МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЗАХАРАШ Андрій Дмитрович

УДК 616.36-002 + 616.36-004 +616-071 +616-08

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗУ ТА ЙОГО ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ

14.01.36 - гастроентерологія

АВТОРЕФЕРАТ

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Івано-Франківськ - 2008

# Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор, академік АМН України

НЕЙКО Євген Михайлович,

Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України,

кафедра факультетської терапії, завідувач кафедри

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

ВІРСТЮК Наталія Григорівна,

Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України,

кафедра внутрішньої медицини стоматологічного факультету,

професор кафедри

доктор медичних наук, професор

ФАДЄЄНКО Галина Дмитрівна,

Інститут терапії АМН України ім.акад Л.Т.Малої (м.Харків),

заступник директора з наукової роботи, Харківський державний

медичний університет МОЗ України, кафедра госпітальної терапії і

клінічної фармакології, професор кафедри

доктор медичних наук, професор

СТАРОДУБ Євген Михайлович,

Тернопільський державний медичний університет імені

І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра терапії і сімейної

медицини факультету післядипломної освіти, професор кафедри

Захист відбудеться 28 березня 2008 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківському державному медичному університеті за адресою: 76018, м.Івано-Франківськ, вул. Галицька,2.

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського державного медичного університету за адресою: 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька,7

Автореферат розісланий " 26 " лютого 2008 р.

## Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради Д 20.601.01

доктор медичних наук, професор О.І.Дєльцова

#### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Патологія печінки є однією з найпоширеніших серед захворювань органів шлунково-кишкового тракту в усіх країнах світу. Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки, зокрема хронічний гепатит (ХГ) і цироз печінки (ЦП), залишаються в центрі уваги гепатологів через високі рівні захворюваності і смертності. На Україні за період із 1995 по 2000 рр. захворюваність на цироз печінки (ЦП) зросла на 75,6%. Поширеність зросла ще в більшому ступені – на 59,6%. За даними Ю.О.Філіппова і співавт. (2007), поширеність та захворюваність на ЦП зросли в 1997-2005 рр. відповідно на 35,3% та 93,3% і в 2005. Смертність від ЦП досягла в 2005 р. 30,1 на 100 тис. дорослого населення. ЦП залишаються у 85-90% випадках причиною смерті при хронічних захворюваннях печінки, що обумовлює актуальність питань етіології, патогенезу, діагностики і лікування ХГ і ЦП (Харченко Н.В., 2001). На особливу увагу заслуговує визначення ролі клінічного синдрому холестазу при хронічних захворюваннях печінки, що було предметом обговорення на симпозиумі “Холестаз від молекулярної біології до клінічних синдромів” 14-го Об’єднаного Європейського гастроентерологічного тижня, яке відбулося 21-25 жовтня 2006 р. (Харченко Н.В., Черненко В.В,2006). Холестаз ускладнює перебіг ХГ і ЦП і потребує більшої уваги до підбору методів корекції порушень утворення жовчі та її виведення з урахуванням лікування основного захворювання і для розрішення внутрішньопечінкового холестазу (Нейко Є.М., Скробач Н.В., 1999; Вірстюк Н.Г., 2001; Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А., 2006).

Основними завданнями гепатології нині є оптимізація лікування хворих із захворюваннями печінки, серед яких проведення повних діагностичних досліджень, корекція імунного і психічного статуcу, розробка і впровадження нових ефективних лікарських засобів, підвищення ефективності існуючих схем терапії. Одна з невирішених проблем сучасної гепатології – фармакотерапія хронічної патології печінки невірусного генезу (Губергриц Н.Б., 2002; Стародуб Є. М. і співавт., 2003; Бабак О.Я., 2005). Хворі з синдромом холестазу вимагають особливостей підходу до лікування з урахуванням основних патогенетичних моментів його виникнення і перебігу. Виходячи з даних літератури про важливу роль у виникненні холестазу таких факторів як дисбаланс пошкоджувальних і відновлювальних факторів, ролі окисного стресу з порушенням системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОС), ролі апоптозу, імунологічного статусу хворих, стану фіброзувальних компонентів, токсичних впливів холестазу по замкненому колу з поглибленням тих чи інших факторів, існує проблема лікування дифузних хронічних захворювань печінки на тлі холестазу.

