

tion - Orientation Memory Concentration Test. The reduction speed of the neurological deficit was higher in patients receiving cortexin, as showed by: a decrease in spasticity of the side of hemiparesis, increasing the number and speed of words reproduction (memorization test of 10 words and speech rate) and positive dynamics on a MMSE scale, especially in the memory (before treatment $2,93 \pm 0,45$ points after treatment with $4,28 \pm 0,49$ points) and attention (from $3,69 \pm 0,58$ to $5,34 \pm 0,67$

points). In the control group, statistical dynamics on the MMSE scale was observed ($p > 0,05$). The usage of cortexin has a positive effect on cognitive function and cerebral neural processes.

Key words: *ischemic hemispheric stroke, cortexin, cognitive function, neurologic deficit.*

Надійшла 26.06.2013 року.

УДК:616-08+615.24+616.36-002.3

Міщук В.Г., Венгрович О.З., Гаврилюк Н.С.

Ефективність поєднаної терапії фосфоглівом та S-адеметіоніном у хворих на хронічні гепатити змішаної етіології з високим рівнем цитолітичного синдрому

Кафедра загальної практики, сімейної медицини, фіз.реабілітації та спортивної медицини (зав. каф. - проф. В.Г.Міщук)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Зростання частоти хронічних гепатитів (ХГ) змішаної етіології та недостатньо з'ясована ефективність поєднаного використання різних груп гепатопротекторів, висока вартість противірусної терапії, не завжди виражений та тривалий її ефект, розвиток важких побічних ускладнень зумовлюють пошук інших середників для їх лікування. Метою роботи було вивчення ефективності поєднаного застосування фосфогліву і S-адеметіоніну у хворих на хронічні гепатити змішаної етіології. В дослідження включено 36 хворих на ХГ змішаної етіології з високим ступенем вираженості цитолітичного синдрому, поділених на дві групи, одна з яких (16 хворих) приймала на фоні базисної терапії фосфоглів у поєднанні з S-адеметіоніном, а друга лише S-адеметіонін. Поєднання фосфогліву і S-адеметіоніну сприяло більш ранньому зникненню проявів диспепсичного синдрому, зменшенню розмірів печінки, рівня туморнекротизуючого фактору-альфа (TNF α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), при наявності лише тенденції до зниження рівня цитокінів у хворих, які на фоні базисної терапії приймали лише S-адеметіонін. Включення в комплексну терапію фосфогліву призвело до падіння у 3,4 рази активності трансаміназ, в той час як у групі порівняння лише у 1,5-1,6 рази. Відзначено більш виражений вплив комбінації фосфогліву і адеметіоніну на рівень білірубину, холінестерази, показник тимолової проби. Забезпечуючи мембраностабілізуючий та імуномодельюючий ефекти, підсилюючи вплив один одного, фосфоглів і адеметіонін можуть бути рекомендовані для лікування хворих на мікст-гепатити.

Ключові слова: *мікст-гепатити, фосфоглів, S-адеметіонін.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Актуальність пошуку нових нешкідливих гепатозахисних препаратів, їх комбінацій та подальше експериментальне і клінічне вивчення особливостей терапевтичної ефективності зумовлене тим, що незважаючи на різні патогенетичні механізми пошкодження печінки, усі вони характеризуються дистрофією і некрозом гепатоцитів, а також супроводжуються запальною реакцією, розвитком фіброзу. Подібний сценарій розгортання патологічного процесу з різними ініціюючими факторами на старті може мати місце при вірусних, токсичному ураженні печінки, аутоімунному гепатиті, метаболічному синдромі та інших варіантах гострого та хронічного її пошкодження [1]. Незважаючи на фундаментальні відкриття останніх років в гепатології, багато аспектів лікування і профілактики захворювань печінки залишаються невивченими [2]. На сьогоднішній момент етіотропна терапія, що має і патогенетичний вплив, розроблена лише для вірусних гепатитів (під впливом інтерферонів і/або нуклеозидних аналогів доказано зменшення запалення, цитолізу, фіброзу), а для більшості інших випадків ураження печінки ефективність використання різних груп медикаментозних засобів, що претендують на роль рятівників гепатоцитів, остаточно не з'ясована [3, 4]. В той же час висока вартість противірусної терапії хворих на хронічні вірусні гепатити

