

УДК 616.36-002.3:616.567-465.478-03

Я.А. Соцька, І.А. Шаповалова ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МОРФОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ЦИТОКІНОВИМ ПРОФІЛЕМ КРОВІ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ, СПОЛУЧЕНИМ ІЗ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИТИТОМ ТА ОЖИРЕННЯМ

Державна установа «Луганський державний медичний університет»

Соцька Я.А., Шаповалова І.А. Взаємозв'язок між морфологічними показниками мікрогемодинаміки та цитокіновим профілем крові у хворих із хронічним токсичним гепатитом, сполученим із хронічним некалькульозним холециститом та ожиренням // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 100-106.

У хворих з хронічним токсичним гепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом і ожирінням були суттєві порушення з боку морфологічних показників мікрогемодинаміки усіх відділів мікроциркуляторного русла (МЦР). При цьому встановлено прямий корелятивний взаємозв'язок між ступенем розладів з боку МЦР і кратністю підвищення концентрації прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-1 β) у крові хворих. Включення сучасного гепатопротекторного препарату Гепадиф в комплекс лікування хворих з даною коморбідною патологією сприяє як ліквідації морфологічних і функціональних порушень з боку МЦР, так і нормалізації цитокінового профілю.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, мікроциркуляторне русло, морфологічні зсуви, цитокіновий профіль, хронічний токсичний гепатит.

Соцкая Я.А., Шаповалова И.А. Взаимосвязь между морфологическими показателями микрогемодинамики и цитокинным профилем крови у больных с хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 100-106.

У больных с хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением были существенные сдвиги со стороны морфологических показателей микрогемодинамики, все отделы микроциркуляторного русла (МЦР). При этом установлена прямая коррелятивная взаимосвязь между степенью расстройств со стороны МЦР и кратностью повышения концентрации провоспалительных цитокинов (ФНП α , ІЛ-1 β) в крови больных. Включение современного гепатопротекторного препарата гепадиф в комплекс лечения больных с данной коморбидной патологией способствует как ликвидации морфологических и функциональных нарушений со стороны МЦР, так и нормализации цитокинного профиля.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, хронический токсический гепатит, микроциркуляторное русло, морфологические сдвиги, цитокинный профиль крови

Ya. A. Sotskaya, I. A. Shapovalova. Correlation intercommunications between the morphological indexes of microcirculatory channel by the cytokines type of blood of patients with the chronic toxic hepatitis, which combined with chronic uncalculosis cholecystitis and obesity // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 100-106.

At patients with the chronic toxic hepatitis, which combined with chronic uncalculosis cholecystitis and obesity the low degree of activity substantial changes from the side of morphological indexes of microhaemodynamic, which engulf all sections of microcirculatory channel were exposed. Thus set direct correlative intercommunication between the degree of disorders from the side of microcirculatory channel and multiple of increase of concentration of proinflammatory cytokines (FTN α , ІЛ-1 β) in the blood of patients. At patients whose taken hepadif results to increase of number of functioning capillaries and decline of conjunctival indexes. It s a proofed the positive effect to the microcirculation and cytokines type of blood. Finding dates had shown the pathogenically reasonability of the inclusion of modern hepadif in the treatment regimes at the patients with given comorbid pathology .

Key words: chronic uncalculosis cholecystitis, chronic toxic hepatitis, microcirculatory, morphological violations, cytokines type of blood.

Вступ. Відомо, що за останні десятиріччя суттєво зросла поширеність хронічної патології печінки та жовчовивідних шляхів (ЖВШ) як в Україні, так і в інших країнах СНД [16]. 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 тривалій 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, 11, 13, 22]. В сучасних умовах провідною патологією ЖВШ є хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), який часто поєднується з хронічною патологією печінки, внаслідок чого відмічається взаємне погіршення стану як паренхіми печінки, так і ЖВШ [6, 11, 13]. За статистичними даними як в Україні, так і в країнах світу, суттєво збільшилася кількість хронічних захворювань ЖВШ, зокрема ХНХ [17, 22, 23]. Слід зауважити, що вказана тенденція має напрямок до подальшого прогресування [16, 21]. За нашими попередніми даними було встановлено, що

