

## ВПЛИВ ГАЛАВІТУ ТА АРТІХОЛУ НА МОРФОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, ПОЄДНАНИМ З ОСТЕОПОРОЗОМ

Гарник К.В.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (Київ)

**Гарник К.В.** Вплив галавіту та артіхолу на морфологічні та функціональні показники мікрогемодинаміки у хворих з неалкогольним стеатогепатитом, поєднаним з остеопорозом // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 18-21.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), поєднаний з остеопорозом, встановлені чітко виражені морфологічні порушення з боку мікроциркуляторного русла (МЦР). Включення комбінації галавіту і артіхолу до комплексу лікування сприяє ліквідації морфологічних порушень з боку МЦР і досягненню стійкої клінічної ремісії у хворих на НАСГ, поєднаний з ОП.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, остеопороз, мікроциркуляція, галавіт, артіхол, лікування.

**Гарник К.В.** Влияние галавита и артихола на морфологические и функциональные показатели микрогемодинамики у больных с неалкогольным стеатогепатитом, соединенным с остеопорозом // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 18-21.

У больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), сочетанным с остеопорозом, установлены четко выраженные морфологические нарушения со стороны микроциркуляторного русла. Включение комбинации галавита и артихола в лечебный комплекс способствует ликвидации морфологических нарушений со стороны МЦР и достигнению стойкой клинической ремиссии у больных на НАСГ, сочетанный с ОП.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, остеопороз, микроциркуляция, галавит, артихол, лечение.

**Granik K.V.** Influence of galavit and arthol on the morphological and functional indexes of microhaemocirculation at the patients with unalcoholic steatohepatitis combined with the osteoporosis // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 18-21.

At the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) combined with the osteoporosis (OP) the expressly expressed morphological violations from the side of microhaemocirculation are set. Including of combination of galavit and arthol in the complex of medical treatment is instrumental in liquidation of morphological violations from the side of microhaemocirculation and achievement of clinical remission at the patients with NASH combined with the OP.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, microhaemocirculation, galavit, arthol, medical treatment.

**Вступ.** На тлі зростання захворюваності населення України та інших країн світу на хронічну патологію гепатобілярної системи, все частіше зустрічається невірусне та неалкогольне ураження печінки у вигляді неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [5,14]. Вважають, що в сучасних умовах НАСГ – це друге по частоті зустрічання хронічне дифузне ураження печінки після хронічних гепатитів вірусного генезу [7]. Встановлено, що в етіологічному плані поняття НАСГ неоднорідне: виділяють групу хворих із первинним НАСГ, який асоційований з ендогенними порушеннями ліпідного і вуглеводного метаболізму у вигляді ожиріння, ЦД, гіперліпідемії і гіперхолестеринемії, і вторинний НАСГ, розвиток якого пов'язаний з екзогенними факторами, в тому числі прийомом деяких ліків (алтодарон, тамоксифен, пергексипіну малеат, глюкокортикоїди, синтетичні естрогени і т.д.), тривалим парентеральним харчуванням, синдромом надлишкового бактеріального обміненія кишечника і т.д. [12,17,19]. За нашими попередніми даними, НАСГ часто сполучається з остеопорозом (ОП), при цьому перебіг цієї коморбідної патології відбувається за принципом взаємного обтяження [4,11,18].

При вивченні патогенетичних особливостей НАСГ, поєданого з ОП, практично невідомими залишаються аспекти стану мікрогемодинаміки при даній патології. У той же час для інших хронічних дифузних уражень печінки суттєві розлади

мікрогемодинаміки вже дуже добре відомі, при цьому встановлено, що мікрогемодинамічні показники знаходяться в щільному взаємозв'язку з порушеннями імунітету [15]. Виходячи з цього, було б цікаво вивчити стан мікроциркуляторного русла (МЦР) у хворих на НАСГ, поєднаний з ОП. В плані корекції виявлених мікрогемодинамічних порушень нашу увагу привернула комбінація сучасного імуноактивного препарату галавіту [2] та засобу рослинного походження артіхолу [1], зважаючи на доведену нами раніше ефективність впливу даної комбінації на показники ліпопероксидації при сполученій патології печінки та ОП [4].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася відповідно з основним планом НДР Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика та є фрагментом теми НДР "Неалкогольний стеатогепатит: особливості патогенезу, лікування, реабілітація" (№ держреєстрації 0103U006468).