дуже рідко дає можливість її використання, а впровадження потрійних схем з інгібіторами вірусної протеази (полімерази), окрім подорожчання вартості лікування, супроводжується додатковими побічними ефектами [5].

Ще однією причиною пошуку нових гепатопротекторів є недостатньо високий та тривалий ефект застосування інтерферонів, який, за даними Van Zanneveld et al. [6], отриманий лише у 33% хворих на хронічний гепатит В, а у 13% з них після завершення лікування відзначалась повторна реактивація. Проблемою гепатології також є неуточнена поширеність захворювань печінки невірусної етіології, особливо викликаних прийомом токсичних доз неякісного етанолу, гепатитів, зв'язаних з негативним впливом медикаментозних препаратів, ураженні печінки при метаболічному синдромі, інших захворюваннях внутрішніх органів [7, 8]. Оскільки різноманітні етіологічні фактори викликають безпосереднє пошкодження мембран гепатоцитів, що на 60% складаються з фосфоліпідів, то основу базисної терапії хронічних захворювань печінки повинні складати есенціальні фосфоліпіди, антиоксиданти, мікроелементи, а головними вимогами до гепатопротекторів є зменшення під їх впливом клініко-біохімічної активності та інтенсивності некрозо-залежних змін та ослаблення процесів фіброгенезу [9, 10, 11]. Гліциризинова кислота здатна підвищувати біодоступність фосфоліпідів. Препарати на основі гліциризинової кислоти за останні роки набувають широкого застосування для лікування гепатитів різної етіології [12, 13, 14, 15]. Вважають, що терапевтична ефективність застосування гліциризинової кислоти зумовлена противірусними і імуномодулюючими властивостями, здатністю індукції інтерферону. Певний вклад в ефективність ГК вносять її антиоксидантні властивості, здатність підвищувати детоксикаційну активність печінки [16, 17]. У хворих на хронічний гепатит С включення до комплексної терапії фосфогліву (комплексного препарату, що містить гліциризинову кислоту і есенціальні фосфоліпіди), поряд зі зниженням активності сироваткових трансаміназ, сприяло достовірному зменшенню індексу гістологічної активності у пацієнтів з другим та третім генотипами хронічного вірусного гепатиту С [18]. Крім того, за даними О.Н. Белоконевой и соавт. [19], під впливом фосфогліву при гострому медикаментозному ураженні печінки експериментальних тварин наступала нормалізація рівня тригліцеридів в мембранах еритроцитів, гліцеральгед-3-фосфатдегідрогенази, глутатіон-S-трансферази в крові, тобто, відновлювалась активність ферментів антиоксидантної системи. До багатогранних терапевтичних ефектів гліциризинової кислоти відносять і протизапальну дію, яка реалізується шляхом прямого зв'язування молекул компонентами клітинної мембрани гепатоцитів, зокрема, з ліпокортином-1, фосфоліпа-

зою-A2, що є ініціюючим ферментом у системі метаболізму арахідонової кислоти та бере участь в продукції медіаторів запалення, пригніченні рівня прозапальних цитокінів [20, 21]. Застосування фосфогліву у комбінації з противірусними препаратами продовжується інтенсивно вивчатися різними дослідниками [22, 23, 24]. Для змін перебігу захворювань печінки і безпосереднього впливу на «мішені» патогенезу доцільним є застосування таргетної терапії [25]. Серед препаратів, здатних стимулювати метаболічні процеси в гепатоцитах, які мають потужний антиоксидантний ефект, виділяється S-аденозил-метіонін (S-адеметіонін, гептрал). Разом з тим досліджень, присвячених вивченню ефективності поєднаного застосування фосфогліву і S-аденозил-метіоніну для лікування хронічних гепатитів змішаної етіології (мікст-гепатитів) в доступній літературі не виявлено.

