±0,2	6,0±0,2	<0,05
снижения аппетита	4,0±0,15	6,2±0,25	<0,05
тошноты	3,0±0,2	6,0±0,15	<0,05
потемнения мочи	3,0±0,15	5,6±0,2	<0,05
повышенной утомляемости	4,2±0,15	6,8±0,2	<0,05
повышенной раздражительности	8,8±0,25	16,6±0,5	<0,05
эмоциональной лабильности	9,9±0,3	20,5±1,1	<0,01
желтухи	3,5±0,2	7,2±0,3	<0,01
субиктеричности склер	5,9±0,3	8,9±0,3	<0,01
обложенности языка	10,2±0,6	20,4±0,8	<0,01
гепатомегалии	12,6±0,5	22,6±0,8	<0,01
болезненности края печени при пальпации	6,0±0,3	8,9±0,2	<0,05
симптома Кера	3,9±0,2	6,1±0,2	<0,05
симптома Ортнера	4,5±0,2	6,6±0,3	<0,05

Повторное биохимическое исследование показало, что на 10-12 день от начала проведения лечения в основной группе больных исчезает гипербилирубинемия и гипертрансфераземия, нормализуется показатель тимоловой пробы, содержание ЛДГ<sub>4+5</sub> уменьшается до верхней границы нормы (табл. 4). Отмечено также существенное снижение содержания в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК, что свидетельствует об уменьшении перекисидации липидов биомембран.

Таблица 4

## Влияние комбинации протекфлазида и эрбисола на биохимические показатели у обследованных больных

Биохимич. показатели	Норма	Основная группа (n=50)	Группа сопоставления (n=52)	P	
Билирубин	12,2-20,0	14,6±0,8	21,9±0,7	<0,05	
	общий	2,2-3,4	2,3±0,05	10,4±0,12	<0,01
	прямой	10,0-17,8	12,3±0,5	11,5±0,5	<0,05
непрямой					

АлАТ	0,3-0,68	0,52±0,06	1,23±0,07	<0,01
АсАТ	0,2-0,54	0,41±0,03	1,08±0,04	<0,01
Тимоловая проба	0-4	2,8±0,15	5,9±0,16	<0,05
ЛДГ <sub>4+5</sub>	9,0-12,3	12,0±0,05	14,5±0,08	<0,05
МДА	3,6±0,2	3,8±0,12	5,3±0,15	<0,05
ДК	9,1±0,3	9,6±0,25	12,2±0,3	<0,05

**Примечание:** биохимические показатели изучены на 10-12 день с начала проведения лечения; Р вычислен между показателями в основной группе и группе сопоставления

В группе сопоставления также отмечена тенденция к улучшению биохимических показателей, но гораздо менее выраженная, чем в основной группе обследованных. Общее содержание билирубина в группе сопоставления несколько превышало верхнюю границу нормы и было существенно выше, чем в основной группе ( $P < 0,05$ ), количество прямого (связанного) билирубина в группе сопоставления сохранялось в среднем в 4,5 раза выше, чем в основной группе ( $P < 0,01$ ), в то время как уровень непрямого (свободного) билирубина в обеих группах был практически одинаков ( $P > 0,05$ ). Активность АлАТ в группе сопоставления была умеренно повышена и в 2,4 раза превышала аналогичный показатель в основной группе ( $P < 0,01$ ), активность АсАТ была в группе сопоставления в 2,6 раза выше, чем в основной ( $P < 0,01$ ), средний показатель тимоловой пробы - в 2,1 раза выше ( $P < 0,05$ ). Концентрация продуктов ПОЛ – МДА и ДК была в основной группе в этот период близка к верхней границе нормы, тогда как в группе сопоставления соответственно в 1,4 и 1,3 раза выше ( $P < 0,05$ ). Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что включение протекфлазида и эрбисола в комплекс лечебных средств при лечении больных с обострением ХНХ и сопутствующего ХНРГ обеспечивает ускорение нормализации биохимических показателей у обследованных больных и в целом – достижение клинико-биохимической ремиссии. В основной группе стойкая ремиссия была достигнута в среднем на  $13,2 \pm 0,5$  день с начала лечения, в группе сопоставления – на  $20,2 \pm 0,8$  день, т.е. достижение ремиссии ускорялось в среднем на  $7,0 \pm 0,6$  дня ( $P < 0,01$ ).

