

УДК 616.36-002.3:616.567-465.478-03
© Соцька Я.А., 2009

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ПРОЦЕСАМИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С МІНІМАЛЬНОГО СТУПЕНЮ АКТИВНОСТІ, ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТРАЛЮ ТА АРТИШОКА ЕКСТРАКТУ-ЗДОРОВ'Я Соцька Я.А.

Луганський державний медичний університет

Соцька Я.А. Взаємозв'язок між морфо-функціональними показниками мікрогемоциркуляції та процесами ліпопероксидації у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з хронічним вірусним гепатитом С мінімального ступеню активності, при застосуванні антраля та артишока екстракту-Здоров'я // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 97-103.

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С мінімального ступеню активності встановлено прямий корелятивний взаємозв'язок між ступенем кількісних показників мікроциркуляції та активністю ліпопероксидації: за показником $KI_{заг.}$ та рівнем ДК ($r=+0,867$) і між $KI_{заг.}$ та рівнем МДА ($r=+0,861$). При цьому встановлено, що застосування гепатопротектору антраля та препарату рослинного походження артишока екстракту-Здоров'я в періоді диспансерного спостереження сприяє поліпшенню морфологічних і функціональних показників мікрогемодинаміки та ліпопероксидації. Отримані дані дозволяють рекомендувати включення комбінації гепатопротектора антраля і фітопрепарату артишока екстракту-Здоров'я в комплекс медичної реабілітації хворих з даною коморбидною патологією.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, хронічний вірусний гепатит С, мікрогемоциркуляція, ліпопероксидація, антраль, артишока екстракт-Здоров'я, медична реабілітація.

Соцкая Я.А. Взаимосвязь между морфо-функциональными показателями микрогемоциркуляции и процессами липопероксидации у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с хроническим вирусным гепатитом С минимальной степени активности, при применении антраля и артишока экстракта-Здоровья // Украинский морфологический альманах. – 2008. – Т. 6, № 4. – С.97-103.

У больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с хроническим вирусным гепатитом С минимальной степени активности установлена прямая коррелятивная взаимосвязь между степенью количественных показателей микроциркуляции и активностью липопероксидации: по показателю $KI_{общ.}$ и уровнем ДК ($r=+0,867$) и между $KI_{общ.}$ и уровнем МДА ($r=+0,861$). При этом установлено, что применения гепатопротектора антраля и препарата растительного происхождения артишока экстракта-Здоровья в периоде диспансерного наблюдения способствует улучшению морфологических и функциональных показателей микрогемодинамики и липопероксидации. Полученные данные позволяют рекомендовать включение комбинации гепатопротектора антраля и фитопрепарата артишока экстракта-Здоровья в комплекс медицинской реабилитации больных с данной коморбидной патологией.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, хронический вирусный гепатит С, микрогемоциркуляция, липопероксидация, антраль, артишока экстракт-Здоровье, медицинская реабилитация.

Sotskaya Ya. A. Intercommunication between functional and morphological indexes of the microcirculation and processes of lipoperoxydation at patients with chronic uncalculosis cholecystitis combined with chronic viral hepatitis C with low activity at application of arthol and artichoke extract-Zdorovyie // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 97-103.

At patients with chronic uncalculosis cholecystitis combined with chronic viral hepatitis C with low activity direct correlative intercommunication between the degree of quantitative indexes of microcirculation and activity of lipoperoxydation is set: on the index KI_{com} and the level of ДК ($r=+0,867$) and between KI_{com} and the level of МДА ($r=+0,861$). It is set thus, that application of hepatoprotector antral and artichoke extract-Zdorovyie in the period of clinical supervision is instrumental in the improvement of morphological and functional indexes of microcirculation and lipoperoxydation. Findings allow to recommend including the combination of hepatoprotector antral and artichoke extract-Zdorovyie in complex of medical rehabilitation at this comorbidal pathology.

Key words: chronic uncalculosis cholecystitis, chronic viral hepatitis C, microcirculation, lipoperoxydation, antral, artichoke extract-Zdorovyie, medical rehabilitation.

Вступ. Зростання захворюваності на хронічну патологію органів травлення, зокрема печінки та жовчовивідних шляхів (ЖВП), спостерігається в останні роки як в Україні так і в інших країнах світу [7,21]. На цьому фоні все частіше в клініці внутрішніх хвороб відмічається наявність сполученої патології, яка охоплює водночас два та більше органа [9]. Досить часто зустрічається сполучена патологія печінки, ЖВП та жовчного міхура (ЖМ), що пов'язують з анатомічною та функціональною єдністю цих органів, які разом складають єдину гепатобіліарну систему (ГБС) [13]. Клінічний досвід показує, що більш, ніж у 95% випадків хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) сполучається з запальними процесами у ЖМ, переважно у вигляді

хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ), що негативно впливає на перебіг обох захворювань [13,14]. При цьому, на перший план в клінічній картині хвороби нерідко виступає саме симптоматика загострень хронічного запального процесу у ЖМ, у той час як ХВГС може мати низький або навіть мінімальний ступінь активності [8].

