

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ЕНЕРЛІВУ ТА НУКЛЕКСУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ

Торопчин В.І.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Торопчин В.І. Вплив комбінації енерліву та нуклексу на функціональні та морфологічні показники мікрогемодинаміки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з синдромом хронічної втоми // Український морфологічний альманах. - 2012. - Том 10, № 1. – С. 89-94.

Вивчено функціональні та морфологічні показники мікрогемодинаміки у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), сполучений з синдромом хронічної втоми (СХВ) при застосуванні комбінації енерліву та нуклексу. В обстежених хворих виявлені виражені порушення з боку мікроциркуляторного русла, які торкалися усіх його відділів – судинного, позасудинного та внутрішньосудинного. Включення комбінації енерліву та нуклексу до лікувального комплексу у хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, сприяє нормалізації показників мікрогемодинаміки. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та перспективним включення комбінації енерліву та нуклексу до комплексу лікування хворих на НАСГ, сполучений з СХВ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, синдром хронічної втоми, енерлів, нуклекс, мікрогемодинаміка, лікування.

Торопчин В.І. Влияние комбинации энерлива и нуклекса на функциональные и морфологические показатели микрогемодинамики у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с синдромом хронической усталости // Украинский морфологический альманах. - 2012. - Том 10, № 1. – С. 89-94.

Изучены функциональные и морфологические показатели микрогемодинамики у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), сочетанным с синдромом хронической усталости (СХУ) при применении комбинации энерлива и нуклекса. У обследованных больных выявлены выраженные нарушения со стороны микроциркуляторного русла, которые касались всех его отделов – сосудистого, внесосудистого и внутрисосудистого. Применение комбинации энерлива и нуклекса в лечебном комплексе у больных НАСГ, сочетанным с СХУ, способствует нормализации показателей микрогемодинамики. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным, целесообразным и перспективным включение комбинации энерлива и нуклекса в комплекс лечения больных НАСГ, сочетанным с СХУ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, синдром хронической усталости, микрогемодинамика, энерлив, нуклекс, лечение.

Toropchyn V.I. Influence of enerliv and nuclex combination at functional and morphological indexes of microhaemodynamic at the patients with nonalcoholic steatohepatitis, combined with chronic fatigue syndrome // Український морфологічний альманах. - 2012. - Том 10, № 1. – С. 89-94.

Functional and morphological indexes of microhaemodynamic at the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), combined with chronic fatigue syndrome (CFS) at application of of enerliv and nuclex combination was investigated. These patients have violations from the side of microcirculatory channel, which touched all separated – vascular, outvascular and innervascular. The include of of enerliv and nuclex to the medical complex at the patients with NASH, combined with CFS provided normalisation microhaemodynamic indexes. Based of that data it is possible to consider nosotropic reasonable, expedient and perspective plugging of combination of enerliv and nuclex in the complex treatment of the patients with NASH, combined with CFS.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic fatigue syndrome, microhaemodynamic, enerliv, nuclex, treatment.

Вступ. За матеріалами сучасних медико-статистичних та епідеміологічних досліджень, які присвячені загальному огляду захворюваності населення України на внутрішні хвороби, значну питому вагу в хронічній патології гепатобіліарної системи (ГБС) займає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [25]. За останні роки молекулярні та патофізіологічні механізми формування та подальшого прогресування НАСГ підлягали детальному вивченню [24, 33, 34]. Встановлено, що для хронічної патології гастроентерологічного профілю в сучасних умовах характерно наявність сполучення з іншими патологічними станами за типом коморбідності та навіть поліморбідності [9, 35]. Так, за даними клінічних спостережень відомо, що хронічна патологія гепатобіліарної системи (ГБС), в тому числі НАСГ, вельми часто супроводжується порушеннями астеничного, астено-невротичного або навіть астено-депресивного регістрів, які при тривалому перебізі нерідко досягають ступеня синдрому хронічної втоми (СХВ) [1, 2, 21, 30]. Найбільш характерним клінічним симптомом СХВ є постійна втома, яка не зникає навіть після тривалого відпочинку, поступово прогресує і, нерідко, в подальшому призводить до значного зниження як розумової, так і фізичної працездатності [21, 28, 30]. При цьому у хворих на СХВ досить часто зустрічаються клінічні симптоми, які свідчать про наявність