Мета дослідження – вивчити ефективність поєднаного застосування комбінації есенціальних фосфоліпідів з гліциризиною кислотою (фосфоглів) і S-аденозил-метіоніну (S-адеметіонін) у хворих на хронічні гепатити змішаної етіології з високим ступенем цитолітичного синдрому.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження включені 36 хворих на хронічний гепатит, підтверджений анамнестичними, серологічними, лабораторними та інструментальними методами дослідження, що знаходились на стаціонарному лікуванні у клініці медуніверситету та гастроентерологічному відділенні міської клінічної лікарні № 1 м. Івано-Франківська. Усі хворі були поділені на дві групи, залежно від способу лікування. Одну групу склали 20 хворих на ХГ з високим ступенем вираженості цитолітичного синдрому, які отримували 40% розчин глутаргін у один раз на добу по 5 мл на 5% розчині глюкози доведено, тіагріазолін по 4 мл доведено та S-адеметіонін по 800 мг на добу доведено краплинно протягом тижня, а потім по 400 мг всередину ще два тижні (група порівняння). Хворим іншої групи (16 чол.), окрім перерахованих вище препаратів, застосовували фосфоглів (реєстраційне посвідчення UA/10259/01/01) по 5 г (2 флакони) доведено перші 5 днів, а потім по дві капсули 3 рази на день протягом двох тижнів (основна група). На момент дослідження не зареєстровано достовірних відмінностей щодо віку (середній вік хворих першої групи – 44,0±2,5, а другої – 46,3±2,8 роки), статі. Серед етіологічних чинників розвитку гепатиту у обстежених хворих встановлено поєднання вірусної (серологічно підтверджений раніше гепатит В) та зловживання алкоголем – 8 хворих, вірусної (серологічно підтверджений раніше гепатит С, генотип 1в) у поєднанні з токсичними впливами – 10 хворих та 18 хворих, у яких ураження печінки мали поліетіологічний невірусний характер. Хворі на мікст-гепатит за участю вірусної інфекції мали неактивну (інтеграційну) фазу (12 чол.), а у шести із встановленою HCV-інфекцією ступінь віремії дорівнював $5,326 \pm 0,602 \times 10^6$ копій РНК в 1 мл. З метою оцінки функціонального стану печінки усім хворим до і після завершення лікування визначали рівень аланін- та аспаратамінотрансферази (АлАТ та АсАТ відповідно), основної фосфатази та холінестерази за допомогою наборів фірми «Lachema» (Чехія). Рівень загального білірубину визначали за методом Єндрашека. Для оцінки впливу фосфогліву та його комбінації з S-адеметіоніном на вираженість імунного запалення також досліджували в крові, до і після лікування, рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-6, TNF α) за допомогою діагностичних тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Отримані результати оброблені статистично за стандартною програмою з вираженням достовірності відмінностей за критерієм Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Включення до комплексної терапії хворих на ХГ есенціальних фосфоліпідів у поєднанні з гліциризиною кислотою (фосфоглів) на фоні прийому S-адеметіоніну сприяло зменшенню проявів диспепсичного синдрому на 4-6 днів раніше, ніж у групі порівняння, яка отримувала лише S-адеметіонін. Особливо така динаміка відзначена у хворих, де серед причин розвитку ХГ було поєднання вірусної інфекції та алкоголю, що узгоджується з результатами інших дослідників [26]. Зменшення розмірів печінки відзначено в кінці лікування у 75,0% хворих основної та 70,0%