Відомо, що у патогенезі хронічних уражень печінки та ЖМ важливу роль відіграють порушення мікрогемоциркуляції, які сприяють зменшенню об'єму перфузії артеріального кров'ю орган та тканин, в тому числі печінки [18]. При тривалому збереженні порушень мікрогемодинаміки [12,15] відмічається прогресування патологічних зсувів метаболізму та активація процесів

ліпопероксидації, внаслідок цього збільшується кількість вільних радикалів і перекисних сполук у крові та інших біологічних рідинах, що посилює їхню ушкоджуючу дію на клітинні та субклітинні біомембрани [20]. При створенні раціональної програми медичної реабілітації хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА, нами була вивчена ефективність препаратів артішоку в комбінації з вітчизняним гепатозахисним препаратом антра-лем, та досить переконливо доведена ефективність в корекції процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [16]. При цьому в механізмах фармакологічної дії як антра-лем, так і препаратів з артішоку, важливу роль відіграє антиоксидантний ефект та детоксикуюча дія, що може позитивно впливати також на стан мікрогемодинаміки, що показано в наших попередніх роботах [17]. Тому можна було вважати доцільним та перспективним проаналізувати вплив комбінації вітчизняних гепатопротектору антра-лем [2] та препарату рослинного походження з артішоку колючого – артішоку екстракту Здоров'я [3] на стан мікрогемодинаміки та процеси ліпопероксидації та взаємозв'язок між ними.

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 холецистититу, поєданого з хронічним вірусним гепатитом С мінімального ступеня активності на тлі вторинних імунodefіцитних станів, лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0108U004716) «Оцінка ефективності препаратів рослинного походження у хворих з патологією органів травлення» (№ держреєстрації 0102U002349).

Метою дослідження було вивчення впливу комбінації гепатопротектору антра-лем та препарату рослинного походження АЕЗ на стан мікрогемодинаміки та процеси ліпопероксидації в комплексі медичної реабілітації хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА патологічного процесу в печінці, та з'ясування взаємозв'язку між порушеннями показників МЦР та ПОЛ.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося дві групи хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА: основна (82 особи), яка отримувала в комплексі медичної реабілітації антра-лем та АЕЗ, і група зіставлення (68 особи), яка одержувала гепабене. Серед обстежених було 71 чоловіків та 79 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 ГБС 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. В усіх обстежених хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була встановлена за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) крові на наявність маркерів

вірусу гепатиту С (HCV) 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 низькому ступеню активності ХВГС, що характеризувалося помірним цитолізом (активність АЛАТ не перевищувала 2,0 ммоль/л*год та активність АсАТ була не вище 1,4 ммоль/л*год) при вірусному навантаженні не більше 300 тис/мл копій РНК HCV. При проведенні генотипування HCV було встановлено, що основним генотипом вірусу гепатиту С був перший (1), який виявлений у 100 осіб (66,67%), зокрема у 50 пацієнтів (33,33%) – генотип 1b. Генотип 2 HCV був виявлений у 13 хворих (8,67%), генотип 3 HCV – у 27 хворих (18%). У 10 пацієнтів (6,66%) генотип HCV встановлений не був.

Хворі обох груп отримували підтримуючу протівірусну терапію віфероном по 1 млн МО у вигляді ректальних свічок 2 рази на тиждень та індуктор синтезу ендogenous інтерферону – циклоферон по 150 мг (1 таблетці) усередину 2 рази на тиждень, комплекс антиоксидантів (аскорбінову кислоту, токоферолу ацетат або аевіт), ентеросорбенти (полісорб, ентеросгель, полфіт П). Крім того, пацієнти основної групи додатково в комплексі медичної реабілітації отримували гепатопротектор антра-лем по 0,2 г (1 таблетці) 3 рази на добу усередину протягом 25-30 діб поспіль безпосередньо після вживання їжі та препарат рослинного походження АЕЗ внутрішньо по 0,4 г (2 таблетки) 3 рази на добу, протягом такого ж періоду.

Антра-лем є сучасним гепатопротектором, що володіє вираженою антиоксидантною дією, зокрема підтримує активність системи АОЗ, обумовлює стабілізацію мембран гепатоцитів [2]. Одночасно цьому препарату властиві імуномодуюча, протизапальна та протівірусна активність. Антра-лем не спричиняє алергічної та імунотоксичної дії. Цей лікарський засіб виробляється в Україні ОАО «Фармак», затверджений 17.08.2007 р. в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 483 та зареєстрований в Україні (№ реєстраційного посвідчення UA/6893/01/01) і дозволений для клінічного застосування.