хронічної персистуючої вірусної інфекції: періодично виникаючий, або навіть постійний субфебрилітет, збільшення та чутливість задньопищійних лімфатичних вузлів (симптом Дранніка-Фролова), помірна спленомегалія та інш. [2, 28]. В умовах екологічно несприятливих регіонів хронічна патологія органів травлення та, поперед усього, НАСГ перебігають на тлі вторинних імунодефіцитних станів [5, 15, 29] та нерідко характеризуються тривалим перебігом внаслідок сполучення з СХВ [20]. Дуже поширена розповсюдженість СХВ в сучасних умовах вважається однією з найбільш актуальних проблем імунології [2, 16]. При наявності СХВ підвищується ймовірність трансформації стеатозу печінки у НАСГ [19]. Це відзеркалює загальну особливість сучасної гастроентерологічної патології, яка має переважно поліморбідний характер [35].

При розробці раціональних підходів до лікування хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, напу увагу привернула можливість застосування комбінації метаболічно активного препарату енерліву та імуноактивного препарату нуклексу. Це відповідає сучасним вимогам до лікування НАСГ з урахуванням даних патофізіології [13]. Енерлів – препарат, основними складовими якого є есенціальні фосфоліпиди (ЕФЛ), що отримують з сої посівної (код АТС А05В А50) [3]. Знежирені і збогачені соєві фосфоліпиди

володіють гепатопротекторною і холестеринознижувальною дією, а також мають здатність гальмувати жирове переродження печінки і розвиток сполучної тканини в печінковій паренхімі [4]. Вважають, що принципом дії ЕФЛ є прискорення відновлення клітин печінки, стабілізація клітинних мембран, гальмування окислення ліпідів в пероксидні сполуки і пригнічення синтезу колагену. Препарати ЕФЛ є мембранотропними засобами, причому в механізмі їх гепатопротекторних властивостей важлива роль належить замісному ефекту [4]. Грунтуючись на численних експериментальних даних, що підсумовують результати застосування ЕФЛ при хронічній патології печінки, спектр активності ЕФЛ можна представити в наступному вигляді: відновлення цілості мембран гепатоцитів, активізація мембранних фосфоліпідзалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти, поліпшення метаболізму ліпідів в ході синтезу ліпопротеїнів в печінці, та відновлення нормального функціонального стану біомембран [4, 8]. Показаннями для призначення препаратів ЕФЛ є пошкодження печінки, викликані різноманітними речовинами (при алкогольному стеатозі в тому числі); токсиконутритивні порушення печінки, в результаті неправильного харчування; хронічні гепатити; легкі форми гіперхолестеринемії, якщо лише дієта та інші немедикаментозні заходи не дають достатнього ефекту [11].

Нуклекс – сучасний імуноактивний препарат з дріжджової РНК [14]. Основними фармакологічними ефектами препарату є стимуляція процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних ферментів і протеїнів, посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, пришвидшення процесів регенерації, підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимуляції синтезу макроергічних сполук, таких як АТФ [7]. Для виробництва нуклексу використовується субстанція гомогенної дріжджової РНК, яка має молекулярну вагу 7000 D та складається з 23-25 нуклеотидів, що характерно для мікроРНК [14]. За рахунок зміни просторової структури РНК субстанції, поліпшено вже відомі її функціональні ознаки, що надало препарату нових властивостей. Вона стимулює міграцію стовбурових клітин кісткового мозку, володіє протизапальною дією, нормалізує NO-синтезну активність тощо [14]. В цілому активність нуклексу пов'язана з імунокорегуючою дією препаратів нуклеїнових кислот [7, 26].