в умовах великих промислових регіонів досить часто зустрічається поєднання хронічної патології жовчовивідних шляхів та жовчного міхура, особливо ХНХ, з хронічним токсичним гепатитом (ХТГ), що накладає відбиток як на клінічний перебіг такого коморбідного захворювання, так і на його виходи [18]. У патогенетичному плані особливості клініки та перебігу такої поєднаної патології гепатобіліарної системи (ГБС) можна пов'язати з суттєвими порушеннями ендокринного гомеостазу [11, 24], у зв'язку з чим хворі з поєднаною патологією печінки та ожиренням у вигляді ХНХ у сполученні з ХТГ, потребують проведення сучасного лікування [10, 11, 17]. Наш клінічний досвід показує, що у хворих з цією коморбідною патологією визначається дисбаланс з боку показників мікрогемодинаміки [16]. При цьому в наших попередніх роботах, встановлена наявність виражених морфологічних і функціональних розладів з боку мікроциркуляторного русла (МЦР) у хворих із ХНХ, сполучених із ХТГ, особливо при наявності фонового ожирення [24]. При цьому було встановлено, що лікування лише загальноприйнятими засобами [10, 11] у цих хворих не призводить до досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії вказаної сполученої патології та нормалізації вивчених показників мікрогемодинаміки [14]. 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 [2]. Встановлена ефективність гепадифу в лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит та метаболічний синдром у дітей [5]. Нами позитивно оцінена ефективність гепадифу при лікуванні хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож [18]. Тому можна вважати доцільним вивчення інших ланок механізму фармакологічної дії гепадифу, зокрема його впливу на показники мікроциркуляції у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож [19].

В теперешній час значну увагу при патології печінки та інших хронічних захворюваннях приділяють порушенням з боку цитокінового статусу організму [3, 4, 7, 20]. Відомо, що прозапальні цитокіни (ЦК), зокрема фактор некрозу пухлин альфа (ФНП α) та інтерлейкін 1-бета (ІЛ-1 β) оказують чітко виражений вплив на стан МЦР [4, 7, 20]. Однак, динаміка вказаних ЦК та їхній вплив на стан МЦР у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, залишаються не вивченими. Тому можна вважати доцільним та перспективним проаналізувати показники МЦР у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож та можливий кореляційний взаємозв'язок з вмістом прозапальних ЦК у крові хворих. Нашою роботою гіпотезою було, що з одного боку, низка прозапальних ЦК може активно впливати на

стан МЦР та призводити до порушення мікрогемодинаміки, а з іншого боку при порушеннях МЦР може активуватися продукція прозапальних ЦК у зв'язку з впливом на стан ендотелію.

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 роботи було вивчення корелятивних взаємозв'язків між морфологічними показниками МЦР та цитокіновим профілем крові у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож при лікуванні гепадифом.

Матеріали та методи дослідження. Для реалізації вказаної мети дослідження нами було обстежено 82 хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, які були поділені на дві групи – основну (42 пацієнта) і зіставлення (40 осіб). Діагноз встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини для встановлення морфологічних ознак патології з боку печінки та жовчного міхура. 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 виключені з подальшого обстеження. Проведена рандомізація обох груп обстежених хворих за віком, статтю, тривалістю захворювання за даними анамнезу та частотою загострень патологічного процесу у печінці та ЖВШ за останній рік. При цьому в обидві групи включали лише хворих з наявністю помірного загострення запального процесу у жовчному міхурі та печінки.

Хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож обох груп отримували загальноприйнятту терапію згідно рекомендацій [10]. 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 поспіль.

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) [2]. 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 [2]. 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 шунта вуглеводним, поліпшує засвоєння їжі. Антитоксична фракція екстракту печінки є очищеною антитоксичною витяжкою із печінки і обумовлює антитоксичний ефект. Гепадиф покращує травлення, поліпшує жовчовиділення, сприяє поліпшенню глікогенофіксуєної, синтетичної, антитоксичної функції печінки, сприяє інкреції та підвищує чутливість клітин печінки до дії інсуліну [2].

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 [1], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій, активності сироваткових амінотрансфераз – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспаратамінотрансферази (АсАТ); активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) і гама-глутамілтрансептидази (ГГТП); показника тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними.