групи порівняння. Як відомо, характер імунної відповіді на вірусну інфекцію залежить від домінуючої участі Т-лімфоцитів-хелперів 1-го і 2-го типів, що відрізняються продукованими ними цитокінами. Дослідження прозапальних цитокінів у сироватці крові до і після лікування засвідчило зниження рівня TNF α з 102,0±13,1 до 43,6±5,8 пг/мл (P<0,05) у хворих на ХГ, які отримували в комплексній терапії фосфоглів, при наявності лише тенденції до зниження вмісту в крові даного цитокіну (з 106,8±12,6 до 86,5±8,2 пг/мл, P>0,05) у пацієнтів на ХГ групи порівняння. Враховуючи результати досліджень К.С.Калиаскаровой і соавт. [27] про достовірну кореляцію між зростанням показника TNF α і ступенем фіброзу, зниження його рівня у хворих основної групи, вірогідно, може свідчити про деяку антифіброзну дію фосфогліву. Концентрація ІЛ-6 також достовірно знизилась з 40,1±4,5 до 21,0±2,4 пг/мл (P<0,05) після завершення курсового лікування у хворих основної групи, що отримували в комплексній терапії фосфоглів та S-адеметіонін. Зниження рівня ІЛ-6, основним внеском якого в розвиток патологічного процесу є участь в синтезі гострофазних білків гепатоцитами, свідчить про низьку активність запального процесу, що підтверджено і результатами морфологічних досліджень [28]. У хворих на ХГ, яким призначалась терапія із включенням лише S-адеметіоніну рівень ІЛ-6 майже не змінився (28,9±3,9 до та 23,6±2,9 – після, P>0,05).

Курсове застосування фосфогліву і S-адеметіоніну призвело до зниження активності сироваткових трансаминаз у 3,4 рази (АлАТ – з 219,5±32,6 до 65,0±10,4 Од/л, P<0,01, а АсАТ – з 196,7±36,7 до 58,1±14,5 Од/л, P<0,01). Імуномодуючі та гепатопротекторні ефекти різних лікарських форм фосфогліву в умовах токсичного ураження печінки в експерименті отримані й іншими дослідниками [29]. Позитивний вплив фосфогліву на функціональний стан печінки при неалкогольному стеатогепатиті, що проявлявся зниженням активності γ -глутамілтранспептидази та прогресування хвороби встановили також І.В.Маев і соавт. [10]. Дещо менш вираженим, хоча і достовірним, було зниження рівня трансаминаз у хворих на ХГ, що отримували на фоні базисної терапії лише S-адеметіонін. При цьому активність АлАТ знизилась у 1,6 разів (з 238,9±28,9 до 148,2±20,8 Од/л, P<0,05), а АсАТ – у 1,5 разів (з 182,7±18,7 до 122,7±9,20 Од/л, P<0,05). У обстежених обох груп після проведеного лікування знизився рівень загального білірубину з 72,7±8,0 до 35,8±4,1 мкмоль/л та з 79,7±5,6 до 42,7±3,8 мкмоль/л, відповідно. Рівень холінестерази у хворих основної групи підвищився у 1,48 рази, а групи порівняння – у 1,2 рази (відповідно, з 4096,6±217,4 до 6058,8±279,6 і з 4084,5±227,1 до 4975,0±287,5 Од, P1,2<0,05). Аналогічна динаміка відзначена і при оцінці тимолової проби у обох групах (відповідно, зниження з 11,3±0,5 до 5,8±0,3 і з 11,7±0,5 до 9,9±0,5, P1,2<0,05). Рівень основної фосфатази більш виражено зменшився у хворих, що отримували на фоні базисної терапії лише S-адеметіонін (з 555,1±25,8 до 393,2± 25,1 Од/л, P<0,01). У групі хворих, яким до S-адеметіоніну долучали фосфоглів показник основної фосфатази знизився дещо менше (з 500,3±21,5 до 426,9±18,6, P<0,05). Даний факт можна пояснити здатністю S-адеметіоніну зменшувати проникливість базолатеральної і каналікулярної мембран гепатоцитів, а також інгібуванням Na⁺/K⁺-АТФ-ази й інших мембранних переносників при токсичних, медикаментозних, вірусних, бактеріальних впливах на печінку [30].