Зв’язок роботи з науковими планами, програмами і темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планами наукової тематики академічної групи академіка АМН України Є.М. Нейка згідно науково-дослідної програми Івано-Франківського державного медичного університету за напрямком “Здоров’я нації”. Дисертаційне дослідження затверджене Проблемною комісією “Терапія” (протокол №181 від 07.03.2003 р.) і на засіданні Вченої ради Івано-Франківської державної медичної академії (протокол №4 від 22.04.2003 р.), є фрагментом комплексної роботи кафедри факультетської терапії Івано-Франківського державного медичного університету “Клініка, функціональна характеристика та етіопатогенетичне лікування хронічних гепатитів і цирозу печінки” (№ держреєстрації 0104U000775). Автор є відповідальним виконавцем цієї роботи.

Мета дослідження. Встановлення патогенетичних особливостей перебігу хронічного гепатиту і цирозу печінки з синдромом холестазу і розробка сучасної концепції та алгоритму діагностики і лікування виявлених порушень.

Задачі дослідження:

1.Вивчити особливості клінічного перебігу у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки з синдромом холестазу (ХГХ і ЦПХ), порівняно з ХГ і ЦП.

2.Встановити роль інтенсивності процесів ПОЛ та АОС у хворих на ХГХ і ЦПХ.

3.Дослідити зміни імунного статусу у хворих на ХГХ і ЦПХ.

4.Вивчити гістологічні та морфометричні зміни гепатоцитів у хворих на ХГХ і ЦПХ.

5.Патогенетично обгрунтувати застосування берлітіону і ліпіну та оцінити їх терапевтичну ефективність в комплексному лікуванні хворих на ХГХ і ЦПХ.

6.Визначити вплив урсофальку на клінічні прояви, стан імунної відповіді у хворих на ХГХ і ЦПХ.

7.Розробити напрямок корекції порушень імунного статусу, АОС, прогресування фібротизації печінки у хворих із хронічними дифузними захворюваннями печінки з синдромом холестазу.

Об’єкт дослідження: хронічний гепатит і цироз печінки з синдромом і без синдрому холестазу в 350 хворих.

Предмет дослідження: клініко-патогенетичні особливості, механізми виникнення, діагностика і лікування основних проявів ХГХ і ЦПХ.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, спектрофотометричні, імуноферментні, імунофлуоресцентні, патогістологічні, морфометричні еритроцитів і гепатоцитів, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі сформульовано концепцію найважливіших факторів розвитку, патогенетичних механізмів прогресування і морфологічних ознак перебігу ХГХ і ЦПХ.

Встановлено, що хворі на ХГХ і ЦПХ мали більш виражений астено-вегетативний синдром, жовтяницю, больовий синдром, диспепсичні прояви були виражені майже в однаковому ступені, порівняно з хворими на ХГ і ЦП.

Уперше виявлено, що при ХГХ і ЦПХ вміст малонового альдегіду (МА), каталази, глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) вірогідно зростає, вміст супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну (Цп) і трансферину (Тр) зменшується, порівняно з ХГ і ЦП.

Пріоритетними є результати щодо визначення змін морфометричних показників еритроцитів і гепатоцитів при ХГХ і ЦПХ з деформацією і зменшенням їх площі та периметру, що є важливим в оцінці ступеня дестабілізації стану плазматичних мембран еритроцитів і гепатоцитів. У сукупності ці відхилення в гепатоцитах є ознаками зменшення паренхіми печінки і маркерами пошкодження гепатоцитів. Збільшення вмісту в крові колагену ІV супроводжується гістологічними проявами “капіляризації” синусоїдних гемокапілярів печінки при ХГХ і ЦПХ.