**Метою** роботи було вивчення впливу комбінації імуноактивного препарату галавіту та засобу рослинного походження з артишоку колючого – артіхолу на морфологічні та функціональні показники мікрогемодинаміки у хворих на НАСГ, поєднаним з ОП.

**Матеріали та методи дослідження.** Під наглядом знаходилося 89 хворих на НАСГ в яких було констатовано наявність ОП виходячи з загальноприйнятих критеріїв [12]. Усі хворі були

розподілені на дві групи – основну (47 осіб) і зіставлення (42 пацієнта), які були рандомізовані за віком, статтю, клінічним перебігом та тривалістю захворювання на НАСГ та ОП.

В основній групі для лікування пацієнтів з діагнозом НАСГ, сполучений з ОП, використовували галавіт внутрішньом'язово 100 мг на добу 1 раз в 3 дні всього 20 ін'єкцій та та артіхол по 0,4 г (2 таблетки) усередину 3 рази на добу протягом 20 - 30 днів поспіль.

Галавіт – це імунорегулятор з протизапальним та регенеруючим ефектом, що володіє вираженим впливом як на макрофагальну фагоцитуючу систему, так і на інші ланки імунітету: регулює синтез цитокинів макрофагами (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) і лімфоцитами (ІЛ-2), стимулює бактерицидну активність нейтрофілів, регулює проліферативну функцію Т-лімфоцитів та синтез антитіл [2]. Первинними ефектами галавіту є здатність впливати на активні форми кисню, тобто виражена антиоксидантна дія [6]. Артіхол – це вітчизняний засіб рослинного походження з артішоку колючого (*Synara scolymus* L.) [1]. Препарат володіє жовчогінною (холеретичною і холекінетичною), гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою і детоксикуючою дією. Цей лікарський засіб завдяки сполученій дії фенольної речовини цинарину та поєднанні з фенокислотами, биофлавоноїдами та іншими речовинами, нормалізує процеси жовчоутворення і жовчовиділення, здійснює дезінтоксикаційну дію, володіє гіпохолестеринемічним ефектом, поліпшує клубочкову фільтрацію нирок, що сприяє виведенню з організму сечовини, креатиніну, а також різних токсичних речовин [6]. Артіхол випускається ВАТ «Київський вітамінний завод», затверджений Наказом МОЗ України №758 від 16.11.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5383/01/01).

У групі зіставлення здійснювалася загальноприйнята терапія гепатопротекторами (ессенціале Н та карсил або силібор) без використання імуноактивних препаратів. До того всі хворі отримували лікування остеопорозу за допомогою ультракальцію та міокальцику по 1 мл (100 МЕ) 1 раз на добу протягом 10 днів поспіль.

В якості основного методу вивчення стану мікрогемодинаміки в обстежених хворих використовували фотоцілінну лампу ШЦЛ-2М для біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (ББК) та проводили з використанням капіляроскопу М-60 А морфометрію капілярів нігтьового ложа. Під час дослідження аналізували калібр та хід мікросудин, наявність судинних клубочків і аневризм, артеріоло-венулярний коефіцієнт (АВК), функціонування артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), швидкість і характер кровотоку в МЦР, число капілярів, що діють, та стан позасудинних зон, в тому числі паракапілярних. [10,16]. До того ж, при морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопії) вважували форму капілярних петель, їх число в полі зору, характер кровотоку і видимість мікро судин, стан капіляроскопічного фону [8]. Для кількісного аналізу вираження морфологічних змін з боку МЦР розраховували індекси судинних (КІ<sub>1</sub>), внутрішньо-

судинних (КІ<sub>2</sub>), позасудинних (периваскулярних) (КІ<sub>3</sub>) порушень, та загальний (інтегральний) кон'юнктивальний індекс (КІ заг.) за формулою:  $KI_{\text{заг.}} = KI_1 + KI_2 + KI_3$  [13]. Дослідження мікроциркуляції проводили до початку лікування при вступі до стаціонару та після завершення лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica), враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях [9].

