

17. Шафранов В.В., Цыганов Д.И., Романов А.В. и соавт. Криотерапия у детей. Некоторые терапевтические и практические аспекты // Детская хирургия, 1999, №3. – С.35-44.

18. Бабийчук В.Г., Козлов А.В., Бабийчук Л.В. Содержание прогнотвоспалительных цитокинов в сыворотке крови людей после ритмических холодовых воздействий // Патология (научно-практический медицинский журнал), 2008, том 5, №3. – С.42.

19. Казмирчук В.Е. Интерпретация лейкограммы и иммунограммы согласно современным позициям // Внутренняя медицина (специализированный научно-практический журнал), 2007, №4. – Донецк. – С.36-44.

20. Черный В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутренняя медицина (специализированный научно-практический журнал), 2007, №4. – Донецк. – С.16-28.

УДК 616.36-002.3:616.567-465.478-03
© Шаповалова І.О., 2010

ВПЛИВ ГЕПАДИФУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Шаповалова І.О.

Луганський державний медичний університет

Шаповалова І.О. Вплив гепадифу на функціональні та морфологічні показники мікрогемоциркуляції у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 2. – С. 232-236.

Вивчено вплив гепатозахисного препарату гепадифу на функціональні та морфологічні показники мікрогемоциркуляції у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння. Застосування гепадифу сприяє поліпшенню морфологічних і функціональних показників мікрогемодинаміки, нормалізації кон'юнктивальних індексів. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обгрунтованим включення гепадифу до комплексу лікування хворих з вказаною коморбідною патологією.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, гепадиф, лікування, мікрогемодинаміка.

Шаповалова І.А. Влияние гепадифа на функциональные и морфологические показатели микрогемоциркуляции у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 232-236.

Изучено влияние гепатопротекторного препарата гепадифа на функциональные и морфологические показатели микрогемоциркуляции у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения. Применение гепадифа способствует улучшению морфологических и функциональных показателей микрогемодинамики и нормализации конъюнктивальных индексов. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным включение гепадифа в комплекс лечения больных с указанной коморбидной патологией.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хронический некалькулезный холецистит, ожирение, гепадиф, лечение, микрогемодинамика.

Shapovalova I.A. Influence of hepadif at the functional and morphological indexes of microhaemocirculation at the patients with the chronic toxic hepatitis, which combined with chronic uncalculosis cholecystitis and obesity // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 232-236.

Influence of hepadif at the functional and morphological indexes of microhaemocirculation at the patients with the chronic toxic hepatitis, which combined with chronic uncalculosis cholecystitis and obesity was studied. Application of hepadif to improve the morphological and functional vessels condition and normalization of conjunctival indexes. Finding dates had shown the pathogenetically reasonability of the inclusion of hepadif in the complex of treatment at the patients with comorbid pathology.

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, hepadif, treatment, microhaemodynamic.

Вступ. Медичне й соціальне значення проблеми хронічних токсичних гепатитів (ХТГ) визначається їх значним розповсюдженням в сучасних умовах та досить високим рівнем захворюваності внаслідок несприятливого екологічного стану та значного забруднення довкілля токсичними агентами (ксенобіотиками), погіршення загального рівня здоров'я населення, що вимушене з приводу хронічних захворювань тривалий час приймати різноманітні ліки, більшість з яких по своїй суті є ксенобіотиками, поширеністю зловживання алкогольними напоями, а також негативним впливом на паренхіму печінки консервантів та барвників, які в теперішній час широко застосовуються у харчовій промисловості [1, 6, 14, 18, 19, 25].

Для сучасної клініки внутрішніх хвороб вважається характерним наявність хронічної сполученої (коморбідної) патології, яка характеризується ураженням водночас двох та більше органів різних систем (наприклад, системи органів травлення та ендокринної) [8].

