

7. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб. : ВМедА, 2005. – 292 с.

THE ANALYSIS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL
INDEXES IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY
DISEASE OF LIVER UNDER CONSERVATIVE THERAPY
INFLUENCE

J.I. Reshetilov, L.P. Kuznetsova, T.V. Bogoslav, O.JU.
Vasilchenko, N.M. Protsenko, O.G. Vajntrub, O.M. Kozyrjatsky
Zaporozhye medical academy of postgraduate education

Influence of chophytol on clinical-biochemical indexes at the patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with obesity was studied. It is set that application of chophytol in the combined therapy is instrumental in the improvement of clinical symptoms, biochemical indexes which characterize the functional state of liver and on the whole instrumental in achievement of remission of illness.

УДК 616.36-004-085.225.1-06:616-056.5

Антагоністи ангіотензинових рецепторів II у
комплексній терапії цирозу печінки в осіб з
надлишковою вагою

О.Є. Самогальська, Т.Б. Лазарчук, Н.М. Олійник
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені
І.Я. Горбачевського»

За даними вітчизняних вчених у період 1997-2006 років відбулося зростання поширеності й захворюваності на цироз печінки (ЦП), яке склало 39,0 і 92,9% відповідно. Поряд із цим смертність від ЦП у 2005-2006 рр. сягнула майже 15,0% [1]. Дослідження останніх років довели, що печінка є органом-мішенню

при метаболічному синдромі (МС) [2], оскільки захворювання печінки і біліарного тракту виявляють у 64,0% пацієнтів із МС. Тому МС може відігравати значну роль у прогресуванні хронічної печінкової патології, формуванні та прогресуванні ЦП. Аналіз фізіологічних особливостей органів та систем, а також їх значення в метаболізмі вуглеводів, ліпідів та гормонів дає змогу зробити висновок про надзвичайно важливу роль печінки в розвитку МС. Початковою точкою МС є перевантаження раціону вуглеводами та жирами. Печінка – перший орган, який лежить на шляху переповненого глюкозою нутрієтивного потоку [3, 4, 5]. Значне поширення МС в населення, висока частота стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту, темпи росту, які відповідають швидкості збільшення кількості хворих на ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемії, вказують на те, що вивчення питання впливу МС на перебіг печінкової патології, процеси фіброгенезу та прогресування цирозу є актуальним і своєчасним. За сучасними поглядами, терапія ЦП повинна включати заходи, спрямовані на зменшення інтенсивності процесів фіброгенезу. Тому актуальним є вивчення впливу лозартану, враховуючи повідомлення про антифібротичний ефект лозартану у хворих на стеатогепатит [6].

Метою роботи було встановити вплив комплексної терапії із лозартаном на перебіг субкомпенсованого ЦП у пацієнтів із надлишковою вагою і артеріальною гіпертензією.

Відповідно до мети окреслені задачі – вивчити динаміку інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту (АОЗ), ендогенної інтоксикації (ЕІ), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) і оксипроліну під впливом комплексної терапії в означеній категорії хворих.

Матеріал і методи. Основним критерієм відбору у дослідження був субкомпенсований ЦП мінімальної (88,7%) і помірної активності в осіб, які мали надлишкову вагу ($IMT > 24,9 \text{ kg/m}^2$), артеріальну гіпертензію без ознак систолічної дисфункції лівого шлуночка, при цьому не зловживали алкоголем (за опитувальником CAGE) та мали негативні результати вірусологічного обстеження. Таким чином, відібрали 60 осіб, середній вік яких становив ($52,7 \pm 11,9$) роки, а співвідношення чоловіки/жінки – 1/2,7, що визначало жіночу стать як фактор ризику і співвідносилося з результатами інших досліджень [2].

Захворювання верифікували відповідно до діючих наказів МОЗ України. Спеціальні дослідження включали визначення у сироватці крові малонового альдегіду (МА) (L.Placer, 1986), супероксиддисмутази (СОД) (Е.Дубініна і співавт., 1983), еритроцитарного індексу ендогенної інтоксикації (ЕІЕІ) (А.Тогайбаєвою, 1988), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (С.Хашкова і співавт., 1986), оксипроліну. Цитокіни ФНП- α і ІЛ-4 визначали методом імуноферментного аналізу (аналізатор “StatFax 303 Plus”) із використанням тест-систем для кількісного визначення ФНП- α ТОВ “Укрмедсервіс” і ІЛ-4 ТОВ “УкрмедДон” (Донецьк).