При проведенні дослідження в якості основного методу вивчення стану мікрогемодинаміки в обстежених хворих проводили біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви (ББК) обох очей за допомогою фотоцилінної лампи ШЦЛ-2М. В низці випадків додатково також використовували метод морфометрії капілярів нігтьового ложа з використанням капіляроскопу М-60 А. При цьому аналізували калібр і хід мікросудин, наявність аневризми і судинних клубочків, артеріоло-венулярний коефіцієнт (АВК), функціонування артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), число діючих капілярів, швидкість і характер кровотоку в МЦР, стан позасудинних (параваскулярних, в тому числі паракapілярних) зон [8,14]. Крім того, при морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопія) враховувалася форма капілярних петель і їхнє число в полі зору, стан капіляроскопічного фону, характер кровотоку і видимість мікросудин [12]. На рис. 1 представлена нормальна картина мікрогемодинаміки у практично здорової особи (співвідношення діаметру артеріол до венул – АВК 2:3, хід судин правильний, кровотік ламінарний, периваскулярного набряку немає).

Для кількісного аналізу вираження морфологічних зсувів з боку МЦР розраховувалися індекси судинних (КІ₁), внутрішньосудинних (КІ₂) та позасудинних (периваскулярних) (КІ₃) порушень, а також загальний (інтегральний) кон'юнктивальний

індекс (КІ заг.) за формулою: $KI_{заг.} = KI_1 + KI_2 + KI_3$ [13]. Дослідження мікроциркуляції у хворих з ХНХ, сполученим із ХВГС, здійснювали до початку лікування та після його завершення.

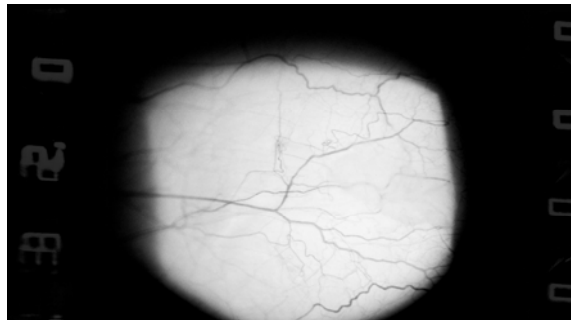


Рис. 1. Нормальна картина мікрогемодинаміки при ББК

Вміст прозапальних ЦК в крові - ФНО α і ІЛ-1 β досліджували з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ООО «Протейновий контур» (СПб - РФ) – ProCon TNF α и ProCon ІЛ – 1 β . Дослідження проводилися на імуноферментному аналізаторі PR 1200 фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) за допомогою інструкцій фірми-виробника. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження призводили на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica), що розраховані на аналіз імунологічної та біохімічної інформації [9,15].

Отримані результати та їхнє обговорення.

Аналіз одержаних даних показав, що у всіх хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, в періоді загострення захворювання виявлялися суттєві порушення з боку МЦР, ступінь вираженості і тривалість збереження яких залежали від загальної тривалості захворювання та частоти його загострень за останній рік. Порушення з боку МЦР виражалися переважно 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 АВА, зменшення АВК до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків навіть ретроградного кровотоку; появи складж-синдрому І-ІІ ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявності периваскулярного набряку різного ступеня вираженості. При цьому у більшості хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, до початку лікування відмічалася підвищення усіх проаналізованих КІ (табл. 1), що свідчило про генералізоване порушення з боку показників мікрогемодинаміки та стану МЦР.

Так, до лікування КІ₁ був підвищений у середньому в 3,5 рази стосовно норми (P<0,001), КІ₂ – в 2,66 рази (P<0,01), КІ₃ – в 16,5 рази (P<0,001) та КІ_{заг.} – в 3,6 рази (P<0,001). На рис. 2 представлені помірно виражені порушення мікрогемодинаміки у хворого з ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

Таблиця 1. Стан мікрогемодинаміки у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож до початку проведення лікування ($M \pm m$)