Таким чином, поєднане застосування фосфогліву та S-адеметіоніну підсилює ефекти один одного, забезпечує мембраностабілізуючий, імуномодуючий ефекти і може бути рекомендоване для лікування хворих на мікст-гепатити з високим ступенем цитолітичного синдрому.

Перспективи подальших досліджень: вивчити ефективність поєднаного застосування фосфогліву з іншими

гепатопротекторами при цирозах печінки в інших розділах медицини.

Література

1. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И.Г. Никитин // Фарматека. – 2007. – 13 (147). – С.14–18.
2. Арипджанова Ш.С. Влияние некоторых гепатопротекторов и их комбинаций на содержание цитохрома Р-450 в ткани печени при хроническом токсическом гепатите / Ш.С. Арипджанова, А.В. Якубов // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – №12. – С.46–47.
3. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic viral hepatitis: a systematic review / J. Coon [et al.] // J Hepatol. – 2004. – V.40. – P. 491–500
4. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М.Ткач // Здоров'я України. Режим доступу: www.health-ua.com.
5. Стандартный интерферон- α в лечении больных хроническим гепатитом С / В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская, А.В.Лапшин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т.18, №1. – С.14.
6. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B / M. van Zonneveld, P. Honkoop, B. E. Hansen [et al.] // Hepatology. –2004. – № 39. – P. 804–810.
7. Ильченко Л.Ю. Применение эссенциальных фосфолипидов при лечении хронических гепатитов разной этиологии / Л.Ю. Ильченко // Consilium medicum. – 2008. – №2. Режим доступу www.consilium medicum. com/ article/ 15819.
8. Верткин А.Л. Значение комплекса растительных фосфолипидов и глицерата в терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола. Методические рекомендации / А.Л.Верткин, Д.А.Шамарина, А.С.Скотников // Врач скорой помощи. – 2009. – №4. – С.10–27.
9. Винницкая Е.В. Гепатопротекторы: рациональное применение при алкогольной болезни печени / Е.В.Винницкая // Фарматека. –2008. –№12. –С.41-45.
10. Маев И.В. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом / И.В.Маев, Е.С.Вьючнова, С.М.Бабина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. –2010. –№3. –С.3-11.
11. Мишушкин О.Н. Применение гепатопротекторов в клинической практике / О.Н.Мишушкин, Л.В.Масловский, А.А.Букшук // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. –2012. –№10 (2). –С.67-72.
12. Therapeutik effects of stronger neo-minophagen C (SNMC) at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis / S. Lino, T. Tange, T. Matsushima [et al.] // Hepatoc. Res. –2001. –19. –P. 31-40.
13. Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C / T. G. van Rossum, A.G. Vulto, W.C. Chop [et al.] // Am. J. Gastroenterol. –2001. –96. – P. 2432-2437.
14. Молоковский Д.С. Хронический гепатит С: принципы и перспективы фитотерапии / Д.С.Молоковский, Д.В.Эсаулenco, О.О.Павлова // Инфекционные болезни. –2006. –т.7. –№10. Режим доступу: www. Medline. Ru. Html.
15. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / О.М. Ипатова // Изд-во ГУНИИ БМХ РАМН. Москва, –2005. –318с.
16. Several culinary and medicinal herbs are important sources of dietary antioxidants / S. Gragland, H. Senoo, K. Wake [et al.] // J.Natur. –2003. –133. –P 1286-1290.
17. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина / Г.И.Сторожаков, И.Е.Байкова, И.Г.Никитин [и др.] // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. –2003. –№1. –С.35-39.
18. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С / В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская, П.О.Богомолов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – т.22, №6. – С.27-38.
19. Нарушение белково-липидного спектра мембраны эритроцитов при экспериментальной острой лекарственной гепатопатии, коррекция различными формами препарата «Фосфоглив» / О.Н.Белоконова, А.И.Конопля, М.В.Покровский [и др.] // Фундаментальные исследования. –2011. –№11 (часть3). –С.481-484.
20. Differential regulation of activator protein 1 activity by glycyrrhizin / C.Y. Hsiang, I.L. Lai, D.C. Chao [et al.] // Life Sci. –2002. – 70. –P. 1643-1656.
21. Glycyrrizin and related compounds down-regulate production