Результати дослідження та їх обговорення. До початку лікування у клінічній картині ЦП домінували астеничний синдром (80,0%), синдром кишкової диспепсії, переважно у вигляді метеоризму (65,0%), жовтяниця (35,0%), артеріальна гіпертензія 1 ступеня спостерігалася у 88,7% пацієнтів, 2 ступеня – у 11,7%; цитолітичний синдром констатовано у всіх пацієнтів, гіпербілірубінемія – у 86,7%, холестатичний синдром – у 81,7%. Результати спеціальних досліджень свідчили про активацію ПОЛ у 83,3%, зменшення СОД – у 78,3%. Збільшення ЕІ та ФНП- α зафіксовано у всіх досліджуваних.

Корелятивний аналіз виявив: прямий зв’язок між ФНП- α і АЛаТ ($r=0,438$; $p<0,05$), ФНП- α та МА ($r=0,556$; $p<0,05$), ФНП- α та ЦІК ($r=0,569$; $p<0,05$), ФНП- α та СМП₁ і СМП₂ (відповідно $r=0,462$; $p<0,05$; $r=0,468$; $p<0,05$); зворотний – між МА та ІЛ-4 ($r=-0,438$; $p<0,05$). Отже, в осіб із надлишковою вагою хворих на активний субкомпенсований ЦП активація ПОЛ і ендогенна інтоксикація співвідносяться із підвищенням рівня прозапального цитокіну ФНП- α .

Залежно від терапії хворих розподілили на дві репрезентативні за віком та статтю групи. В основну групу (І) включено 37 осіб, у групу порівняння (ІІ) – 23, контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ІЗО), співставних із хворими за віком і статтю. Усі пацієнти отримували базисну терапію: діету № 5 за Певзнером з обмеженням солі до 5 гр/добу, гепатопротектори (силімарин) у терапевтичних дозах, лактулозу в індивідуально визначених дозах, за показами – антагоністи альдостерону. Пацієнтам І групи додатково призначали лозартан – 50 мг на добу.

Першу оцінку результатів лікування здійснювали через місяць від початку лікування, повторно – через півроку.

Порівняльний аналіз динаміки основних клінічних проявів ЦП через місяць суттєвої різниці не виявив. Усі хворі відмічали зменшення втомлюваності і підвищення працездатності. Проте, контроль артеріального тиску був суттєво кращим в основній групі, а у 4-х пацієнтів (10,8%) відмічено клінічно значима гіпотензія, що стало підставою для зменшення дози лозартану до 25 мг/добу із подальшою відміною препарату, а в одному випадку препарат довелося відмінити через непереносимість останнього. Редукція астеничного синдрому асоціювалася із позитивною динамікою цитолітичного синдрому, яка була більш інтенсивною в I групі і проявлялася достовірним зменшенням концентрації АЛАТ порівняно із аналогічним показником у II групі ($p < 0,05$).

Результати вивчення основних показників ПОЛ-АОЗ наведені в таблиці 1.

Таблиця 1 – Динаміка показників ПОЛ-АОЗ та ІЕІЕ у процесі лікування.

Показник	ПЗО	Група	До лікування	Після лікування
МА, мкмоль/л	2,81±0,10	I	6,19±0,25*	5,04±0,38*/**
		II	6,88±0,25*	5,21±0,41*/**
СОД, ум.од.	60,44±3,43	I	38,25±1,62*	46,92±1,31*/**
		II	35,83±1,95*	42,71±1,05*/**
ІЕІЕ, %	27,3±1,2	I	67,09±3,44*	38,04±2,81*/**/#
		II	62,67±3,22*	40,52±2,73*/**

Примітки:

- * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
- ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);
- # – різниця вірогідна порівняно з показником у групі порівняння (II) ($p < 0,05$).