АЕЗ – це препарат рослинного походження, фармакологічні властивості якого обумовлені фізіологічно активними речовинами, що входять до складу артішоку колючого [3]. Він володіє жовчогінною (холеретичною і холекінетичною), гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою і детоксикуючою діями [4]. Цей лікарський засіб нормалізує процеси жовчоутворення і жовчовиділення, здійснює дезінтоксикаційну дію, володіє гіпохолестеринемічним ефектом, через поліпшення клубочкової фільтрації нирок сприяє виведенню з організму сечовини, креатиніну, а також різних токсичних речовин [6]. АЕЗ випускається вітчизняною фармацевтичною компанією «Здоров'я», затверджений 18.09.2008 р. Наказом МОЗ України № 528 в якості лікарського препарату та зареєстрований в Україні (№ реєстраційного посвідчення UA/0140/01/02). Обидва препарати наявні постійно в аптечній мережі та доступні за ціною.

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення рівня загального білірубину та його фракцій

(вільної та зв'язаної), активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з врахуванням коефіцієнту де Рітса (АсАТ/АлАТ), екскреторних ферментів (лужної фосфатази - ЛФ та гамаглутамілтрансферази - ГГТФ), показника тимолової проби, вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці, загального білка та білкових фракцій, цукру крові, протромбінового індексу уніфікованими методами. Визначалась також загальна активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її ізоферментний спектр методом електрофорезу в агарозному гелі за допомогою пристрою ПЕФ-3 в камері горизонтального електрофорезу.

Для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих вивчали стан мікрогемодинаміки. При цьому в якості основного методу вивчення мікрогемодинаміки здійснювали біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви (ББК) [19] за допомогою фотопліночної лампи ШЦА-2М виробництва ЗОМЗ (РФ). Додатково використовували також метод морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопію) з використанням капіляроскопу М-60 А. При проведенні ББК аналізували хід і калібр мікросудин, наявність судинних клубочків та аневризми, підраховували артеріоло-венулярний коефіцієнт (АВК), оцінювали функціонування артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), число діючих капілярів, швидкість і характер кровотоку в МЦР, стан позасудинних зон. При капіляроскопії враховувалася форма капілярних петель, їхнє число в полі зору, стан фону, характер кровотоку і видимість мікросудин [10]. При аналізі вираженості морфологічних зсувів з боку мікрогемодинаміки розраховували кон'юнктивальні індекси (КІ): судинних (КІ₁), внутрішньосудинних (КІ₂) та позасудинних (периваскулярних) (КІ₃) порушень, а також загальний кон'юнктивальний індекс (КІ_{заг.}) за формулою: $KI_{заг.} = KI_1 + KI_2 + KI_3$ [15]. Активність ліпопероксидації в обстежених хворих оцінювали за концентрацією продуктів ПОЛ у крові: кінцевого – малонового діальдегіду (МДА) [1] і проміжних – дієнових кон'югат (ДК) [5].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і багатфакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [11].

Результати дослідження та їх обговорення.

Протягом диспансерного спостереження у низки хворих виявлялися клініко-лабораторні ознаки високої ймовірності виникнення загострення патологічного процесу у ГБС. У більшості хворих виявлялася тяжкість у правому підребер'ї, більшість

пацієнтів скаржилися також на слабкість, нездужання, зниження емоційного тону. В цілому спостерігалися прояви астеничного, астено-невротичного, рідше астено-депресивного регистру. У цих хворих зберігалася гепатомегалія, іноді і спленомегалія, слабо позитивний симптом Керра (36 осіб; 34,6%) та виражені ознаки вегетосудинної дистонії (ВСД). У низки пацієнтів виявлялися незначні зміни з боку функціональних проб печінки, які характеризувалися вірогідним підвищенням вмісту зв'язаної фракції білірубину (в середньому в 1,5-1,8 разів; $P < 0,05$) при близькому до норми рівні загального білірубину. Виявлено помірне збільшення активності амінотрансфераз у сироватці крові обстежених хворих, зокрема АлАТ була підвищена стосовно норми в 1,2-1,6 рази, АсАТ – 1,1-1,4 рази. При цьому індекс де Рітса (співвідношення АсАТ/АлАТ) становив $0,69 \pm 0,02$ та $0,74 \pm 0,02$, що практично відповідало межам норми. Тимолова проба також була дещо вище за норму і досягала рівня 6-6,5 од. Рівень «печінкових» фракцій ЛДГ₄₊₅ був підвищений в середньому в 1,3-1,5 рази. В цілому дані свідчили про суттєве підвищення вірогідності у таких хворих загострення запального процесу в ГБС та характеризували стан пацієнтів як нестійка ремісія коморбідної патології у вигляді ХНХ та ХВГС.

При проведенні ББК встановлено, що в періоді загострення захворювання відмічалася чітко виражені порушення з боку мікрогемодинаміки, які характеризувалися спазмом артеріол, звивистостю і нерівномірністю калібру венул і капілярів, зменшення кількості функціонуючих капілярів з утворенням внаслідок цього аваскулярних зон, нерідко появою сітчастої структури мікросудин, що є ознакою функціонуючих АВА [11], зменшенням АВК до 1:4 - 1:5; уповільненням кровотоку; виникненням складж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявності периваскулярного набряку та мікрогеморагій та пігментних плям бурого кольору у позасудинних ділянках. У низці мікросудин, частіше артеріол відмічалася мікроаневризми.