Як було показано у попередніх роботах, у хворих на НАСГ на тлі СХВ має місце порушення з боку показників мікроциркуляції [22]. Це співпадає з даними літератури про суттєве значення мікрогемодинамічних порушень при патології печінки та необхідність їхньої корекції в ході лікування хронічних захворювань гепатобілярної системи [27]. Тому ми вважали клінічно перспективним та патогенетично доцільним вивчити можливий вплив комбінації нуклексу та енерліву на показники мікрогемодинаміки у хворих з даною коморбідною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Хронічні невірусні захворювання печінки (стеатоз, неалкогольний стеатогепатит), поєднані з синдромом хронічної втоми: патогенез, клініка, лікування, медична реабілітація» (№ держреєстрації 0110U009463).

Метою дослідження було вивчення функціональних та морфологічних показників мікрогемодинаміки у хворих на НАСГ, сполучений з СХВ при застосуванні комбінації енерліву та нуклексу.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 78 хворих діагнозом НАСГ, сполучений з СХВ, у віці від 23 до 50 років, з них було 32 чоловіка (41,0%), 46 жінок (59,0%). Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи – основну (40 особи) та групу зіставлення (38 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу НАСГ та стадією СХВ. Всі обстежені хворі постійно проживали в умовах великого промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [15].

Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [18]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) – ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою методу ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога, або мали досвід введення наркотичних речовин. Наявність СХВ було діагностовано на підставі стандартних критеріїв, розроблених професором Г.М. Дранником та співавт. [2].

Всі обстежені хворі на НАСГ, сполучений з СХВ, отримували загальноприйнятє лікування [18, 19]. Терапія хворих з наявністю НАСГ включала дієтичне харчування та медикаментозне лікування, а саме призначення гепатопротекторів рослинного походження (карсілу або сілібору), полівітамінів [6]. В цілому лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.) [18]. Крім того, хворі основної групи додатково отримували нуклекс по 500 мг 3 рази на день протягом 20-25 днів поспіль, енерлів по 2 капсули 3 рази на добу до вживання їжі протягом 20-30 днів поспіль.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [23], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби.

В якості основного методу вивчення стану мікрогемодинаміки в обстежених хворих використовували фотооплічну лампу ЩЛ-2М для біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (ББК) та проводили з використанням капіляроскопу М-60 А морфометрію капілярів нігтьового ложа [12]. 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. До того ж, при морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопія) враховували форму капілярних петель, їх число в полі зору, характер кровотоку і видимість мікросудин, стан капіляроскопічного фону [10, 31]. Для кількісного аналізу вираження морфологічних змін з боку МЦР розраховували індекси судинних (КІ₁), внутрішньосудинних (КІ₂), позасудинних (периваскулярних) (КІ₃) порушень, та загальний (інтегральний) кон'юнктивальний індекс (КІ заг.) за формулою: $KI_{\text{заг.}} = KI_1 + KI_2 + KI_3$ [17].

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 [32].

Отримані дані та їх обговорення. На момент початку лікування більшість обстежених нами хворих на НАСГ на тлі СХВ скаржилися на наявність постійного відчуття стомованості, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання наголошувалися у переважній більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тулого дифузного болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко мав місце періодично виникаючий субфебрилітет, переважно у вечірню пору. При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірна болісність задньошийних лімфовузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова). Крім того, хворі скаржилися на наявність тяжкості в правому підребер'ї, нерідко також гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні відмічалось збільшення розмірів печінки, яка виступала на 3-4 см з-під краю реберної дуги, її ущільнення, чутливість печінкового краю при пальпації. У частини пацієнтів відмічалось також субітеричність або незначна жовтяничність склер, у решті – 12 (30,0%) відмічено наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича). В цілому ця клінічна симптоматика відповідала наявності сполученої патології у вигляді стеатогепатиту, поєданого з СХВ.