Останнім часом в терапевтичній практиці все частіше зустрічається поєднання ураження декількох органів та навіть систем, що пов'язані спільними патогенетичними механізмами, зокрема хронічні ураження печінки, в тому числі ХТГ, поєднуються з запальними процесами жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, часто з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) [25]. Взагалі наявність коморбідності вважається дуже важливою для хронічної патології гастроентерологічного та гепатологічного профілю [24]. Так, ожиріння (Ож), яке багато дослідників вважають навіть пандемією ХХІ сторіччя [13, 27], часто супроводжує хронічну патологію гепатобілярної системи (ГБС), зокрема ХНХ [13, 27]. Відомо, що важливу роль у патогенезі хронічних уражень ГБС відіграють порушення з боку мікроциркуляторного русла (МЦР), які сприяють зменшенню об'єму перфузії артеріальною кров'ю органів та тканин, в тому числі печінки [20].

У наших попередніх роботах нами були встановлені суттєві порушення мікрогемодинаміки у хворих на поєднану патологію ГБС у вигляді ХТГ та ХНХ та наявність Ож [22]. При цьому було встановлено, що лікування лише загальноприйнятими засобами [2, 16] у цих хворих не призводить до досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії вказаної сполученої патології та нормалізації вивчених показників мікрогемодинаміки [20, 22]. Тому можна вважати доцільною подальшу розробку патогенетично обґрунтованих підходів до лікування хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож. В цьому плані нашу увагу привернув сучасний гепатопротектор гепадиф, показаннями для застосування якого є цироз печінки (у складі комплексної терапії), інтоксикація внаслідок тривалого прийому протипухлинних, протитуберкульозних та інших препаратів, стеатоз печінки, алкогольна хвороба печінки [3]. Встановлена ефективність гепадифа в лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит [4] та метаболічний синдром у дітей [5]. Нами позитивно оцінена ефективність гепадифу при лікуванні хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож [23]. Тому можна вважати доцільним вивчення інших ланок механізму фармакологічної дії гепадифу, зокрема його впливу на показники мікрогемодинаміки у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

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 тем НДР: «Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним бескам'яним холециститом та ожирінням» (№ держреєстрації 0108U004716).

Метою дослідження було вивчення функціональних та морфологічних показників мікрогемодинаміки у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож при застосуванні метаболічно активного препарату гепадифу.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено дві групи хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож по 32 особи у кожній, які були рандомізовані за віком, статтю та тяжкістю перебігу ХТГ. Вік хворих складав від 28 до 52 років, осіб чоловічої статі було 39 (60,9%), жіночої - 25 (39,1%). Усі пацієнти, які були під наглядом, постійно мешкали у великому промислово-регіоні з високим рівнем забруднення довкілля екологічно шкідливими речовинами, що негативно впливає на стан здоров'я населення [6, 14].

Діагноз хронічної сполученої патології ГБС у вигляді ХТГ та ХНХ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (сонографічне обстеження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [16]. З метою виключення вірусного ураження печінки протягом періоду лікування було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ): В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ хворі були вилучені з подальшого обстеження.

Хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож обох груп отримували загальноприйнятту терапію згідно рекомендацій [16]. Хворі основної групи додатково в якості гепатопротектору отримували гепадиф по 1 флакону у 5% розчині 400,0 глюкози внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу на протязі 10 діб, далі по 2

капсули 3 рази на день протягом 30-40 діб постіль.

Гепадиф затверджений Наказом МОЗ України № 726 від 3.11.2006 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5324/01/01) [3]. До складу препарату входять карнітину оротат, DL-карнітин гідрохлорид, аденозин, ціанокобаламін, піридоксин, антиоксидантна фракція екстракту печінки [3]. Гепадиф стимулює метаболізм жирів – компонентів β-окисного перетворення вільних жирних кислот у мітохондріях гепатоцитів, біосинтетичні процеси, запобігає некрозу гепатоцитів, нормалізує процес проліферації гепатоцитів, систему печінкових ферментів і відновлює нормальну функцію печінки [3, 4]. Наявність аденозину, що є компонентом коензимів, нуклеїнових кислот, забезпечує регуляцію процесів кровотворення. Вітаміни групи В (ціанокобаламін, піридоксин) регулюють окисно-відновні процеси, беруть участь у білковому, жировому і вуглеводному обміні, в обміні амінокислот. Карнітин сприяє розщепленню жирних довголанцюгових кислот і заміщенню жирнокислотного метаболічного пунта вуглеводним, поліпшує засвоєння їжі. Антиоксидантна фракція екстракту печінки є очищеною антиоксидантною витяжкою із печінки і обумовлює антиоксидантний ефект [11]. Гепадиф покращує травлення, поліпшує жовчовиділення, сприяє поліпшенню глікогенофіксує, синтетичної, антиоксидантної функції печінки, сприяє інкреції та підвищує чутливість клітин печінки до дії інсуліну [3, 4].

Лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки визначалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [17], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій, активності сироваткових амінотрансфераз – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ); активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) і гамаглутамілтранспептидази (ГТТП); показника тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними. В якості основного методу вивчення стану мікрогемодинаміки в обстежених хворих використовували фотошліпінну лампу ШЛ-2М для біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (ББК) та проводили з використанням капіляроскопу М-60 А морфометрію капілярів нігтьового ложа [21]. Під час дослідження аналізували калібр та хід мікросудин, наявність судинних клубочків і ανεφριзм, 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. До того ж, при морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопії) враховували форму капілярних петель, їх число в полі зору, характер кровотоку і видимість мікросудин, стан капіляроскопічного фону [7, 12, 21]. Для кількісного аналізу вираження морфологічних змін з боку МЦР розраховували індекс судинних (КІ₁), внутрішньосудинних (КІ₂), позасудинних (периваскулярних) (КІ₃) порушень, та загальний (інтегральний) кон'юнктивальний індекс (КІ заг.) за формулою: $KI_{\text{заг.}} = KI_1 + KI_2 + KI_3$ [15].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 1000 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [9]. При цьому обов'язково враховували основні принципи застосування статистичних методів в клінічних дослідженнях ефективності лікарських препаратів [10].

Отримані результати та їх обговорення. До початку лікування хворі на ХТГ, поєднаній з ХНХ та Ож, з'являли скарги на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження або відсутність апетиту, нестійкість настрою, емоційну лабільність, безсоння, збільшену дратівливість, головний біль, нудоту, гіркоту у роті, почуття тяжкості або біль у правому підберез'ї, нерідко - свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні було виявлено помірна іктерічність склер та субіктерічність шкіри, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегаля, чутливість краю печінки при пальпації. За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалася помірне підвищення вмісту загального рівня білірубину у сироватці крові (в межах (28,5-30,1) мкмоль/л), збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубину (в межах (11,8-12,5) мкмоль/л), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ (в межах (1,87-1,92) ммоль/год · л) і АсАТ (в межах (1,36-1,41) ммоль/год · л) показника тимолової проби (в межах 7,6-8,1) од.), активності екскреторних ферментів – ЛФ (в межах (8,0-8,4) ммоль/л) та ГГТП (в межах (84,3-84,9) ммоль/л).

При аналізі отриманих даних морфологічних і функціональних показників МЦР [12, 21] було встановлено, що до початку лівальних заходів у пацієнтів, що знаходилися під спостереженням, виявлені порушення мікрогемодинаміки, які охоплювали всі відділи МЦР – судинний, внутрішньосудинний та паравазальний. При дослідженні методом ББК була встановлена наявність генералізованого спазму артеріол, що нерідко супроводжувалося також ділятистю венул, нерівномірністю їх калібру, звивистістю меандроподібного характеру. Виявлялися також мікроаневризми стінок мікросудин: частіше в артеріолах, рідше у венулах. АВК у переважній більшості хворих на ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож, складав 1:4-1:5, а в деяких випадках досягав навіть значення 1:6. Велими характерною була поліморфність капілярів, їх звивистість, деформація, а також істотне зниження загальної кількості функціонуючих капілярів з утворенням в результаті цього достатньо обширних аваскулярних зон. У обстежених пацієнтів з ХНХ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож, виявлялася також сітчаста структура мікросудин, яка свідчила про наявність функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, у зв'язку з чим кров частково скидалася безпосередньо з артеріол у венули, мінаючи капілярне русло. Виявлення одночасно з деформацією капілярів і венул значної кількості судинних клубочків свідчило про значні морфологічні порушення з боку МЦР у хворих на ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож.