При вивченні КІ було встановлено, що до початку проведення медичної реабілітації усі вони були вірогідно вище норми, причому кратність збільшення КІ в основній групі та групі зіставлення стосовно норми були практично однаковими (табл. 1). Дійсно, при аналізі даних, наведених у таблиці 1 видно, що КІ₁, який відображає вираженість судинних порушень, був збільшений в основній групі в середньому в 3,5 рази ($P < 0,01$) та в групі зіставлення в 3,48 разів ($P < 0,01$). КІ₂, що віділює ступень внутрішньосудинних порушень мікрогемодинаміки, був підвищений у хворих основної групи в середньому в 2,88 рази стосовно норми ($P < 0,01$) та в групі зіставлення в 2,78 разів ($P < 0,01$).

Таблиця 1. Показники мікрогемодинаміки у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА, до початку проведення медичної реабілітації ($M \pm m$)

КІ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=82)	зіставлення (n=68)	
KI _{заг.}	$3,5 \pm 0,2$	$12,8 \pm 0,5^{***}$	$12,55 \pm 0,35^{***}$	$> 0,05$
KI ₁	$2,2 \pm 0,14$	$7,7 \pm 0,22^{***}$	$7,65 \pm 0,24^{***}$	$> 0,05$
KI ₂	$1,2 \pm 0,18$	$3,45 \pm 0,1^{**}$	$3,34 \pm 0,12^{**}$	$> 0,05$
KI ₃	$0,1 \pm 0,01$	$1,65 \pm 0,04^{***}$	$1,56 \pm 0,06^{***}$	$> 0,05$

Примітка: в табл. 1-4: вірогідність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; стовпчик P – вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

Показник KI_3 , який характеризує стан параваскулярних зон системи мікрогемодинаміки, в цей період дослідження був підвищений в основній групі в середньому в 16,5 рази ($P < 0,001$) та в групі зіставлення в 15,6 рази ($P < 0,001$). При цьому загальний кон'юнктивальний індекс ($KI_{заг.}$), що показує ступінь кількісних змін мікроциркуляції, в основній групі був підвищений в середньому в 3,66 рази ($P < 0,001$) стосовно норми та в групі зіставлення в - 3,59 рази перевищував відповідний показник норми ($P < 0,001$).

Таким чином, отримані дані свідчать, що у обстежених хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС з мінімальним ступенем активності патологічного процесу в печінці, до початку проведення медичної реабілітації мали місце суттєві порушення з боку мікрогемодинаміки, які охоплювали усі відділи МЦР: судинний, внутрішньосудинний та позасудинний. В цілому це характеризує стан мікрогемодинаміки як суттєво порушений, внаслідок чого може відмічатися значне зменшення мікроперфузії органів та тканин, в тому числі печінки

Таблиця 2. Показники ліпопероксидації у хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МА, до початку проведення медичної реабілітації ($M \pm m$)

Показники ПОЛ	норма	Групи хворих		P
		основна (n=82)	зіставлення (n=68)	
МДА (мкмоль/л)	$3,5 \pm 0,1$	$8,2 \pm 0,18^{***}$	$8,0 \pm 0,21^{***}$	$> 0,1$
ДК (мкмоль/л)	$9,25 \pm 0,2$	$18,3 \pm 0,25^{***}$	$18,1 \pm 0,28^{***}$	$> 0,1$

Дійсно, з таблиці 2 видно, що в пацієнтів основної групи до початку медичної реабілітації концентрація в сироватці крові кінцевого продукту ліпопероксидації (МДА) була підвищена відносно норми ($3,5 \pm 0,1$ мкмоль/л) у середньому в 2,4 рази й досягла $8,2 \pm 0,18$ мкмоль/л ($P < 0,001$), у групі зіставлення даній показник склав $8,0 \pm 0,21$ мкмоль/л, що було вище норми в 2,3 рази ($P < 0,001$). Концентрація проміжних продуктів ліпопероксидації (ДК) до початку медичної реабілітації у хворих основної групи й групи зіставлення також не мала істотної різниці між цими групами ($P > 0,1$). Так, в обстежених основної групи рівень ДК був збільшений до $18,3 \pm 0,25$ мкмоль/л, а в групі зіставлення – до $18,1 \pm 0,28$ мкмоль/л, що перевищувало норму в середньому в 2 рази ($P < 0,001$).