КІ	Норма	Основна група (n=42)	Група зіставлення (n=40)	P
КІ _{заг.}	3,5 ± 0,2	12,6±0,5***	12,5±0,35***	>0,05
КІ ₁	2,2 ± 0,14	7,7±0,25***	7,7±0,2***	>0,05
КІ ₂	1,2 ± 0,18	3,2±0,1**	3,3±0,12**	>0,05
КІ ₃	0,1±0,01	1,7±0,05***	1,5±0,1***	>0,05

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

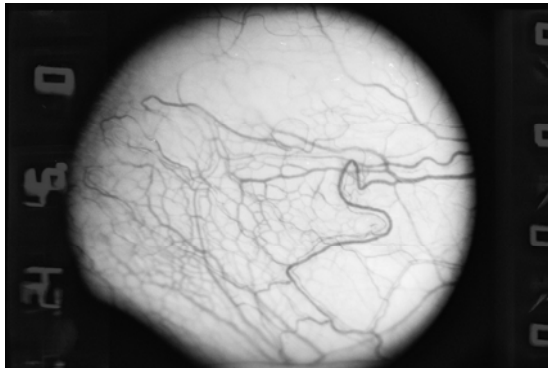


Рис. 2. Помірно виражені порушення мікрогемодинаміки у хворого з ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож

У цього хворого АВК складає 1:4, виявлена звивистість та нерівномірність колібра венул і капілярів, сітчаста структура судин, що свідчить про наявність функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів – АВА, кровотік гранулярно-зернистий, відмічається помірно виражений периваскулярний набряк II ступеню.

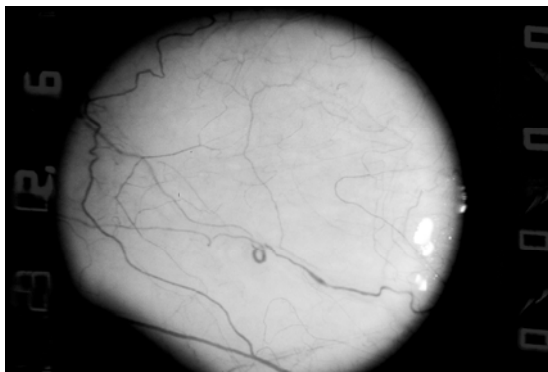


Рис. 3. Виражені порушення з боку мікрогемодинаміки у хворого на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

При вираженому загостренні у хворих ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож порушення мікрогемодинаміки були більш виражені. При проведенні ББК у таких хворих частіше виявлялися безсудинні зони, зменшення АВК до 1:5 - 1:6; сітчаста структура судин (наявність АВА), меандриформна звивистість венул. З внутрішньосудинних змін мало місце уповільнення, ретроградний кровотік і навіть повна зупинка потоку крові; внутрішньосудинна агрегація формених елементів крові (ВАЕК) II - III ступеня. У позасудинному відділі спостерігався виражений периваскулярний набряк. При морфометрії капі-

лярів встановлені блідість і каламутність фону, зниження видимості капілярних петель і зменшення їх числа (3-5 петель на 1 мм), поліморфність капілярів, уповільнення і зернистість кровотоку, у ряді випадків стаз крові (рис.3).

Дані щодо порушення з боку МЦР підтвержені нами і при проведенні морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопії): при цьому дослідженні 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.

Нами було проаналізовано вміст у крові низки ЦК з прозапальною активністю (ІЛ-1 β , ФНП α) та протизапальною дією (ІЛ-4). При цьому було встановлено, що до початку проведення лікування у хворих обох груп, які були під наглядом, відмічалось вірогідне підвищення концентрації прозапальних ЦК у крові. Так, в основній групі обстежених концентрація ІЛ-1 β була в цей період в 2,4 рази вище норми ($P<0,001$), ФНП α – в 2,39 рази вище норми ($P<0,001$). Навпаки концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 мала тенденцію до зниження (в середньому в 1,48 разів стосовно норми; $P<0,05$). Виходячи з цього, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК з прозапальною та протизапальною активністю, суттєво збільшувалися: ІЛ-1 β /ІЛ-4 – в 3,55 рази ($P<0,001$), ФНП α /ІЛ-4 – в 2,63 рази ($P<0,001$). Це свідчило про зниження превалювання у сироватці крові прозапальних ЦК над протизапальними (табл. 2).