Використання методу ББК [21] дозволило також виявити у обстежених хворих чітко виражені внутрішньосудинні розлади, що характеризували кровоток. Вони характеризувалися уповільненням кровотоку навіть до розвитку стазу в окремих мікросудинах (частіше венулах) на фоні сладж-синдрому II-III ступеню

у венулах, що проявлялося наявністю в цих мікросудинах гранулярно-зернистого кровотоку. У низки пацієнтів з ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож, відмічалася більш виражені розлади мікрогемодинаміки, які характеризувалися наявністю сладж-синдрому III-IV ступеню не тільки у венулах, але також в капілярах та артеріолах, тобто у всіх різновидах мікросудин, що проявлялося тотальною агрегацією формових елементів крові у всіх відділах МЦР. Таким чином, під час проведення ББК у хворих на ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож, відмічали наявність різного ступеню вираженості внутрішньосудинних порушень – від уповільнення кровотоку до його повної зупинки (стазу). Показово, що в низці випадків було виявлено більш суттєві порушення з боку мікрогемодинаміки у вигляді ретроградного току крові у венулах та капілярах. Це свідчило про досить виражені розлади мікрогемодинаміки у пацієнтів з хронічною патологією ГС та наявністю фонового Ож.

Позасудинні (параваскулярні) порушення МЦР у хворих на ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож, проявлялися суттєвим периваскулярним набряком різного ступеню вираженості, а також нерідким виявленням в навколосудинних зонах мікрогеморагій і пігментних плям. Наявність у обстежених пацієнтів пігментних плям різного кольору (від темно-бурих до коричневато-жовтих) свідчило про достатньо тривале збереження розладів з боку МЦР та внаслідок цього певний еволюційний ознак порушень мікрогемодинаміки, оскільки за своїм генезом ці пігментні плями виникають на місці, де раніше були мікрогеморагії.

При морфометрії капілярів нігтьового ложа у хворих на ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож, були виявлені чітко виражені розлади, які в цілому характеризувалися блідістю та мутністю фону, недостатньою відмінністю капілярних петель внаслідок наявності вираженого перикапілярного набряку. Число відимих капілярних петель у полі зору значно знижувалося, що свідчило про суттєве зменшення числа функціонуючих капілярів. Інші капіляри також зазнали змін – вони мали різну форму внаслідок деформації: звивисті, у вигляді ком, крапок або вісімок. Нерідко виявлялися лише «гін» капілярів із-за їх запуснення та відсутності в них кровотоку. У низки хворих знаходили також маятниковий рух крові та наявність в окремих мікросудинах ретроградного кровотоку, що свідчило про глибокі розлади мікрогемодинаміки [21]. Отже, використання обох методів – ББК та морфометрії капілярів нігтьового ложа свідчило про наявність виражених порушень мікрогемодинаміки, які охоплюють всі відділи МЦР – судинний, позасудинний (параваскулярний) та внутрішньосудинний.

До початку лікування було встановлено, що усі вивчені КІ були вірогідно вище норми у хворих на ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож. Дані щодо обчислення КІ у хворих на ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож, приведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Показники КІ у хворих на ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож, до початку лікування (M±m)

Індекс	Норма	Групи хворих на ХТГ, поєднаній з ХНХ на тлі Ож		P
		основна (n=32)	зіставлення (n=32)	
KI ₁	2,2±0,12	9,0±0,25; P ₁ <0,001	8,6±0,28; P ₁ <0,001	>0,05
KI ₂	1,2±0,08	7,5±0,15; P ₁ <0,001	7,1±0,12; P ₁ <0,001	>0,05
KI ₃	0,1±0,01	1,9±0,06; P ₁ <0,001	1,8±0,04; P ₁ <0,001	>0,05
KI _{заг.}	3,5±0,15	18,4±0,4; P ₁ <0,001	17,5±0,3; P ₁ <0,001	>0,05

Примітка: показник P₁ – вірогідність розбіжності показників стосовно норми для кожного КІ; P₂ – вірогідність різниці між групами – основною та зіставлення.