Встановлено, що у хворих на ХГХ і ЦПХ велику роль відіграють порушення імунного статусу з підвищенням рівня цитокінів ІЛ-1β, TNF-α, INF-γ, ІЛ-6, і зменшенням показників ІЛ-2, ІЛ-4. Водночас при аналізі кількості імунних клітин із різними кластерами диференціації у крові хворих на ХГХ і ЦПХ були виявлені значні порушення в Т- і В-ланці імунітету зі збільшенням рівня IgM, IgА, IgG.

На підставі широкого комплексного дослідження клінічної картини, загально-клінічних та біохімічних аналізів крові, спеціального визначення стану про- та антиоксидантної системи, вмісту про- і протизапальних цитокінів, показників клітинного і гуморального імунітету, патогістологічного і морфометричного досліджень еритроцитів і гепатоцитів визначено напрям патогенетичної корекції стану печінки у хворих на ХГХ і ЦПХ.

Уперше проведено комплексне патогенетично обгрунтоване лікування хворих на ХГХ і ЦПХ берлітіоном, берлітіоном і ліпіном та урсофальком і доведена висока ефективність цих лікарських засобів в усуненні проявів холестазу, стабілізації стану ПОЛ і АОС, нормалізації імунного статусу крові і ослабленні процесів фібротизації в печінці.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведеного комплексного дослідження факторів розвитку і прогресування ХГХ і ЦПХ визначені основні напрямки розгортання патологічного процесу в печінці з синдромом холестазу. Виявлені особливості клінічного перебігу захворювання у хворих на ХГХ і ЦПХ, зміни показників біохімічної картини крові і морфометричних характеристик еритроцитів, порушень перебігу процесів ПОЛ і виснаження АОС, особливостей імунної відповіді та морфологічної картини тканини печінки в цих хворих можуть бути корисними в ранній діагностиці синдрому холестазу та визначенні напрямків його корекції.

Рекомендовані розроблені схеми лікування хворих на ХГХ і ЦПХ берлітіоном, комплексом берлітіону і ліпіну та урсофальком дозволили ослабити прояви астено-вегетативного, диспепсичного та больового синдромів, стабілізувати стан АОС та імунного захисту пацієнтів.

Результати дослідження впроваджено в практику роботи терапевтичних відділень Івано-Франківської ОКЛ, клінічної лікарні “Феофанія”, інституту гастроентерології АМН України (м. Дніпропетровськ), у діагностичну роботу патанатомічного відділення Івано-Франківської ОКЛ, кафедр патологічної анатомії Івано-Франківського, Буковинського державних і Львівського національного ім. Данила Галицького медичних університетів.

Матеріали дослідження використовуються в навчальному і лікувальному процесі на профільних кафедрах Івано-Франківського, Буковинського, Луганського, Тернопільського ім.І.Я. Горбачевського державних, Національного ім.О.О. Богомольця, Львівського ім. Данила Галицького, Вінницького ім.М.І. Пирогова, Донецького ім.М. Горького національних медичних університетів, Вищого навчального закладу “Стоматологічна медична академія” (м. Полтава) і Дніпропетровської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою працею здобувача. Дисертантом самостійно проведений аналіз літератури за проблемою, визначена мета і завдання дослідження, розроблені план і методологія дослідження. Здобувач самостійно сформував групи хворих, проводив і оцінював результати клінічних, лабораторних та спеціальних методів дослідження. Дисертант брав участь у виконанні біопсії печінки та інтерпретував морфологічні зміни тканин печінки. Автором особисто проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації, забезпечена їх публікація і впровадження в медичну практику і навчальний процес вищих навчальних закладів України.