Аналогічні результати отримані при обстеженні також пацієнтів із групи зіставлення. Концентрація ІЛ-1 β була вище норми у 2,39 рази в групі зіставлення ($P<0,001$). Вміст у сироватці крові ФНП α був збільшений стосовно норми в 1,74 рази у пацієнтів групи зіставлення ($P<0,001$). Навпаки, вміст у сироватці крові протизапального ЦК ІЛ-4 був знижений в групі зіставлення в 1,56 рази ($P<0,05$). Виходячи з цих змін вмісту ЦК у крові кратність збільшення індексу ІЛ-1 β /ІЛ-4 складала в цій групі 3,72 рази ($P<0,001$). Коефіцієнт ФНП α /ІЛ-4 був збільшений у 2,72 рази ($P<0,001$). Ці дані свідчать про суттєву перевагу прозапальних активностей у крові хворих в цей період обстеження.

Таблиця 2. Вміст ЦК у сироватці крові у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож до початку проведення лікування ($M \pm m$), мг/мл.

Вміст ЦК	Норма	Групи хворих, які підлягали проведенню лікування		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=40)	
IL-1 β	18,8 \pm 1,7	45,2 \pm 2,6***	45,1 \pm 2,4***	<0,05
ФНП α	39,6 \pm 2,2	70,3 \pm 2,9***	69,2 \pm 3,1***	<0,05
IL-4	47,2 \pm 1,6	31,8 \pm 1,6*	30,2 \pm 1,5*	<0,05
IL-1 β /IL-4	0,4 \pm 0,03	1,42 \pm 0,02***	1,49 \pm 0,03***	<0,05
ФНП α /IL-4	0,84 \pm 0,04	2,21 \pm 0,03***	2,29 \pm 0,03***	<0,05

При зіставленні рівня зростання прозапальних цитокінів та порушенням мікрогемодинаміки у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож встановлено наявність певних кореляційних взаємозв'язків. Індивідуальний аналіз показав, що ступінь підвищення ФНП- α корелював із судинними порушеннями у мікроциркуляторному руслі в обстежених хворих ($r=+0,694$). Крім того у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, були виявлені істотні порушення мікрогемодинаміки в периваскулярному відділі МЦР, що корелювало з ступенем зростання рівня IL-1 β ($r=+0,685$).

При проведенні ББК у динаміці встановлено, що після завершення лікування в основній групі

хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, які отримували ПО, мала місце тенденція до нормалізації показників МЦР, в тому числі зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стазу крові, ліквідації слаж-синдрому в артеріолах і капілярах і зниження вираженості периваскулярного набряку. У цих хворих розсмокталися мікрогеморагії, а саме при кількісній оцінці мікроциркуляції після завершення лікування $KI_{\text{заг}}$ склав 4,2 \pm 0,25 бали і був в 1,78 рази нижче ($P<0,01$), ніж у групі зіставлення, наближаючись до показників норми ($P>0,05$) (дивись таблицю 3).

Таблиця 3. Стан мікродинаміки у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож після завершення лікування ($M \pm m$)

KI	Норма	Основна група (n=42)	Група зіставлення (n=40)	P
$KI_{\text{заг}}$	3,5 \pm 0,2	4,2 \pm 0,25	7,5 \pm 0,5**	<0,01
KI_1	2,2 \pm 0,14	2,6 \pm 0,16	3,5 \pm 0,3**	<0,05
KI_2	1,2 \pm 0,18	1,4 \pm 0,11	3,2 \pm 0,12*	<0,05
KI_3	0,1 \pm 0,01	0,2 \pm 0,02	0,8 \pm 0,07**	<0,01