За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірності ехогенності паренхіми, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубину в межах 5,6-9,9 мкмоль/л, в той же час вміст загального білірубину в сироватці крові помірно перевищував норму (22,5-28,6 мкмоль/л); активність АЛАТ була збільшена в межах 0,9-1,8 ммоль/г·л, АсАТ також підвищена та складала 0,6 – 1,45 ммоль/г·л. У частини обстежених хворих відмічено також помірне збільшення активності ЛФ та ГГТП. Було характерно підвищення показника тимолової проби в межах 6,5-8,2 од. В цілому за даними клініко-біохімічного дослідження у хворих, які були під наглядом, відмічався стан помірного загострення НАСГ або нестійкої ремісії хронічної патології печінки.

При аналізі отриманих даних морфологічних і функціональних показників МЦР було встановлено, що до початку лікувальних заходів у пацієнтів обох груп, 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 діляточкою венул, нерівномірністю їх калібру, звивистістю меандроподібного характеру. Виявлялися також мікроаневризми стінок мікросудин: частіше в артеріолах, рідше у венулах. АВК у переважній більшості хворих на НАСГ, поєднаний з СХВ, 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 НАСГ, сполучений з СХВ, основної групи та групи зіставлення 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, минаючи капілярне русло. Виявлення одночасно з деформацією капілярів і венул значної кількості судинних клубочків свідчило про значні морфологічні порушення з боку МЦР у хворих на НАСГ, поєднаний з СХВ.

Використання методу ББК 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 НАСГ, поєднаний з СХВ, відмічалась 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 НАСГ, поєднаний з СХВ, 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 НАСГ, поєднаний з СХВ.

Позасудинні (параваскулярні) порушення МЦР у хворих на НАСГ, поєднаний з СХВ, 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 коричнево-жовтих) свідчило про достатньо тривале збереження розладів з боку МЦР та внаслідок цього певній еволюції 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 НАСГ, поєднаний з СХВ, були виявлені чітко виражені розлади, які в цілому характеризувалися блідістю та мутністю фону, недостатньою види-

містю капілярних петель внаслідок наявності вираженого перикапілярного набряку. Число видимих капілярних петель у полі зору значно знижувалось, 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 «тіні» капілярів із-за їх запусіння та відсутності в них кровотоку. У низки хворих знаходили також м'ягкоподібний рух крові та наявність в окремих мікросудинах ретроградного кровотоку,

що свідчило про глибокі розлади мікрогемодинаміки.

Отже, використання обох методів – ББК та морфометрії капілярів ногтьового ложа свідчило про наявність виражених порушень мікрогемодинаміки, які охоплюють всі відділи МЦР – судинний, позасудинний (паравазкулярний) та внутрішньосудинний.

До початку лікування було встановлено, що у хворих на НАСГ, поєднаний з СХВ, основної групи та групи зіставлення вивчені КІ були вірогідно вище норми (табл. 1).

Таблиця 1. Кон'юнктивальні індекси у хворих на НАСГ, поєднаний з СХВ до початку лікування ($M \pm m$)

Кон'юнктивальні індекси (КІ)	Норма	Групи хворих	
		Основна (n=40)	Зіставлення (n=38)
КІ ₁	2,4±0,12	6,8±0,19 P<0,001	6,3±0,25 P<0,001
КІ ₂	1,4±0,05	6,3±0,08 P<0,001	6,1±0,2 P<0,001
КІ ₃	0,2±0,01	3,0±0,09 P<0,001	2,9±0,15 P<0,001
КІ _{заг}	4,0±0,2	16,1±0,4 P<0,001	15,3±0,4 P<0,001

Примітки: в табл. 1 та 2 показник P обчислений по відношенню до норми для кожного КІ.