За результатами наведеними у табл. 1 вже через місяць терапії концентрація МА в крові суттєво зменшилася порівняно із показником до лікування ($p < 0,05$), проте не досягла нормальних

значень ($p < 0,05$). Співставлення показників МА після лікування у I і II групах виявило тенденцію до більш суттєвого зменшення МА у I групі ($p > 0,05$). Зазнали позитивних змін і показники АОЗ. В обох групах зафіксовано збільшення вмісту СОД ($p < 0,05$) з несуттєвою міжгруповою різницею на користь I групи ($p > 0,05$), що зумовило зменшення МА/СОД з $(0,200 \pm 0,001)$ до $(0,120 \pm 0,001)$, ($p > 0,05$). Звертає на себе увагу і зменшення ІЕІЕ, що відбулося в обох групах, проте суттєво краща динаміка прослідковується в основній ($p < 0,05$), що дозволяє припустити більш ефективний вплив терапевтичного комплексу у I групі на детоксикаційну функцію печінки. Динаміка показників гуморального імунітету та цитокінів через місяць лікування представлена в таблиці 2.

Таблиця 2 – Динаміка показників гуморального імунітету та цитокінів у процесі лікування.

Показник	ПЗО	Група	До лікування	Після лікування
ЦК, ум.од.	60,90 \pm 1,54	I	464,66 \pm 19,31*	311,27 \pm 16,4*/**
		II	446,27 \pm 17,72*	327,62 \pm 14,8*/**
ФНП- α , пг/мл	1,5 \pm 0,09	I	42,61 \pm 5,28*	12,75 \pm 3,91*/**/#
		II	36,24 \pm 3,75*	21,34 \pm 4,06*/**
ІЛ-4, пг/мл	17,10 \pm 1,12	I	2,99 \pm 0,19*	6,18 \pm 0,23*/**
		II	2,44 \pm 0,18*	5,56 \pm 0,38*/**

Примітки:

1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);
3. # – різниця вірогідна порівняно з показником у групі порівняння (II) ($p < 0,05$).

Через місяць терапії, маючи тенденцію до зменшення, рівень ЦК залишався на патологічно високому рівні порівняно із контролем як в основній групі, так і в групі порівняння ($p < 0,05$). Не виявлено також суттєвої різниці показників і при міжгруповому порівнянні ($p > 0,05$). Більш суттєвих змін зазнав ФНП- α , який вже через місяць лікування в основній групі зменшився більше, ніж втрічі ($p < 0,05$). В обох групах відмічено збільшення протизапального ІЛ-4 ($p < 0,05$) без суттєвої міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Таким чином, лікування з лозартаном може бути перспективним для стабілізації циротичного процесу в печінці.

Певною мірою активність фіброзоутворення у печінці відображає рівень білковозв'язаного оксипроліну – сироваткового маркеру обміну сполучної тканини. В обстежених хворих виявлено підвищення концентрації оксипроліну в 3,1 рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Вірогідної різниці у хворих різної статі й різних вікових груп не спостерігалось ($p > 0,05$). Встановлені методом кореляційного аналізу прямий зв'язок між оксипроліном і АЛаТ ($r = 0,708$; $p < 0,001$); оксипроліном та МА ($r = 0,892$; $p < 0,001$) підтверджують участь запалення в прогресуванні цирозу, що співставляється з результатами інших досліджень [7]. Взаємозв'язок прогресування цирозу і погіршення детоксикаційної функції гепатоцитів підтверджений кореляцією між оксипроліном та ІЕІЕ ($r = 0,592$; $p < 0,05$). Поряд із цим, зафіксовано зворотний зв'язок з активністю СОД ($r = 0,482$; $p < 0,05$). У процесі лікування вже через 1 місяць в основній групі зафіксовано зменшення білокзв'язаного оксипроліну у середньому в 1,64 рази ($p < 0,05$), що суттєво краще, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

Через місяць для подальшого спостереження хворих основної групи (I, $n = 32$) розподілили ще на 2-і групи: Ia ($n = 20$) – особи, які продовжили прийом терапії з лозартаном у половинній дозі (25 мг/добу) впродовж півроку і група Ib ($n = 12$) – особи, які продовжили терапію без лозартану. Порівняльний аналіз, проведений через півроку виявив достовірно нижчий рівень ФНП- α , ІЕІЕ та оксипроліну у пацієнтів Ia групи порівняно із аналогічними показниками в групі порівняння (Ib) ($p < 0,05$), що дозволяє припустити позитивний вплив лозартану на процеси фіброгенезу і вимагає більш широких досліджень.