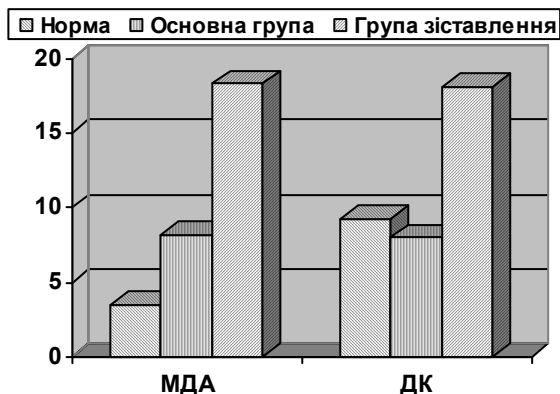


Рисунок 1. Стан ліпопероксидації у хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МА, до початку медичної реабілітації.

Таким чином, у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА, відмічається посилення процесів

[16]. Дані, отримані нами при проведенні ББК, підтверджуються також результатами морфометрії капілярів ногтьового ложа, при якій виявлено блідість і каламутність фону, зниження числа функціонуючих капілярних петель у полі зору, відмічалось порушення форми капілярів, мало місце зниження швидкості кровотоку, навіть до його зупинки у низці мікросудин. Це, безумовно, негативно впливає на функціональний стан печінки та сприяє порушенням метаболічних процесів, в тому числі енергетичного метаболізму, у зв'язку з чим страждає енергозабезпеченість клітинних систем організму обстежених хворих [15].

Показово, що до початку проведення медичної реабілітації в обстежених хворих відмічена наявність однотипових зсувів і з боку біохімічних показників, які характеризують стан ліпопероксидації, а саме підвищення концентрації кінцевого метаболіту ПОЛ – МДА й проміжних – ДК у сироватці крові, що свідчить про зниження стійкості біомембран еритроцитів до дій вільних радикалів (табл.2).

ліпопероксидації біомембран, що проявляється зростанням у сироватці крові проміжних метаболітів пероксидації – ДК і кінцевого – МДА.

Проведення математичного аналізу дозволило встановити прямий корелятивний взаємозв'язок між ступенем кількісних змін мікроциркуляції за показником $KI_{заг.}$ та рівнем МДА ($r = +0,861$) і між $KI_{заг.}$ та рівнем ДК ($r = +0,867$), що дозволяє вважати наявність взаємообумовленості та взаємозалежності мікроциркуляторних та біохімічних порушень в патогенезі розвитку сполученої патології ГБС у вигляді ХНХ, поєднаного з ХВГС МСА.

У результаті клінічних спостережень було встановлено, що істотне поліпшення самопочуття та зникання астеничних проявів у хворих, які одержували антраль в комбінації з АЕЗ, відбувається протягом перших 2 – 3 тижнів з моменту початку проведення курсу медичної реабілітації. Разом із істотним поліпшенням загального самопочуття хворих і значним зниженням числа скарг, що характеризують психо-емоціональний стан, в першій групі також істотно зменшилося число пацієнтів із скаргами, що характеризують ураження гепатобіліарної системи. Так, число хворих із скаргами на наявність тяжкості в правому підребер'ї знизилося в основній групі в 9,4 рази, тоді як в групі зіставлення – в 1,7 рази, склавши після місячного курсу медичної реабілітації відповідно $4,6 \pm 2,1\%$ і $24,6 \pm 3,9\%$ ($P < 0,01$). Отже, це свідчить про позитивний ефект комбінації антраля та АЕЗ у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА. Одноразово відмічається також позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХНХ, сполученого із ХВГС МСА, основної групи. Так, пов'язана фракція білірубину зменшилася відносно

початкового рівня в 3,2 рази і становила $3,2 \pm 0,1$ мкмоль/л ($P < 0,01$). У той же час у групі зіставлення пов'язана фракція білірубину знизилася до $5,8 \pm 0,08$ мкмоль/л, що перевищувало норму в 1,2 рази ($P < 0,05$). Активність АЛАТ та суттєво зменшилася та досягла меж норми в основній групі, у групі зіставлення також відмічалася позитивна динаміка активності сироваткових амінотрансфераз, однак суттєво менше виражена, ніж в основній групі, тому у цих хворих активність АЛАТ та АсАТ на момент завершення реабілітаційних заходів в 1,2 рази вище норми та показника у хворих основної групи ($P < 0,05$). Тимолова проба у пацієнтів основної групи також знизилася до норми, а в групі зіставлення все ж таки дещо перевищувала межі норми ($4,5 \pm 0,1$ од.; $P < 0,05$). Отримані дані вказу-

ють на високу ефективність застосування в комплексі реабілітаційних заходів комбінації гепаторпротектору антралю та препарату з артішоку колючого - АЕЗ.

При повторному проведенні ББК у динаміці було встановлено, що в ході медичної реабілітації в основній групі хворих, які отримували антраль та АЕЗ, мала місце чітко виражена тенденція до нормалізації показників МЦР, в тому числі зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стази крові, ліквідації сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярного набряку. У цих хворих поступово розсмоктувалися мікрогеморагії, та в цілому покращувався стан мікрогемодинаміки, про що свідчить підрахунок КІ (табл.3).