З таблиці 1 видно, що до початку проведення лікувальних заходів показник КІ₁ у обстежених пацієнтів основної групи перевищував норму в середньому в 2,83 рази (P<0,001), а у хворих групи зіставлення – в 2,6 рази (P<0,001). Це свідчило про наявність виражених судинних порушень у хворих на НАСГ, поєднаний з СХВ, до початку лікування. Одночасно був суттєво збільшений КІ₂ – у осіб основної групи – в середньому в 4,5 рази, а у хворих групи зіставлення – в середньому в 4,4 рази (P<0,001). Це досить суттєве зростання показника КІ₂ свідчить про значну вираженість внутрішньосудинних порушень у пацієнтів з НАСГ, поєднаний з СХВ, стосовно безпосередньо-

го стану кровотоку. Коефіцієнт КІ₃ до початку лікування був також підвищеним у хворих основної групи в середньому в 15,5 рази (P<0,001), а у осіб групи зіставлення - в середньому в 14,5 рази (P<0,001) відносно норми. Врешті-решт, інтегральний показник – КІ_{заг}, був вище норми до початку лікувальних заходів у осіб основної групи в середньому в 4 рази (P<0,001), а у осіб групи зіставлення - в 3,8 рази (P<0,001). Отримані дані свідчать про наявність виражених розладів мікрогемодинаміки як морфологічного, так і функціонального характеру у пацієнтів з НАСГ, поєднаний з СХВ.

Таблиця 2. Кон'юнктивальні індекси у хворих на НАСГ, поєднаний з СХВ, після завершення лікування ($M \pm m$)

Кон'юнктивальні індекси (КІ)	Норма	Групи хворих	
		Основна (n=40)	Зіставлення (n=38)
КІ ₁	2,4±0,12	2,52±0,22 P<0,001	4,9±0,18 P<0,001
КІ ₂	1,4±0,05	1,6±0,07 P<0,001	3,7±0,15 P<0,001
КІ ₃	0,2±0,01	0,25±0,05 P<0,001	1,4±0,09 P<0,001
КІ _{заг}	4,0±0,2	4,37±0,3 P<0,001	10,0±0,25 P<0,001

При повторному проведенні ББК у динаміці було встановлено, що в ході лікування в основній групі хворих, які отримували комбінацію енерліву та нуклексу, 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 стазу 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.2).

Дійсно, при аналізі даних, які наведені у таблиці 2, видно, що в основній групі хворих усі вивчені КІ знизалися до верхньої межі норми (P>0,05). Це свідчить про суттєве покращення ста-

ну мікрогемодинаміки у обстежених хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, в ході лікування з включенням до комплексу лікувальних заходів комбінації енерліву та нуклексу. 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 у обстежених пацієнтів групи зіставлення складав в середньому (4,9±0,18) балів, що було в 2,04 рази вище норми (P<0,001), КІ₂ був в межах (3,7±0,15) балів, що в 2,6 рази перевищувало норму (P<0,001), показник КІ₃ у хворих, що знаходились під спостереженням, складав (1,4±0,1) бала, що в середньому в 7,0 рази перевищувало норму для даного показника (P<0,001). Нарешті, інтегральний індекс КІ_{заг} в

цей період обстеження був в середньому в межах $(10,0 \pm 0,25)$ бала, що перевищувало в 2,5 рази відповідний показник норми ($P < 0,001$).

Аналогічні дані отримані також при морфометрії капілярів ногтьового ложа. У пацієнтів з основної групи в ході лікування поступово зникали блідість і каламутність фону, підвищувалася кількість функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращувалась їх видимість, нормалізувалася форма капілярів і їх калібр, суттєво прискорювався кровоток. У хворих з НАСГ, поєднаний з СХВ, групи зіставлення на момент завершення лікування в більшості випадків зберігався спазм артеріол, розширення і нерівномірність калібру венул, коефіцієнт АВК зберігався в межах 1:4-1:5, в мікросудинах виявлявся сладж-синдром П-III ступеня, відмічалася наявність периваскулярного набряку, а у ряді випадків і поява свіжих мікрогеморрагій. Звертало на себе увагу збереження виражених морфологічних порушень з боку мікросудин у вигляді їх деформації, наявності мікроаневризму, а також збереження значної кількості аваскулярних зон, що характеризувалося виявленням сітчастої структури мікросудин. При морфометрії капілярів нгтьового ложа також виявлялося збереження у обстежених пацієнтів групи зіставлення розладів з боку МЦР. У осіб групи зіставлення виявлявся каламутний і блідий капіляроскопічний фон, значна кількість не функціонуючих капілярів (капілярних «тіней»), погана видимість капілярів через наявність вираженого перикапілярного набряку. Функціонуючі капіляри залишалися деформованими, нерідко виявлялися у вигляді крапок, ком, і, особливо, вісімок, що свідчило про збереження значної звитої капілярів у формі подвійних петель. Отже, у хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, після завершення курсу традиційної терапії зберігалися морфологічні та функціональні зсуви з боку мікрогемодинаміки.