**Отримані результати та їхній аналіз.** До початку проведення лікування у всіх обстежених хворих з діагнозом НАСГ, сполучений з ОП, як в основній групі, так і в групі зіставлення мала місце загальна м'язова слабкість, нездужання, підвищена фізична стомлюваність. Переважна більшість пацієнтів скаржилися на біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках. Часто відмічали пацієнти посилення болю під час фізичного навантаження, зміни погоди. Одночасно у обстежених хворих виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.

Аналіз одержаних даних показав, що у переважної більшості хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, до початку лікування виявлені суттєві порушення з боку МЦР, ступінь вираженості і тривалість збереження яких залежали від тяжкості перебігу захворювання. Порушення з боку мікрогемодинаміки виражалися у вигляді звивистості і нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, появи в ряді випадків сітчастої структури судин, що є ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту (АВК) до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків і ретроградного кровотоку; синдрому І-ІІ ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявність периваскулярного набряку.

При аналізі кількісних показників мікрогемодинаміки відмічено вірогідне підвищення відносно норми всіх вивчених КІ (табл.1).

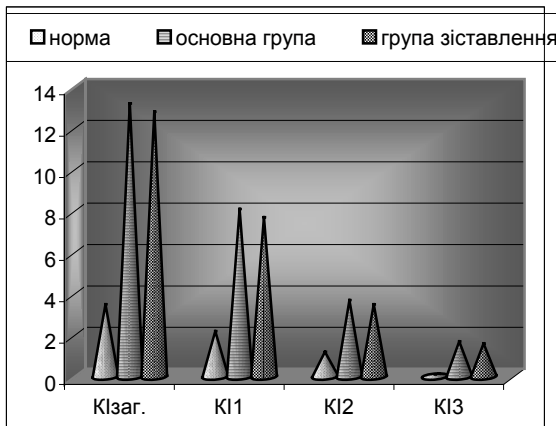
Так, індекс КІ<sub>1</sub> був підвищений в середньому в 3,7 рази по відношенню до норми ( $P < 0,001$ ) у пацієнтів основної групи та в 3,5 рази ( $P < 0,001$ ) у хворих групи зіставлення; КІ<sub>2</sub> – в 3,1 ( $P < 0,01$ ) та 2,8 рази ( $P < 0,01$ ), КІ<sub>3</sub> – в 17 ( $P < 0,001$ ) та 6 разів ( $P < 0,001$ ) відповідно по групах. Нарешті КІ<sub>заг.</sub>, що відображає ступінь кількісних змін мікроциркуляції, в основній групі був в 3,8 рази ( $P < 0,001$ ) вище показника норми, а в групі зіставлення – в 3,65 рази ( $P < 0,001$ ) (рис.1).

Отже, у пацієнтів зі сполученою патологією у вигляді НАСГ, поєднаного з ОП, виявлені порушення з боку кількісних показників МЦР, які носили однотиповий характер, що є необхідною умовою для проведення подальшого дослідження.

**Таблиця 1.** Показники МЦР у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, до початку лікування (M ± m)

КІ	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
КІ <sub>заг.</sub>	3,5 ± 0,2	13,2±0,5***	12,8±0,35***	>0,05
КІ <sub>1</sub>	2,2 ± 0,14	8,1±0,3***	7,7±0,2***	>0,05
КІ <sub>2</sub>	1,2 ± 0,18	3,7±0,12**	3,5±0,11**	>0,05
КІ <sub>3</sub>	0,1±0,01	1,7±0,07***	1,6±0,06***	>0,05

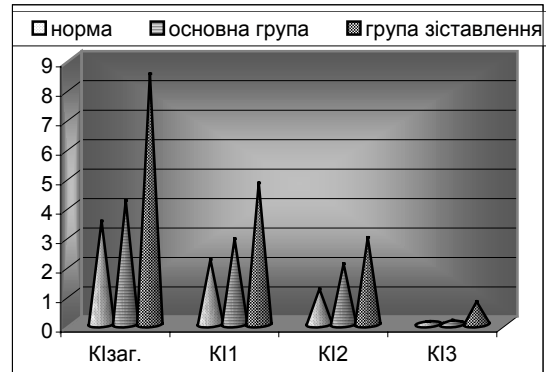
**Примітка:** в табл. 1-2 вірогідність різниці відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; стовпчик P – вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.