of inflammatori chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line / S. Natsui, H. Matsumoto, Y. Sonoda [et al.] // Int. Immunopharmacol. –2004. –4. –P. 1633-1644.

22. Учайкин В.Ф. Применение нового отечественного гепатопротектора с противовирусной активностью – фосфоглива в России / В.Ф. Учайкин, А.И. Арчаков, О.Б. Ковалев [и др.] // Детские инфекции. –2009. –№3. –С.36-40.

23. Ситников И.Г. Оптимизация терапии хронического гепатита С, протекающего с жировым поражением печени / И.Г. Ситников, М.С. Боханов, А.В. Рыжжина // Инфекционные болезни. –2010. –№2. –С.22-26.

24. Тауки А.А. Гепатопротекторная активность препаратов эссенциальных фосфолипидов, солодки и их комбинации при экспериментальном гепатите / А.А. Тауки, В.Н. Федоров, А.А. Раков // Химико-фармацевтический журнал. –2012. –№9. –С.44-46.

25. Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени / Ю.О. Шульпекова // Consilium medicum. –2012. –№7(т.6). –С.1-4.

26. Направленный транспорт лекарственных веществ в комплексном лечении больных билиарным панкреатитом в сочетании с HCV-инфекцией / А.Л. Чарышкин, О.В. Мидленко В.И. Мидленко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. –2010. –т.6. –№1. –С.81-84.

27. Фиброз печени и фактор некроза опухолей альфа у больных хроническими гепатитами В и С в различных популяциях населения Казахстана / К.С. Калиаскарова, С.К. Туганбекова, Е.С. Маслова [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. –2013. –№1. –С.22-28.

28. Продукция цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии интерфероном- α / С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина, С.А. Луговская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. –2001. –№8. –С.45-48.

29. Кедровская Н.А. Иммуномодулирующие и гепатопротекторные эффекты различных лекарственных форм «Фосфоглива» в условиях индометацинового токсического поражения печени / Н.А. Кедровская, О.В. Белоконова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». –2009. –№4. –С.5-10.

30. Плотнокова Е.Ю. Адеметионин: взгляды клинициста и фармаколога / Е.Ю. Плотнокова, А.С. Сухих, М.В. Краснова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. –2012. –№6. –С.26-35.

Мишук В.Г., Венгрович О.З., Гаврилюк Н.С.

Эффективность комбинированной терапии фосфогливым и S-адеметионином у больных хроническими гепатитами смешанной этиологии с высоким уровнем цитолитического синдрома