Таким чином, включення комбінації енерліву та нуклексу до комплексу терапії у хворих на НАСГ, поєднаний з СХВ, поряд з позитивним впливом на клінічний перебіг захворювання в патогенетичному плані сприяє повноцінному відновленню функціональних та морфологічних показників мікрогемодинаміки. Отримані результати дозволяють вважати, що включення комбінації енерліву та нуклексу до комплексу лікувальних заходів при лікуванні хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, патогенетично обгрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування даної комбінації в комплексній терапії хворих з вказаною коморбідною патологією.

Висновки:

1. До початку лікування більшість обстежених хворих на НАСГ на тлі СХВ з'являла скарги на наявність тяжкості в правому підребер'ї, гіркоту у роті, постійне відчуття стомлюваності, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальну слабкість і виражене нездужання, підвищену дратівливість, емоційну лабільність, зниження апетиту, тулий дифузний біль в м'язах і в суглобах. Нерідко мав місце періодично виникаючий субфебрилітет, переважно у вечірню пору. При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірна болісність задньощийних лімфовузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова), збільшення

розмірів печінки, її ущільнення, чутливість печінкового краю при пальпації. У більшості хворих відмічалось також субіктеричність або незначна жовтяничність склер, у рзпшти – наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича).

2. При біохімічному обстеженні до початку лікування хворих на НАСГ на тлі СХВ встановлено підвищення фракції прямого білірубіна у сироватці крові, помірне збільшення активності АЛАТ та АСАТ. У частини хворих відмічено також підвищення активності ЛФ та ГГТП, а також показника тимолової проби.

3. За даними УЗД органів черевної порожнини в обстежених хворих встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірності ехогенності паренхіми, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки, тобто зміни, які були характерні для стеатогепатиту.

4. У хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, виявляються чітко виражені функціональні та морфологічні порушення з боку МЦР, які охоплюють всі його відділи – судинний, внутрішньосудинний та позасудинний: КІ1 у обстежених пацієнтів основної групи перевищував норму в середньому в 2,83 рази, у хворих групи зіставлення – в 2,6 рази, КІ2 – у осіб основної групи – в 4,5 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – в 4,4 рази, КІ3 – в у обстежених основної групи – в 15,5 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – в 14,5 рази, КІзаг – в 4,01 та в 3,8 рази відповідно.

5. Застосування комбінації енерліву та нуклекса в комплексі лікування хворих на НАСГ, сполучений з СХВ поряд з позитивним впливом на клінічний перебіг захворювання в патогенетичному плані сприяє повноцінному відновленню функціональних та морфологічних показників мікрогемодинаміки.

6. Проведення лікування традиційними засобами у хворих на НАСГ, поєднаний з СХВ, сприяє позитивній динаміці морфологічних та функціональних показників МЦР, при цьому обчислені КІ після завершення лікування залишались більшими від норми - КІ1 – в 2,04 рази, КІ2 – в 2,6 рази, КІ3 – в 7,0 рази, КІзаг – в 2,5 рази. Однак, в цілому застосування лише загальноприйнятої терапії не забезпечує повної нормалізації показників мікроциркуляції.

Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим, доцільним та перспективним включення до загального комплексу лікування хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, комбінації енерліву та нуклексу. Перспективною подальших досліджень можна вважати продовження вивчення механізмів фармакологічної дії вказаної комбінації препаратів у хворих на НАСГ на тлі СХВ, зокрема на обмін оксиду азоту, оскільки саме зміни з боку метаболізму NO мають важливе значення для функціонального стану мікрогемодинаміки.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Волошин О.І. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.І. Волошин, О.В. Пішак, В.Л. Васюк // Фітотерапія. – 2005. – № 1. – С. 3 – 10.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.