**Рисунк 1.** Кон'юнктивальні індекси у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, до початку лікування.

Повторне комплексне обстеження хворих на НАСГ, сполучене з ОП, виявило позитивний вплив комбінації галавіту та артіхолу на морфологічні та функціональні показники мікрогемодинаміки. Так, при проведенні ББК після завершення лікування в основній групі хворих на НАСГ, сполучений з ОП, які отримували комбінацію галавіту та артіхолу, виявлено зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стазу крові, ліквідації сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярного набряку, у цих хворих поступово розсмо-

тнувалися мікрогеморагії. При цьому вивчені КІ у переважної більшості пацієнтів основної групи суттєво знизилися відносно початкових значень та досягли верхньої межі норми (P>0,05) (табл.2, рис.2).



**Рисунк 2.** Кон'юнктивальні індекси у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, після завершення лікування.

У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, також спостерігалась позитивна динаміка морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки, але у переважної більшості обстежених на момент завершення традиційної терапії зберігалися вірогідні зсуви з боку стану МЦР (табл. 2).

**Таблиця 2.** Стан мікродинаміки при НАСГ, сполученому з ОП, після завершення лікування (M ± m)

КІ	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
КІ <sub>заг.</sub>	3,5±0,2	4,2±0,41	8,5 ± 0,63**	<0,01
КІ <sub>1</sub>	2,2 ± 0,14	2,9 ± 0,15	4,8 ± 0,27**	<0,05
КІ <sub>2</sub>	1,2 ± 0,18	2,05 ± 0,17	2,95 ± 0,18*	<0,05
КІ <sub>3</sub>	0,1±0,01	0,14 ± 0,01	0,77 ± 0,08***	<0,001

Як видно з таблиці 2, КІ<sub>1</sub> знизився відносно початкового значення в середньому в 1,5 рази до 4,8±0,27, що всеж таки було вище норми в 2,2 рази (P<0,01) та відповідного показника основної групи - в 1,65 рази (P<0,01). Кратність різниці КІ<sub>2</sub> до норми в цей період обстеження становила 2,5 рази (P<0,05) та до відповідного індексу у основній групі 1,4 рази (P<0,05). Показник КІ<sub>3</sub> під впливом загальноприйнятого лікування знизився в середньому 2,1 рази, але залишався підвищеним в 7,7 рази стосовно норми (P<0,001) та в 5,5 рази показника основної групи (P<0,001). Зрештою КІ<sub>заг.</sub> у пацієнтів групи зіставлення залишався також вище норми в 2,4 рази (P<0,01) та ніж в основній групі в 2 рази (P<0,01).

При морфометрії капілярів у хворих основної групи після завершення лікування з включенням галавіту та артіхолу зникали блідість і каламутність

фону, підвищувалося число функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращувалась їх видимість, нормалізувалася форма капілярів та їх калібр, прискорювався кровотік. У той же час у хворих групи зіставлення зберігалися суттєво виражені зсуви показників мікрогемодинаміки, в тому числі наявність каламутності фону та зменшення кількості функціонуючих капілярів, їх деформація та сповільнення кровотоку. Ці дані підтверджені нами і при проведенні морфометрії капілярів: при цьому дослідженні у пацієнтів групи зіставлення спостерігалися блідість і каламутність фону, зменшення числа функціонуючих петель у полі зору (5-6 петель на 1 мм) і зниження їх видимості, поліморфність капілярів і звивистість одиничних петель, розширення венозної бранші і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку, іноді відмічався маятникоподібний кровотік.

В клінічному плані у більшості пацієнтів основної групи, що отримували комбінацію галавіту та артіхолу, протягом 3-х тижнів зникли скарги як з боку гепатобіліарної системи, так і кістково-суглобового апарату. В групі зіставлення після проведення лікування також відмічалась позитивна динаміка, але у частини хворих зберігались скарги на біль у поперековій ділянці та суглобах, підвищена фізична стомлюваність, тяжкість у правому підреб'ї, гіркота у роті.