З таблиці 1 видно, що до початку лікування в обох обстежених групах хворих – основній та зіставленні були однотипові зсуви з боку вивчених КІ, які торкалися усіх відділів МЦР – судинного, внутрішньосудинного та позасудинного. При цьому не було

встановлено вірогідних розбіжностей між показниками КІ в основній групі та групі зіставлення (P>0,05), що свідчило про однотиповість виявлених порушень. КІ₁, який характеризує зсуви з боку судинного відділу МЦР був збільшений у хворих осно-

вної групи в середньому в 4,1 рази відносно норми ($P<0,001$), в групі зіставлення – в 3,9 рази ($P<0,001$) при відсутності вірогідної різниці між середніми показниками в даних групах ($P>0,05$). Показник KI_2 , який характеризує вираженість внутрішньосудинних порушень, був збільшений у хворих основної групи в середньому в 6,2 рази відносно норми ($P<0,001$), в групі зіставлення – в 5,9 рази ($P<0,001$) при відсутності достовірних розбіжностей між цими показниками в обох групах ($P>0,05$). При аналізі KI_3 , тобто показника, який характеризує порушення у позасудинному відділі МЦР було встановлено, що кратність його підвищення у хворих основної групи складала 19 разів ($P<0,001$), в групі зіставлення – 18 разів ($P<0,001$). Інтегральний показник $KI_{\text{заг.}}$ був підвищений до початку лікування у хворих основної групи в 5,26 рази ($P<0,001$), в групі зіставлення – в 5,0 разів ($P<0,001$) при відсутності достовірних розбіжностей між середніми значеннями цих показників в обох групах ($P>0,05$). Таким чином, відмічається значне підвищення усіх KI стосовно норми у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож, до початку проведення лікування як в основній групі, так і в групі зіставлення, що свідчить про суттєві порушення мікрогемодинаміки в обстежених хворих.

При повторному вивченні показників мікрогемодинаміки після завершення лікування було встановлено, що в основній групі хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож, яка отримувала гепадиф, мала місце чітко виражена тенденція до нормалізації як функціональних, так і морфологічних показників МЦР, в тому числі зниження АВК, значного зменшення та навіть зникнення аваскулярних зон і сітчас-

тої структури судин (що свідчило про припинення скидання крові по артеріоло-венулярним шунтам), ліквідація стазу крові та слядж-синдрому в артеріолах і капілярах, прискорення кровотоку і зникнення периваскулярного набряку. При морфометрії капілярів у хворих основної групи встановлено зникнення блідості і каламутності фону, підвищення число функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращення їх видимості, а також нормалізувалася форма капілярів і їх калібр, прискорювався кровотік. У хворих основної групи також поступово розсмоктувалися мікрогеморагії та зникали пігментні плями у параваскулярних зонах.

У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, також відмічалась позитивна динаміка з боку МЦР, однак суттєво менш значуща. Тому в цій групі хворих мало місце збереження більш виражених зсувів з боку показників мікрогемодинаміки, ніж в основній групі, що відображає збереження розладів з боку МЦР. Ці дані підтверджувалися при проведенні морфометрії капілярів: 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 брашії і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку, іноді відмічався маятникоподібний кровотік.

При підрахуванні KI у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож, після завершення лікування були виявлені суттєві розбіжності між відповідними показниками в основній групі та групі зіставлення (табл. 2)

Таблиця 2. Показники KI у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож, до після завершення лікування ($M \pm m$)

Індекси	Норма	Групи хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож		P
		основна (n=32)	зіставлення (n=32)	
KI_1	2,2±0,12	2,35±0,1; $P_1>0,05$	3,8±0,15; $P_1<0,05$	<0,05
KI_2	1,2±0,08	1,3±0,09; $P_1>0,05$	2,4±0,08; $P_1<0,05$	<0,05
KI_3	0,1±0,01	0,2±0,08; $P_1>0,05$	0,8±0,02; $P_1<0,05$	<0,01
$KI_{\text{заг.}}$	3,5±0,15	3,85±0,12; $P_1>0,05$	7,0±0,18; $P_1<0,05$	<0,01