По данным диспансерного наблюдения на протяжении 1 года после завершения курса лечения в основной группе было зарегистрировано 6 клинически манифестных обострений ХНХ ( $12 \pm 2,5\%$ ), причем в сроки свыше 6 мес. после выписки из стационара. В группе сопоставления отмечено за тот же период 16 случаев обострений ХНХ ( $30,8 \pm 3,6\%$ ), причем у части обследованных обострения отмечались через 2-3 месяца после выписки из стационара. Таким образом, включение протекфлазида и эрбисола в лечебный комплекс при ХНХ на фоне ХНРГ позволило сократить частоту обострений ХНХ в среднем в 2,6 раза в течение 1 года диспансерного наблюдения, а также существенно увеличить продолжительность ремиссии.

Исходя из выше изложенного, можно считать включение протекфлазида и эрбисола в комплекс лечебных мероприятий при лечении ХНХ на фоне ХНРГ патогенетически обоснованным и клинически эффективным. Поэтому следует рекомендовать использование данной комбинации препаратов в клинической практике. Таким образом, включение протекфлазида и эрбисола в комплексную терапию обострений ХНХ на фоне сопутствующей хронической патологии печени невирусной этиологии (хронический реактивный гепатит) целесообразно, поскольку это позволяет ускорить достижение клинико-биохимической ремиссии патологического процесса, сократить число последующих обострений заболевания и существенно увеличить продолжительность стойкой клинико-биохимической ремиссии.

Оба препарата – отечественного производства, натурального происхождения, растительного (протекфлазид) и животного (эрбисол). Они хорошо переносятся больными, не вызывают нежелательных побочных эффектов, обеспечивают четко выраженное гепатозащитное действие. Поэтому представляется возможным рекомендовать применение данной комбинации препаратов для лечения обострений ХНХ на фоне сопутствующей хронической патологии печени невирусного генеза. Дозировка протекфлазида удобна для его применения; поскольку препарат вводится внутрь, он может также применяться в амбулаторно-поликлинической практике, после выписки больных из стационара, в периоде реконвалесценции, с целью закрепления достигнутого эффекта. Естественный характер препаратов, отсутствие побочных эффектов от их применения и широкий спектр фармакологического действия, хорошая совместимость с другими препаратами, применяющимся при лечении обострений ХНХ делают целесообразным использование комбинации эрбисола и протекфлазида в клинической практике.

#### Л и т е р а т у р а

1. Батвинков Н.И., Нефедов Л.И., Фомин К.А. Функциональное состояние печени при воспалительных заболеваниях желчного пузыря и желчекаменной болезни // *Клинич. хирургия*. – 1993. - №5. – С. 53-60.
2. Бацков С.С., Кузнецов В.В., Горденко А.В. Клинико-морфологическая оценка состояния печени и поджелудочной железы у больных хроническим холециститом // *Перспективные проблемы в гастроэнтерологии*. – М., 1994. – Т.1. – с. 37-38.
3. Воевидка О.С. Особенности липоперекисных процессов у больных хроническим холециститом // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1997. – Т. VII, №5. – с.170.
4. Гаврилова В. Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лаборат. дело*. -1983. - № 3. - С. 33-36.
5. Голуб Т.В. Синдром пероксидації та його корекція при рецидивах загострень хронічного некам'яного холецистити // *Гастроентерологія: 36. наук. праць. – Дніпропетровськ, 2001. – Вип.32. – С.498-504.*
6. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // *Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. - №2. – С.53-55.*
7. Ковешніков О.В. Вплив ербісолу на рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на хронічний холецистит, поєднаний з хронічною патологією печінки // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36. наук. праць. –Київ; Луганськ; Харків, 2001. - Вип. 5 (37). - С. 215-223*
8. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы к разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «Эрбисол» // *Фармакологический вестник. – 1998, № 6, листопад - грудень, С. 69 - 74.*
9. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей.-3-е изд. -М.: Медицина, 1998.-704 с.
10. Протекфлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. - Киев, 2002.-69 с.