Таблиця 3. Показники мікрогемодинаміки у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА, після завершення медичної реабілітації ($M \pm m$)

КІ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=82)	зіставлення (n=68)	
КІ _{заг.}	$3,5 \pm 0,2$	$3,75 \pm 0,25$	$6,3 \pm 0,3^{**}$	$< 0,05$
КІ ₁	$2,2 \pm 0,14$	$2,3 \pm 0,15$	$3,6 \pm 0,18^*$	$< 0,05$
КІ ₂	$1,2 \pm 0,18$	$1,3 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1^*$	$< 0,05$
КІ ₃	$0,1 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,02^{**}$	$< 0,05$

Дійсно, при аналізі даних, які наведені у таблиці 3, видно, що в основній групі хворих усі вивчені КІ знизилися до верхньої межі норми ($P > 0,05$). Це свідчить про суттєве покращення стану мікрогемодинаміки у обстежених хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС, в ході медичної реабілітації з включенням до комплексу реабілітаційних заходів антралю та АЕЗ. У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті препарати, відмічалось збереження більш виражених зсувів з боку показників МЦР, що відображає збереження підвищення у цих пацієнтів показників КІ. Так, КІ₁, який характеризує судинні порушення, в цей період обстеження у хворих групи зіставлення був підвищений в середньому в 1,64 рази стосовно норми ($P < 0,05$) та в 1,57 рази вище відповідного індексу у пацієнтів основної групи ($P < 0,05$). Кратність збільшення КІ₂, що характеризує вираженість внутрішньосудинних порушень, у хворих групи зіставлення в цей період обстеження стосовно норми складала 2 рази ($P < 0,05$) та відносно відповідного показника у основній групі - 1,85 рази ($P < 0,05$). Показник КІ₃, який відображає вираженість позасудинних розладів, у групі зіставлення був збільшений в цей період обстеження в середньому в 3 рази відносно норми ($P < 0,01$) та в 2 рази - відносно відповідного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$). Інтегральний показник КІ_{заг.}, у хворих групи зіставлення на момент завершення медичної реабілітації був підвищений в середньому в 1,8 рази ($P < 0,01$) відносно норми та в 1,68 рази більше відповідного показника у пацієнтів основної групи ($P < 0,05$).

Аналогічні дані отримані також при морфометрії капілярів ниткового ложа. У пацієнтів з основної групи в ході медичної реабілітації поступово зникали блідість і каламутність фону, підвищувалася кількість функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращувалась їх види-

мість, нормалізувалася форма капілярів і їх калібр, суттєво прискорювався кровоток. У той же час у хворих групи зіставлення в цей період дослідження зберігалися виражені зміни капіляроскопічної картини, які характеризувалися збереженістю каламутності фону та зменшенням кількості функціонуючих капілярів, їх деформацією та сповільненням кровотоку. Дійсно, у більшості хворих групи зіставлення при капіляроскопії спостерігалися блідість і каламутність фону, зменшення числа функціонуючих петель у полі зору (5-6 петель на 1 мм лінійної шкали окуляра капіляроскопа) і зниження їх видимості, поліморфність капілярів і звивистість одиничних капілярних петель, розширення венозної браши і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку, іноді відмічався маятниковподібний кровотік у мікросудинах.

Таким чином, на момент завершення курсу медичної реабілітації у пацієнтів основної групи (які отримували антраль та АЕЗ) відмічалась чітко виражена позитивна динаміка, а в більшості випадків навіть практично повна нормалізація стану мікрогемодинаміки, що характеризується покращенням показників МЦР. У періоді диспансерного спостереження у пацієнтів основної групи мікроциркуляторні показники наближалися до нормальних значень. У хворих групи зіставлення залишалися суттєві зсуви морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки, що свідчило про незавершеність патологічного процесу в організмі та наявність порушень з боку МЦР.

Водночас у хворих основної групи, які в процесі медичної реабілітації отримували гепаторпротектор антраль та АЕЗ, після завершення курсу медичної реабілітації відмічалася практично повна нормалізація вивчених показників ПОА, у той час як в групі зіставлення зберігалось вірогідне підвищення показників ліпопероксидації (табл. 4).

Таблиця 4. Показники ліпопероксидації у хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА, після завершення медичної реабілітації (M±m)

Показники ПОЛ	норма	Групи хворих		P
		основно (n=82)	зіставлення(n=68)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	3,65±0,12	6,1±0,18**	>0,01
ДК(мкмоль/л)	9,25±0,2	9,5±0,18	14,3±0,22**	>0,01

Дійсно, як видно з таблиці 4, концентрація кінцевого продукту пероксидації ліпідів (МДА) в обстежених хворих основної групи в ході медичної реабілітації понизилася відносно вихідного значення в середньому в 2,3 рази, тобто до 3,65±0,2 мкмоль/л, що практично відповідало нормі (P>0,1). У групі зіставлення даний показник понизився до 6,1±0,2 мкмоль/л, тобто в 1,3 рази відносно вихідного значення, однак залишився вище норми в 1,7 рази (P<0,05) і вище концентрації МДА в основній групі в 1,7 рази (P<0,05) (рис. 2).