Таким чином, комплексна терапія з використанням лозартану спричиняє вірогідно позитивну динаміку клінічних показників, а саме на прояви астеничного, диспепсичного синдромів, нормалізує АТ, сприяє зменшенню жовтяниці та гепатомегалії, проявів цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, зниженню рівня МА і підвищенню – СОД, покращуючи їх співвідношення, зменшує ендотоксикоз, сприяє зниженню рівня прозапального ФНП- α і підвищенню протизапального – ІІ-4, зниженню рівня оксипроліну, що може свідчити про стабілізацію фібротичних змін у печінковій тканині. Тому лозартан можна рекомендувати для включення в комплексну терапію ЦП.

1. *Філіптов Ю.О.* Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997-2006 рр.) / *Ю.О. Філіптов, І.Ю. Скурда* // Гастроентерологія : міжвід. збірник. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2008. – Вип. 40. – С. 3–10.
2. *Фадеевко Г.Д.* Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной болезни печени / *Г.Д. Фадеевко, К.А. Просоленко, Е.В. Колесникова* // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 4–10.
3. *Cua I.H.* Non-alcoholic fatty liver disease / *I.H. Cua, J. George* // Hosp. Med. – 2005. – Vol. 66, № 2. – P. 106–111.
4. *Adams L.A.* Nonalcoholic fatty liver disease / *L.A. Adams, P. Angulo, K.D. Lindor* // Can. Med. Assoc. J. – 2005. – Vol. 172, №7. – P. 899–905.
5. *Звенигородская Л.А.* Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем / *Л.А. Звенигородская* // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 1 – С. 5–7.
6. *Yokohama S.* Therapeutic efficacy of an anhiotensin II receptor antahonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis / *S. Yokohama* // Hepatology. – 2004; 40: 1222–1225.
7. *Сторожаков Г.И.* Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / *Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивкова* // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 2. – С. 3–10.

ANTAGONISTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTORS IN
THE TREATMENT OF CIRRHOSIS OF THE LIVER IN PATIENTS
WITH OBESITY

O. Samogalska, T. Lasarchuk, O. Babjak
SHEI „Ternopil state medical university
named by I. Horbachevsky”

The results of combined therapy with losartan subcompensated cirrhosis minimal activity in patients with obesity and hypertension at 1 month (n = 32, losartan 50 mg / day) and after six months (n=20, losartan 25 mg / day) were analyzed. A strong effect of complex therapy

with losartan in the tumor necrosis factor- α ($p < 0.05$), hydroxyproline ($p < 0.05$) established, the parameters of endogenous intoxication in a month of treatment and stabilization effect with a tendency to improve in six months.

УДК 615 – 03: 616.361:618.2

Применение урсодезоксихолевой кислоты при внутрипеченочном холестазах беременных

Ю.М. Степанов, В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, Л.Я. Мельниченко
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (Днепропетровск)

Внутрипеченочных холестаз беременных (ВХБ) – состояние, характерным симптомом которого является зуд, возникающий в позднем втором или третьем триместре, иногда сопровождающийся повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови и изменением активности печеночных ферментов. Редко манифестация ВХБ происходит раньше – на 6-8 неделе. После родов зуд исчезает, а уровень печеночных ферментов и общих желчных кислот нормализуется в течение 2 – 3 недель. Атипичные симптомы – желтуха, поносы, тошнота, анорексия, гепатомегалия. Течение ВХБ относительно благоприятное, хотя некоторые исследователи связывают с ним возрастание уровня перинатальной патологии и спонтанных преждевременных родов. Имеются данные о зависимости патологии от сезона года (чаще зимой) и наличия многоплодной беременности [1].

Можно предположить, что легкие формы заболевания с незначительным зудом и минимальным увеличением печеночных ферментов часто остаются не диагностированными [2]. Сведения о распространенности ВХБ в нашей стране отсутствуют.

Холестаз – нарушение образования и оттока желчи, которое приводит к аккумуляции желчных солей в гепатоцитах и крови. Факторами развития холестаза (исключая холестаз, развившийся