Резюме. Увеличение частоты хронических гепатитов смешанной этиологии и недостаточно изучена эффективность комбинированного применения различных групп медикаментозных препаратов, высокая стоимость противовирусной терапии, недостаточный и непродолжительный ее эффект, развитие осложнений обуславливают поиск и обоснование применения новых способов их лечения. Цель исследования – изучение эффективности комбинированного применения фосфоглива и S-адеметионина у больных с хроническими гепатитами смешанной этиологии. В исследование включено 36 больных ХГ с высоким уровнем цитолитического синдрома, разделенных на две группы, одной из которых на фоне базисной терапии назначался фосфоглив по 5г (2 фл.) внутривенно первые 5 дней, а затем по 2 капсулы 3 раза в день в течение двух недель в комбинации с S-адеметионином по 800 мг внутривенно первую неделю и по 400 мг в сутки внутрь еще две недели, а вторая лишь базисную терапию и S-адеметионин по аналогичной схеме. Включение в комплексную терапию фосфоглива и S-адеметионина способствовало более раннему исчезновению признаков диспепсического синдрома, уменьшению размеров печени, достоверному снижению в организме уровня TNF α и ИЛ-6 и лишь тенденции к их снижению у больных, получавших на фоне базисной терапии только S-адеметионин. Под влиянием фосфоглива и S-адеметионина активность трансаминаз уменьшилась в 3,4, а в группе сравнения лишь в 1,5-1,6 раза. Отмечено более выраженное влияние комбинированной терапии на уровень общего билирубина, холинэстеразы, показатель тимоловой пробы.

Комбинированное применение фосфоглива и S-адеметионина усиливает действие каждого, обеспечивает мембраностабилизирующий и иммуномодулирующий эффекты и может быть рекомендовано для лечения гепатитов смешанной этиологии.

Ключевые слова: микст-гепатиты, фосфоглив, S-адеметионин.

V.H.Mischuk, O.Z.Venhrovykh, N.S.Havryliuk

The Effectiveness of Combined Therapy of Phosphogliv and S-Ademetionine in Patients with Chronic Hepatitis of Mixed Etiology

Summary: The chronic hepatitis mixed etiology frequency growth, as well as an insufficiently discovered efficacy of combined use of different groups of drugs, high cost of antiviral therapy, insufficient and short its effect, development of side effects determines searching and study of the effectiveness of other medications.

We studied the effectiveness of combined use of phosphogliv and S-ademetionine in patients with chronic hepatitis of mixed etiology. The study included 36 patients with chronic hepatitis with high expression of cytolytic syndrome divided into 2 groups, one of which against the background of basic therapy received phosphogliv 5 g (2 vials) intravenous first 5 days, and then 2 capsules 3 times a day for two weeks in combination with S-ademetionine 800 mg intravenous first week and 400 mg per day 2 weeks, and the second only basic therapy and S-ademetionin in a similar scheme.

Inclusion in the complex therapy of phosphogliv and S-ademetionine contributed a more rapid disappearance of dyspeptic syndrome, hepatomegaly, significant decrease in the organism of the TNF2 level, as well as the IL-6, in the presence of a trend to reduce in data cytokine in patients who receive only S-ademetionine. Under the influence of therapy of phosphogliv and S-ademetionine the level of transaminase decreased in 3.4 times, while in the control group only in 1.5-1.6 times. The pronounced effect of combination therapy of phosphogliv and S-ademetionine on the level of total bilirubin, cholinesterase, an indicator thymol test is singled out.

Combined use of phosphogliv and S-ademetionine enhances the effect of each other, providing membrane-stabilizing and immunomodulatory effects and can be recommended for the treatment of mixed hepatitis with high levels of cytolytic syndrome.

Keywords: mixed hepatitis, phosphogliv, S-ademetionine.

Надійшла 10.06.2013 року.

УДК 612.357.6 + 613.642 + 616.379

Надбродна О.Ю.

Особливості морфометричних параметрів гепатоцитів при первинному неалкогольному стеатогепатиті в поєднанні з жовчнокам'яною хворобою

Кафедра патоморфології та судової медицини (зав. каф. – проф. І.О.Михайлюк)

Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме: Проведено аналіз 80 випадків первинного неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з патологією жовчного міхура та без неї (жінки віком 36-74 роки), досліджено морфометричні показники гепатоцитів в залежності від їх зонального розміщення в печінкових часточках. Результати дослідження показали, що функціональна активність гепатоцитів різних зон печінкових часточок достовірно відрізняється під час порівняння з контрольною групою. Найглибших змін зазнавали клітини 3 зони, які є периферичними, тобто кровопостачання в них розвинуто гірше, в порівнянні із зоною 1 і 2. Також інтенсивність морфометричних змін коливалась залежно від наявності поєднаної патології – найзначніших ушкоджень зазнавали гепатоцити пацієнтів першої групи дослідження, дещо менших – другої групи пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом та некалькульозним холециститом. Найменша інтенсивність ушкодження спостерігалась у групі пацієнтів без поєднаної патології жовчного міхура. Визначення ступеня пошкодження гепатоцитів різних зон має важливе значення для корекції профілактики та лікування неалкогольного стеатогепатиту.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, гепатоцит, площа профілю гепатоцита, площа профілю ядра, ядерно-цитоплазматичний індекс.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Печінці належить провідна роль у забезпеченні метаболічних процесів в організмі [1,2]. Однією з провідних проблем сучасної гепатології є неалкогольний стеатогепатит, який відображає ураження печінки у осіб, які не зловживають алкоголем, і характеризується поєднанням жирової дистрофії та гепатиту [3,4]. Часто дана патологія поєднується з патологією жовчного міхура, зокрема калькульозним чи некалькульозним холециститом, що супроводжується клінічними, морфологічними і, відповідно, функціональними змінами гепатобілярного тракту [5,6].

Мета дослідження. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку та можливого поглиблення морфологічних змін характерних для однієї патології наявністю іншої.

Матеріал і методи дослідження

Проведено аналіз морфометричних показників печінки при неалкогольному стеатогепатиті. Пацієнтів (80 випадків, жінки віком 36-74 роки) розділено на три групи:

1-а група – хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з калькульозним холециститом;

2-а група - хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з некалькульозним холециститом;

3-я група - хворі на неалкогольний стеатогепатит, без патології жовчного міхура.

Контрольна група - практично здорові люди, в яких виключені захворювання гепатобілярної системи.

Для морфологічних досліджень біопсійний матеріал тканин печінки фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну. Гістологічні мікропрепарати забарвлювали гематоксилином та еозином. Вивчення препаратів та їх морфометричне дослідження проводилось за допомогою фотосистеми Olympus на базі мікроскопа BX 41 з використанням програм Olympus DP-Soft (Version 3:1) і Microsoft Excel. Усі цифрові дані піддавали статистичній обробці за допомогою пакета Statistica 7.0 (StarSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

У процесі проведеного морфометричного дослідження оцінено такі показники гепатоцитів, в залежності від розташування в часточці, а саме від приналежності до однієї з трьох зон: площа гепатоцита, площа профілю ядра, ядерно-цитоплазматичний індекс. Гепатоцити здорової людини мають сталі морфометричні характеристики. Площа профілю гепатоцита становить $(180,19 \pm 2,50)$ мкм² в середньому, площа ядра – $(34,82 \pm 0,90)$ мкм². Після проведеного дослідження було виявлено, що, як у здорових осіб, так і у хворих на неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з патологією жовчного міхура чи її відсутністю, серед гепатоцитів зустрічаються клітини з різною площею профілю. Найбільша кількість гепатоцитів пацієнтів (близько 80%) мають площу від 55,0 до 150,0 мкм², тоді як у здорових людей даний показник коливався в межах від 100,0 до 250 мкм² (близько 85% гепатоцитів). Аналізу підлягали всі гепатоцити на визначеній площі зрізу, тобто не проводилась спеціальна вибірка, а досліджувались всі клітини в полі зору. Для оцінки ступеня ушкодження клітин важливе значення має визначення їх кількості різних розмірів. Характеристика показників площі профілю гепатоцитів, залежно від їх зонального розміщення, наведена нижче.

Оцінюючи дані, наведені в таблиці 1, можемо стверджувати, що у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом в поєднанні з патологією жовчного міхура (калькульозний холецистит) показники площі гепатоцита значно зменшувались