Щодо рівня проміжних продуктів ліпопероксидації (ДК), то в групі зіставлення даний показник понизився до 14,3±0,22 мкмоль/л, що було нижче його вихідного значення в 1,3 рази, але все ж таки залишалося вище норми (5,2±0,15 мкмоль/л) та аналогічного показника в основній групі в 1,55 рази (P<0,05). В той же час в основній групі хворих відмічена повна нормалізація рівня ДК, а саме даний показник понизився відносно вихідного значення в середньому в 2 рази і на момент завершення вживання гепатопротектора антраля та АЕЗ практично відповідав нормі (P>0,1).

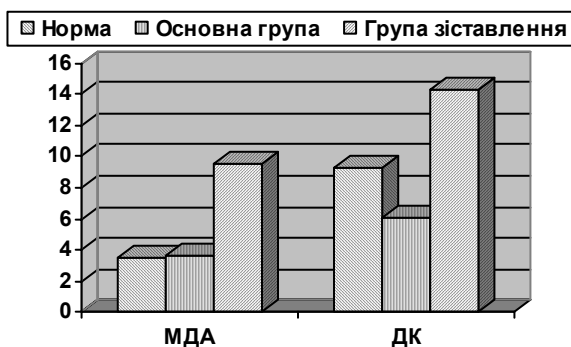


Рисунок 2. Рівень ПОЛ у хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МА, після завершення медичної реабілітації.

Отже, у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС з мінімальним ступенем активності патологічного процесу в печінці, у періоді диспансерного спостереження встановлені чітко виражені порушення мікрогемодинаміки. В результаті проведення медичної реабілітації хворих основної групи, які отримували антраля та АЕЗ, мала місце наявність чітко вираженої тенденції до нормалізації функціональних та морфологічних показників мікрогемодинаміки, в тому числі ліквідація аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку, зникнення сладж-синдрому в артеріолах і капілярах, зменшення периваскулярного набряку, поряд з цим також розсмоктувалися мікрогеморагії. У групі зіставлення також мала місце позитивна динаміка вивчених показників, однак суттєво менш виражена, тому не відмічено повної ліквідації порушень з боку МЦР, що свідчить про збереження хронічного запального процесу в печінці та

потребує проведення подальших заходів до медичної реабілітації хворих.

За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії у хворих з хронічною патологією ГБС (ХНХ, ХВГС) при застосуванні вітчизняного гепатопротектору антраля в комбінації з препаратом рослинного походження АЕЗ у 69 (84,1%) пацієнтів основної групи складала 1 рік та більше (період диспансерного нагляду) та у 13 (15,9%) – від 6 до 11 місяців. Отже, клініко-біохімічні показники у цих хворих зберігалися стабільними, працездатність пацієнтів не страждала, вони успішно виконували свою повсякденну роботу, за даними біохімічного обстеження подальшого прогресування патологічного процесу в печінці не відмічено. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була менше та становила у 41 осіб (60,3%) від 3 до 6 місяців, у 15 пацієнтів (22,6%) - від 7 до 11 місяців, і лише у 12 хворих (17,1%) – 1 рік та більше. Отже клініко-біохімічна ремісія тривалисто 1 рік та більше у хворих основної групи відмічалася в 4,9 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення (P<0,01).

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив гепатозахисного препарату антраля та засобу рослинного походження АЕЗ на стан мікрогемодинаміки у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА патологічного процесу в печінці. Використання комбінації антраля та АЕЗ сприяє відновленню морфологічних та функціональних показників МЦР та покращенню загального стану мікрогемодинаміки.

Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації вітчизняних лікарських засобів – гепатопротектору антраля та препарату рослинного походження АЕЗ до програми медичної реабілітації хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА.

Висновки:

1. При ХНХ, поєднаному з ХВГС МСА, в обстежених хворих виявлені чітко виражені морфологічні та функціональні розлади мікрогемодинаміки у вигляді генералізованого спазму артеріол, звивистості та нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, наявності сітчастої структури мікросудин, що вважається ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1:4 - 1:5; уповільнення кровотоку у мікросудинах, розвиток сладж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах. При морфометрії капілярів ногтьового ложа (капіляроскопії) виявлено бідність і каламутність фону, зниження числа функціонуючих капілярних петель у полі зору, порушення форми капілярів, зниження в них швидкості кровотоку, навіть до його зупинки у низці мікросудин.

2. При вивченні КІ до початку проведення медичної реабілітації пацієнтів з ХНХ, сполученим з ХВГС МСА, відмічено збільшення КІ₁ в 3,48-3,5 рази стосовно норми, КІ₂ - в 2,78-2,88 рази, КІ₃ - в 15,6-16,5 рази (P<0,001) та КІ_{зар.} в 3,59-3,66 рази.