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив комбінації галавіту та артіхолу на стан МЦР та мікрогемодинаміки у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, та сприяє досягненню клінічної ремісії захворювання. Виходячи з цього, можна рекомендувати використання галавіту та артіхолу в комплексі лікування хворих на НАСГ, сполучений з ОП.

#### Висновки:

1. До початку проведення лікування переважна більшість хворих на НАСГ, сполучений з ОП, скаржились на загальну м'язову слабкість, незудження, підвищену фізичну стомлюваність. Одночасно обстежені пацієнтів відмічали біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміни погоди (метеозалежність). Часто у цих хворих виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підреб'ї.

2. У хворих на НАСГ, сполучений з ОП, у фазі загострення патологічного процесу у печінці виявлені чітко виражені морфологічні порушення з боку МЦР у вигляді спазму артеріол, звивистості і нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, появи в ряді випадків сітчастості структури судин, що є ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків і ретроградного кровотоку; сладж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах.

3. В клінічному плані у більшості пацієнтів основної групи, що отримували комбінацію галавіту та артіхолу, протягом 3-х тижнів зникли скарги як з боку гепатобіліарної системи, так і кістково-суглобового апарату.

4. Включення комбінації імунноактивного засобу галавіту та препарату рослинного походження артіхолу до лікувального комплексу сприяє ліквідації морфологічних порушень з боку МЦР та покращенню мікрогемодинаміки у хворих на НАСГ, сполучений з ОП.

5. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та перспективним у клінічному плані використання вказаної комбінації препаратів у лікуванні хворих на НАСГ, сполучений із ОП.

6. В подальшому вважаємо доцільним вивчити взаємозв'язок морфо-функціональних порушень з боку мікрогемодинаміки та активність перекисних процесів у хворих на НАСГ, сполучений з ОП.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Артїхол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 758.
2. Галавіт: інструкція для медичного застосування препарату/Затверджена 14.03.05 р. Наказом МОЗ України №106.
3. Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадін М.О. Артишок полевой (Cynara scolymus L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов//Проблеми екологічної та медичної генетики і клін. імунології: Зб. наук. праць. - Київ-Луганськ-Харків, 2006. - Вип. 6 (75). - С. 17-36.
4. Гарник К.В. Динаміка показників ліпопероксиданії у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом, які отримували комбінацію артіхолу та галавіту // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2006. - Вип. 6 (75). - С.151-159.
5. Де Мур Карнейро М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. - 2001. - № 2. - С. 12-15.
6. Донцов В.И., Подколзин А.А. Галавит - новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом : [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [http://www.ngc.org.ru/Prof4\\_3.htm](http://www.ngc.org.ru/Prof4_3.htm)
7. Иващенко В.Т., Шутельникова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. - 2003. - Т. 2, №2. - С. 41 - 45.
8. Крылова Н.В., Соболева Т.М. Микроциркуляторное русло человека: Атлас - пособие. - М.: Изд-во УДН, 1985. - 63 с.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
10. Мчедlishvili Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений. - Л.: Наука, 1989. - 295 с.
11. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под.ред. Н.А.Коржа. - Харьков: Золотые страницы, 2002. - 648 с.
12. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение / С.Д. Подымова // РМЖ.- 2005. -Т. 7. № 2. - С. 61-65.
13. Селезнев С.А., Назаренко Т.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микрогемодинамики. - Л.: Медицина, 1985. - 208 с.
14. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні // Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, А.М. Петречук // Гастроентерологія: Міжвід. збірник. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3-9.
15. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Имунные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция. - Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994. - Т. 1. - 194 с.
16. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. - М.: Медицина, 1984. - 432 с.
17. Brunt E.M, Tiniakos D.G. Pathological features of NA SH // Front Biosci. - 2005. - Vol. 1, № 10. - P. 1475 - 1484.
18. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis // Am. J. Med. - 2003. - V.94. - P. 646-650.
19. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L.A. Adams, J.F. Lymp, St. Sauver J. e.a. // Gastroenterology. -2005. - Vol. 129(1). - P.113-121.

Надійшла 18.12.2008 р.  
Рецензент: проф. В.І.Лузін