3. Енерлів: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 15.12.2006 р. Наказом МОЗ України № 853.
4. Звягинцева Т.Д. Эссенциальные фосфолипиды в гастроэнтерологии / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай, А.В. Дергачева // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 2 (16). – С. 51 – 56.
5. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
6. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения. / В.Ф.Ильин. – СПб.: Невский проспект; Вектор. – 2007. – 128 с.
7. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова. – Київ: Здоров'я, 1994. – 232 с.
8. Козачок М.М. Роль та місце есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних дифузних хвороб печінки / М.М. Козачок, Г.В. Осьодло, Т.В. Куц // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 4 (30). – С. 95 - 101.
9. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56 – 58.
10. Крылова Н. В. Микроциркуляторное русло человека: атлас-пособие / Н. В. Крылова, Т. М. Соболева. – М.: изд-во УДН, 1985. – 63 с.
11. Место комбинированных препаратов эссенциальных фосфолипидов и витаминов в лечении больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.И. Дегтярёва, Н.Н. Козачок, А.И. Ткачук, И.Н. Скрышник // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 5 (15). – С. 66 - 73.
12. Мчледишвили Г. И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений / Г. И. Мчледишвили. – Л.: Наука, 1989. – 295 с.
13. Неалкогольный стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології / А.С. Свінцицький, Г.А. Соловйова, К.Л. Кваченко, Н.Є. Долгая // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4 (42). – С. 38-43.
14. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09.2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
15. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могиальный // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33-35.
16. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунологія та алергологія. – 1998. – № 1. – С. 69-81.
17. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемодиализации / С.А. Селезнев, Т.И. Назаренко, В.С. Зайцев. – Л.: Медицина, 1985. – 208 с.
18. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.] – Київ, 2005. – 56 с.
19. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М. Степанов, А.Ю. Філіпова // Здоров'я України. – 2004. – № 18 (103). – С. 20-21.
20. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Філіпова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.
21. Тихонова С.О. Синдром хронічної втоми: огляд проблеми та перспективні напрямки лікування / С.О. Тихонова, Г.І. Квітчатка, О.О. Гайдукова // Вісник фармації. – 2007. – № 2. – С. 75-78.
22. Торопчин В.І. Функціональні та морфологічні показники мікрогемодиализації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з синдромом хронічної втоми // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 54-56.
23. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / под. ред. А.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
24. Фадеенко Г.Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88 – 95.
25. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
26. Фролов В.М. Нуклеиновые кислоты и их терапевтическое использование / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев // Врачебное дело. – 1981. – № 10. – С. 114-118.
27. Фролов В.М. Иммунологические и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. – Луганск: изд-во ЛМИ, 1994. – Том 1. – 194 с.
28. Фролов В.М. Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Барияк // Архів психіатрії. – 1998. – № 1 (16). – С. 46 – 62.
29. Фролов В.М. Проблеми оцінки імунітету та мікрогемодинаміки у осіб з вторинними імунodefіцитами / В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наукових праць. – Київ; Луганськ, 1998. – Вип. 2. – С. 188 – 197.
30. Фролов В.М. Синдром хронічної втоми: загадка та реалії / В.М. Фролов, Н.О. Удовика // Мистецтво лікування. – 2008. – № 7 (53). – С. 80-85.
31. Чернух А. М. Микроциркуляция / А.М.Чернух, П.Н.Александров, О.В.Алексеев. – М.: Медицина, 1984. – 432 с.
32. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
33. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3-16.
34. Chitturi S. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / S. Chitturi, G. Farrell // Seminars in Liver Disease. – 2001. – Vol. 21 (1). – P. 27-41.
35. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practic / N. Elshstein // Acta Medico. – 2006. – № 5. – P. 70–73.

Надійшла 29.11.2011 р.
Рецензент: проф. С.А.Кашенко