Дійсно, із таблиці 2 видно, що в основній групі хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож, після завершення курсу лікування з використанням гепадифу, відмічалось, що усі KI мали чітко виражену тенденцію до зниження, при цьому вказані індекси відповідали верхньої межі норми. Так, показник KI_1 знизився стосовно вихідного рівня в 3,8 рази ($P<0,01$) та складав після завершення лікування 2,35±0,1, що відповідало верхньої межі норми; KI_2 знизився в 5,8 рази стосовно вихідного рівня ($P<0,01$) та становив після цього 1,3±0,09, тобто також відповідав верхньої межі норми. KI_3 знизився в ході лікування в 9,5 рази стосовно вихідного значення для даного показника ($P<0,01$) та складав після завершення лікування в середньому 0,2±0,08. Інтегральний показник $KI_{\text{заг.}}$ знизився в ході лікування в середньому в 4,8 рази ($P<0,01$), та складав після завершення курсу лікування 3,85±0,12, що відповідало верхньої межі норми для даного показника. Таким чином, отримані дані свідчать, що при проведенні курсу лікування хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож, за допомогою гепадифу, відмічається суттєве покращення як функціональних, так і морфологічних показників МЦР в обстежених пацієнтів, при цьому в більшості випадків досягається не лише суттєве поліпшення, але навіть повна нормалізація показників мікрогемодинаміки.

При застосуванні методу підрахунку KI було встановлено, що у групі зіставлення в ході лікування також відмічалось зниження цих показників, однак менш значуще, ніж у пацієнтів основної групи. Тому на момент завершення лікування KI_1 у цій групі знизився в середньому в 2,26 рази відносно вихідного значення даного показника ($P<0,001$) та складав 3,8±0,15, що,

однак було в 1,73 рази вище середнього значення норми ($P<0,05$). Показник KI_2 в ході лікування знизився в середньому в 3 рази та та складав при цьому 2,4±0,08, що однак було в 2 рази вище норми ($P<0,05$). Індекс KI_3 в ході лікування знизився в середньому 2,25 рази та складав 0,8±0,02, що, однак, було в 8 разів вище норми ($P<0,01$). Інтегральний показник $KI_{\text{заг.}}$ зменшувався в ході лікування у хворих групи зіставлення 2,5 рази та складав після завершення терапії 7,0±0,18, що було в 2 рази вище норми ($P<0,01$). Таким чином, отримані дані свідчать, що при проведенні загальноприйнятого лікування у хворих групи зіставлення не відмічалось повної нормалізації вивчених KI , що свідчило про збереження розладів мікрогемодинаміки, та, виходячи з цього, потребувало проведення додаткових лікувальних заходів в період диспансерного обстеження та медичної реабілітації.

Після завершення лікування традиційними засобами у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, в клінічному плані спостерігали поліпшення самопочуття та загального стану хворих, насамперед зменшення загальної слабкості, нездування, нормалізації сну, підвищенням працездатності та апетиту, покращення настрою. Але у частини пацієнтів залишилися скарги на тяжкість у правому підбер'ї, гіркоту у роті, а також мала місце субіктивність склер. Одночасно у цих хворих під впливом лікування відмічалася також позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (зниження рівня білірубіну та активності амінотрансфераз, показників осадкових проб), тобто вони мали тенденцію до зниження, але нормалізації у більшості пацієнтів не відбувалось.

Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення метаболічного активного препарату гепадифу до комплексу лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

Висновки:

1. У хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож, в період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС, відмічається поєднання диспептичного, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного симптомокомплексів.

2. Для пацієнтів з ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож, характерно наявність помірно виражених порушень з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки у вигляді незначного підвищення рівня загального білірубину за рахунок фракції прямого білірубину, збільшення активності сироваткових амінотрансфераз – АЛАТ та АсАТ, показника тимолової проби, помірно виражене підвищення активності в сироватці крові екскреторних ферментів – АФ та ПТТФ, а також збільшення вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів.