У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, відмічалось збереження більш виражених зсувів з боку показників МЦР, що віддзеркалює збереження підвищення у цих пацієнтів показників KI. Дійсно, показник KI_1 знизився стосовно вихідного рівня в 2,2 рази ($P<0,01$) та складав після завершення лікування 3,5 \pm 0,3, що було в 1,59 рази вище норми ($P<0,05$); KI_2 знизився в 1,03 рази стосовно вихідного рівня та становив після цього 3,2 \pm 0,12, що було в 1,6 рази вище норми ($P<0,05$); KI_3 знизився в 1,87 рази стосовно норми для даного показника та складав у середньому після завершення лікування 0,8 \pm 0,07, що було в 8 разів вище норми ($P<0,001$). Інтегральний показник $KI_{\text{заг}}$ знизився в ході лікування в середньому в 1,6 рази ($P<0,05$), та складав після завершення курсу лікування 7,5 \pm 0,5, що було в середньому в 2,14 рази вище відповідного показника норми ($P<0,05$) (табл. 3). Таким чином, отримані дані свідчать, що при проведенні загальноприйнятого лікування відмічається незначне покращення стану МЦР в обстежених пацієнтів, однак повної нормалізації показників мікрогемодинаміки все ж таки не відбувається.

Аналогічна тенденція виявлена і при морфометрії капілярів: у хворих основної групи зникали блідість і каламутність фону, підвищувалося число функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращувалась їх видимість, норма-

лізувалася форма капілярів і їх калібр, прискорювався кровоток.

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 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 кровоток.

Таким чином, на момент завершення лікування у пацієнтів основної групи відмічалась чітко виражена позитивна динаміка, а в низці випадків навіть практично повна нормалізація стану мікрогемодинаміки, що характеризується покращенням показників МЦР. У періоді диспансерного спостереження у пацієнтів основної групи мікроциркуляторні показники наближались до нормальних значень. У хворих групи зіставлення залишались суттєві зсуви морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки, що свідчило про незавершеність

патологічного процесу в організмі та наявність порушень мікрогемодинаміки.

При повторному вивченні ЦП крові хворих після завершення лікування було встановлено, що в цілому динаміка ЦК залежить від лікування, що отримували пацієнти (табл. 4).

Так, з таблиці 4 видно, що в основній групі хворих, яка отримувала гепадиф, відмічалася практично повна нормалізація як вмісту ЦК у крові, так і співвідношення між ними ($P > 0,05$). У групі зіставлення також мала місце позитивна динаміка з боку ЦК, але менше виражена. Тому в цій групі зберігалася помірно підвищення вмісту у крові ІЛ-1 β (в 1,32 рази вище норми;

$P < 0,05$), ФНП α (в 1,14 рази вище норми; $P < 0,05$), а концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 залишилась вірогідно меншою показника норми (в 1,15 рази; $P < 0,05$). Виходячи з цього індекси, які відображають співвідношення прозапальних та протизапальних ЦК, зберігалися помірно підвищеними – коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-4 – в 1,52 рази вище норми ($P < 0,05$), ФНП α /ІЛ-4 – в 1,32 рази вище норми ($P < 0,05$). Це свідчить про деяке превалювання прозапальних активностей у сироватці крові на тлі відносної недостатності протизапальних властивостей (див. табл. 4).

Таблиця 4. Концентрація ЦК у сироватці крові у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож після завершення лікування ($M \pm m$)

Вміст ЦК	Норма	Групи хворих, які підлягали проведенню лікування		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=40)	
ІЛ-1 β	18,8 \pm 1,7	19,2 \pm 2,2	24,9 \pm 2,1*	<0,01
ФНП α	39,6 \pm 2,2	40,1 \pm 2,5	45,2 \pm 2,2*	<0,01
ІЛ-4	47,2 \pm 1,6	45,2 \pm 1,8	40,7 \pm 2,2*	<0,01
ІЛ-1 β /ІЛ-4	0,4 \pm 0,03	0,42 \pm 0,03	0,61 \pm 0,04*	<0,01
ФНП α /ІЛ-4	0,84 \pm 0,04	0,89 \pm 0,03	1,11 \pm 0,04*	<0,01

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив гепатопротектору гепадифу на стан МЦР та ЦП у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож о процесу в печінці. Використання гепадифу у пацієнтів з даною коморбідною патологією сприяє відновленню морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки та нормалізації ЦП. Виходячи з цього, можна рекомендувати використання гепадифу в комплексі лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

Висновки:

1. У хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, виявлені чітко виражені морфологічні порушення з боку МЦР у вигляді спазму артерій, 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, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків і ретроградного кровотоку; сладж-синдрому І-ІІ ступеня у венулах і капілярах.