3. Встановлено прямий корелятивний взаємозв'язок між ступенем кількісних змін мікроциркуляції за показником КІ_{зар.} та рівнем ДК (r=+0,867) і між КІ_{зар.} та рівнем МДА (r=+0,861), що дозволяє вважати наявність взаємообумовленості та взаємозалежності мікроциркуляторних та біохімічних порушень між собою в патогенезі розвитку сполученої патології ГБС у вигляді ХНХ, поєданого з ХВГС МСА.

4. Включення гепатопротектору антрало у комбінації з препаратом рослинного походження АЕЗ до комплексу реабілітаційних заходів у хворих на ХНХ, сполучений із ХВГС з мінімальним ступенем активності, сприяє покращенню стану мікроциркуляції, ліквідації морфологічних та функціональних порушень з боку МЦР. Так, в основній групі хворих, які отримували антраль та АЕЗ усі вивчені кількісні показники стану мікрогемодинаміки (КІ) після завершення основного курсу медичної реабілітації знизилися до верхньої межі норми, що свідчить про суттєве покращення стану мікрогемодинаміки у обстежених хворих.

5. За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії у хворих з хронічною патологією ГБС (ХНХ, ХВГС) при застосуванні антрало та артішоку у 69 (84,1%) пацієнтів основної групи складала 1 рік і більше та у 13 (15,9%) – від 6 до 11 місяців, вреспіт-респіт клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше відмічалася у цих хворих в 4,9 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення.

6. Виходячи з цього, можна вважати патогенетично обґрунтованим включення до комплексу реабілітаційних заходів комбінації вітчизняних препаратів антрало та АЕЗ та рекомендувати їхнє використання при створенні програми медичної реабілітації хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС.

6. Таким чином, включення антрало та АЕЗ до комплексу реабілітаційних заходів у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА, патогенетично доцільно та клінічно перспективно і може бути рекомендовано для широкого застосування в клінічній практиці.

7. В подальшому вважаємо доцільним вивчити вплив даної комбінації препаратів на імунні показники в періоді диспансерного нагляду хворих зі сполученою хронічною патологією ГБС, зокрема стан клітинної ланки імунітету.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И., Кожемякин Л.А. Методика определения малонового диальдегида // Лабораторное дело. – 1988. - № 11. - С. 41-43.
2. Антраль: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 17.08.2007 р. Наказом МОЗ України № 483.
3. Артішока екстракт-здоров'я: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 18.09.2008 р. Наказом МОЗ України № 528.
4. Бабак О.Я., Фролов В.М., Харченко Н.В. Артішока екстракт Здоров'я (фармакологіческие

свойства и клинические применения): Монография. – Харьков-Луганськ: Елтон-2, 2006. – 111 с.

5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксида липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. - № 3. - С. 33-36.

6. Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадін М.О. Артішока полевої (Супага scolumus L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатопротективных препаратов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2006. - Вип. 6 (75). - С.17-36.

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

8. Карпов С.Ю., Крель П.Е. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности // Клиническая медицина. – 2005. - № 1. – С. 14-19.

9. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клинич. медицина. – 2000. - № 1. – С.56-58.

10. Крылова Н.В., Соболева Т.М. Микроциркуляторное русло человека: Атлас - пособие. - М.: Изд-во УДН, 1985. - 63 с.

11. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – Киев: Моррион, 2002. – 160 с.

12. Мчедлишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений. - Л.: Наука, 1989. – 295 с.

13. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика. – СПб.: Изд-во «Крылов», 2008. – 192 с.

14. Порохницький В.Г. Вірусні гепатити від А до SEN. – Київ: КМАПО, 2005. – С.82-105.

15. Селезнев С.А., Назаренко Т.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микроциркуляции. - Л.: Медицина, 1985. – 208 с.

16. Соцька Я.А., Фролов В.М. Вплив фітопрепарату «Артішоку-екстракту Здоров'я» в комбінації з гепатопротектором «Антралем» на показники ліпопероксидації у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з хронічним вірусним гепатитом С з мінімальним ступенем активності // Фітотерапія. – 2008. – №2. – С. 29-36.

17. Соцька Я.А. Динаміка функціональних і морфологічних показників мікроциркуляції при хронічному некалькульозному холециститі на тлі хронічного вірусного гепатиту С з мінімальним ступенем активності в періоді диспансерного спостереження при застосуванні антрало та артішоку // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 4. – С.

18. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Иммуные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция. – Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994. – Т. 1. – 194 с.

19. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. - М.: Медицина, 1984. - 432 с.

20. Linger R.H. The physiology of cellular liporegulation // Ann.Rev.Physiol. – 2003. – Vol.65. – P.333 – 347.

21. Moseley R. Liver and biliary tract // Curr. Opin Gastroenterol. – 2003. – Vol. 19. – P. 181 – 184.

Надійшла 11.12.2008 р.
Рецензент: проф. А.А.Савенко