3. У хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож, виявляються чітко виражені функціональні та морфологічні порушення з боку МЦР, які охоплюють всі його відділи – судинний, внутрішньосудинний та позасудинний. KI_1 , який характеризує зсуви з боку судинного відділу МЦР був збільшений у хворих основної групи в середньому в 4,1 рази відносно норми ($P < 0,001$), в групі зіставлення – в 3,9 рази ($P < 0,001$) при відсутності вірогідної різниці між середніми показниками в даних групах ($P > 0,05$). Показник KI_2 , який характеризує вираженість внутрішньосудинних порушень, був збільшений у хворих основної групи в середньому в 6,2 рази відносно норми ($P < 0,001$), в групі зіставлення – в 5,9 рази ($P < 0,001$) при відсутності достовірних розбіжностей між цими показниками в обох групах ($P > 0,05$). При аналізі KI_3 , тобто показника, який характеризує порушення у позасудинному відділі МЦР було встановлено, що кратність його підвищення у хворих основної групи складала 19 разів ($P < 0,001$), в групі зіставлення – 18 разів ($P < 0,001$). Інтегральний показник $KI_{\text{заг}}$ був підвищений до початку лікування у хворих основної групи в 5,26 рази ($P < 0,001$), в групі зіставлення – в 5,0 разів ($P < 0,001$) при відсутності достовірних розбіжностей між середніми значеннями цих показників в обох групах ($P > 0,05$).

4. Здійснення загальноприйнятої терапії у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож, має позитивний вплив на клінічно-біохімічний перебіг захворювання, але у частини пацієнтів залишились скарги на тяжкість у правому підбер'ї, гіркоту у роті, а також мала місце субіктеричність склер. Одночасно у цих хворих відмічалася позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (зниження рівня білірубину та активності амінотрансфераз, показників осадових проб), тобто вони мали тенденцію до зниження, але нормалізації у більшості пацієнтів не відбувалось.

5. Проведення лікування лише традиційними засобами у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, сприяє позитивній динаміці морфологічних та функціональних показників МЦР, але обчислені KI (KI_1 , KI_2 , KI_3 , $KI_{\text{заг}}$) після завершення лікування залишались від'ємними від норми.

6. В подальшому можна вважати перспективним продовження досліджень стосовно механізмів фармакологічної дії гепадифу при лікуванні хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож, в тому числі вивчення його впливу на стан системи антиоксидантного захисту.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бабак О.Я. Современные представления о лекарственно-индуцированном поражении печени / О.Я. Бабак // Здоров'я

України. – 2007. - № 20 (1). – С.34-36.

2. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Мед. вести, 2002. – 416 с.

3. Гепадиф: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 03.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 726.

4. Губеріриц Н.Б. Эффективность гепадифа в лечении неалкогольного стеатогепатита, развившегося вследствие абдоминального ишемического синдрома / Н.Б. Губеріриц, Е.Ю. Голуб // Клінічна та експериментальна патологія. - Чернівці, 2008. - Т. 7, № 3. - С. 142-146.

5. Зелінська Н.Б. Лікування метаболічного синдрому у дітей із застосуванням препарату Гепадиф / Н.Б. Зелінська, Т.М. Бегутова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2008. - № 1. - С. 71-77.

6. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.

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

8. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – №1. – С. 56 – 58.

9. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морнон, 2000. – 320 с.

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

11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – [15-е изд.] / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2005. – 1206 с.

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

13. Ожирение: руководство для врачей / Е.Н. Андреева, М.Б. Бабарина, Е.В. Бирюкова [и др.] / под общей ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 456 с.

14. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Мопильный // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33-35.

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

16. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.А. Опанасюк [та інш.]. – Київ, 2005. – 56 с.

17. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекоменд. / под ред. Л.А.Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

18. Філіпов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О. Філіпов // Новості медицини і фармації. – 2008. - №239. – С. 6-7.

19. Філіпов Ю.О. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: зодбуток, проблеми та шляхи їх вирішення / Ю.О. Філіпов, Скірда І.Ю., Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвідомчий зб. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2007. – Вип.38. – С. 3-15.

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

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

22. Шаповалова І.О. Функціональні та морфологічні показники мікроциркуляції у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням / І.О. Шаповалова // Український морфологічний альманах. – 2009. - Том 7, № 1. – С. 32-34.

23. Шаповалова І.О. Оцінка ефективності гепадифу при лікуванні хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / І.О. Шаповалова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 6(50). – С. 96-100.

24. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshtein // Acta Medico. – 2006. - №5. – P. 70-73.

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

26. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. – 2004. – V. 28, №3. – P. 121 – 123

27. Ogden C. The epidemiology of obesity / C.Ogden, S.Yanovski, M.Carrol // Gastroenterol. – 2007. - Vol. 132. - P. 2087-2102.