2. У обстежених хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож поряд з порушеннями з боку морфологічних показників мікроциркуляторного русла спостерігалось також закономірне зростання концентрації прозапальних цитокинів (ФНП α і ІЛ-1 β) у крові. Встановлений прямий кореляційний взаємозв'язок між значенням судинних (КІ₁) і периваскулярних (КІ₃) порушень мікрогемодинаміки та вмістом прозапальних цитокинів (ІЛ-1 β , ФНП α) у крові обстежених пацієнтів.

3. Включення гепатопротекторного препарату гепадиф до комплексу лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, сприяє лік-

відації морфологічних та функціональних порушень з боку МЦР і покращенню стану мікрогемодинаміки у хворих з даною коморбідною патологією, а також забезпечує позитивну динаміку цитокинового профілю крові цих пацієнтів.

4. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та перспективним у клінічному плані використання гепадифу у комплексі лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

5. В подальшому можна вважати доцільним вивчення взаємозв'язку стану МЦР у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, з ендотеліальною функцією, зокрема продукцією оксиду азоту.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бабак О.Я. Современные представления о лекарственно-индуцированном поражении печени / О.Я. Бабак // Здоров'я України. – 2007. - № 20 (1). – С.34-36.
2. Гепадиф: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 03.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 726.
3. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени / В.С. Ешану // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. - № 5. – С. 11 – 16.
4. Жданов А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А.В.Жданов, Г.Т.Сухих, М.П.Давыдова // Бюл. эксперим. биологич. и медицине. – 2003. – № 9. – С. 309 – 311.
5. Зелінська Н.Б. Лікування метаболічного синдрому у дітей із застосуванням препарату Гепа-

- диф / Н.Б. Зелінська, Т.М. Бегутова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2008. - № 1. - С. 71-77.
6. Ивашкин В.Т. Болезни печени и жёлчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Мед. вести, 2002. - 416 с.
7. Кашкин П.К. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / П.К. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - № 11. - С. 21 - 32.
8. Крылова Н.В. Микроциркуляторное русло человека / Н.В.Крылова, Т.М.Соболева: 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 / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морфон, 2002. - 160 с.
10. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита / К.П.Майер: Пер. с нем. - М.: Гэотар Медицина, 1999. - 423 с.
11. Москаленко В.Ф. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) / В.Ф.Москаленко, Н.В.Харченко, М.В.Голубчиков // Зб. наук. праць співр. КМАПО ім. П.А. Шупика. - 2000. - Вип. 9, Кн. 4. - С. 5 - 10.
12. Мчедлишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений / Г.И.Мчедлишвили Г.И. - Л.: Наука, 1989. - 295 с.
13. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д.Подымова. Руководство для врачей. - 3-е изд. - М.: Медицина, 1998. - 704 с.
14. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемодиализации / С.А.Селезнев, Т.И.Назаренко, В.С.Зайцев. - Л.: Медицина, 1985. - 208 с.
15. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И.Сергиенко, И.Б.Бондарева. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. - 160 с.
16. Філішпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О.Філішпов, І.Ю.Скирда, Л.М.Петречук // Гастроентерологія: Міжвід. збірник. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.
17. Хворостинка В.Н. Патогенетические механизмы хронических холециститов / В.Н.Хворостинка, Л.Р.Бобронникова, И.А.Ильченко // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 3 (18). - С. 32 - 34.
18. Шаповалова І.О. Оцінка ефективності гепатифу 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.
19. Шаповалова І.О. Вплив гепатифу на функціональні та морфологічні показники мікрогемодиализації у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / І.О. Шаповалова // Український морфологічний альманах. - 2010. - Том 8, № 2. - С.
20. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. - 1997. - № 5. - С. 7 - 14.
21. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshstein // Acta Medico. - 2006. - №5. - P. 70-73.
22. Moseley R. Liver and biliary tract / Moseley R. // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2003. - V. 19. - P. 181 - 184.
23. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. - 2004. - V. 28, №3. - P. 121 - 123
24. Ogden C. The epidemiology of obesity / C.Ogden, S.Yanovski, M.Carrol // Gastroenterol. - 2007. - Vol. 132. - P. 2087-2102.

Надійшла 27.04.2014 р.
Рецензент: проф. С.А. Кашенко