Апробація результатів дослідження. Основні результати дисертаційного дослідження оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні методи наукових досліджень в морфології та патології” (Полтава,2003), на 66-й Науковій конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю “Досягнення сучасної медицини” (м. Львів, 2005), на Х і ХІ Російських конференціях “Гепатология сегодня” (Москва, 2005, 2006), на науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю “Актуальні проблеми геронтології та геріатрії”, присвяченої пам’яті акад. В.В. Фролькіса (Київ,2006), на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики”, присвяченої пам’яті акад. Л.Т. Малої (Харків,2006), на ХІ Конгресі СФУЛТ (Полтава, 2006), на ІХ з’їзді ВУЛТ (Вінниця, 2007), на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я” (Луганськ, 2007), на конференції “Сучасна гастроентерологія та гепатологія: фундаментальні та прикладні аспекти” (Полтава-Дніпропетровськ, 2007), на І Українській гастроентерологічній школі (Київ, 7-9 листопада 2007).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опублікована 29 праць, зокрема - 22 статті у фахових журналах, рекомендованих ВАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень. Із них самостійних робіт 16, виконаних у співавторстві – 6, в яких фактичний матеріал, основні положення і висновки належать здобувачу. Видано 1 навчальний посібник.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 296 сторінках основного тексту. Список використаних джерел і додатки займають 50 сторінок. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, описання об’єкту і методів дослідження, восьми розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Дисертація ілюстрована 51 таблицею і 65 рисунками. Вказівник літератури включає 489 джерел, із них 315 кирилицею і 174 латиною.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Досліджено 350 хворих на ХГХ і ЦПХ з синдромом холестазу (250 осіб) і ХГ і ЦП без синдрому холестазу (100 осіб) невірусної токсичної і криптогенної етіології. Хворих на ХГ було 50 осіб, ХГХ - 120 осіб, ЦП – 50 осіб, ЦПХ – 130 осіб.

Для реалізації поставленої мети спочатку для з’ясування особливостей перебігу ХГХ (І група) було обстежено 100 хворих на ХГ невірусної етіології, з яких 50 мали клінічні ознаки холестазу (Іа підгрупа, ХГХ) і 50 слугували контролем (Іб підгрупа, ХГ). До цих хворих належали такі, які хворіли понад 6 міс. Усі хворі за показаннями підлягали стаціонарному лікуванню. Серед них було 69 чоловіків і 31 жінка. Вік пацієнтів – від 21 до 68 років, у середньому (46,60±2,08) років у Іа підгрупі і (44,75 ± 1,79) років у пацієнтів із ХГ. Хворі з вірусними ХГ не включалися в дослідження. Для відхилення діагнозу вірусного ХГ використовували дані анамнезу про перенесений у минулому гострий вірусний гепатит, а також проводили дослідження серологічних маркерів вірусної інфекції і репликативної активності з використанням тест-систем (Губергриц Н.Б., 2002).

У хворих І групи виявлено ускладнення і супутні захворювання. При ХГХ (хворі Іа підгрупи) їх кількість у середньому становила 4,10±0,19, а при ХГ (хворі Іб підгрупи) – 3,60±0,21 на одного хворого. Серед них найчастіше зустрілись хронічний холецистит, хронічний панкреатит, хронічний гастродуоденіт, сечокислий діатез.

Вивчаючи перебіг ЦП (ІІ група), було обстежено 100 хворих на ЦП токсичної (алкогольної, промислової і медикаментозної) і невстановленої етіології, з яких 50 мали клінічні ознаки холестазу (ІІа підгрупа, ЦПХ) і 50 слугували контролем (ІІб підгрупа, ЦП). Серед них було 63 чоловіки і 37 жінок. Вік пацієнтів становив у хворих Іа підгрупи – (53,24±1,49) років, у Іб підгрупі – (52,24±1,38) років. Хворі з поствірусними ЦП не включалися в дослідження. У 32 випадках (64,0%) пацієнти на ЦПХ хворіли від 1 до 5 років (при ЦП- 58,00%), у 10 випадках (20,00%) – 5-10 років (при ЦП- 20,00%), у 3 випадках (6,0 %) – 11-15 років (при ЦП- 8,00%), у 5 випадках (10,0%) – понад 15 років (при ЦП- 6,00%).

## Хворих із підгострим ступенем активності процесу не було, з активним, прогресуючим перебігом у Іа підгрупі було 90,0%, у ІІб – 92,00%; активним, помірно і мінімально прогресуючим у ІІа - 10,0%, у ІІб – 8,00% випадків, із латентним – не було. За Чайльдом-П’ю в ІІа підгрупі в компенсованій стадії процесу (А) знаходились - 8,0% хворих, у ІІб – 20,00%. Субкомпенсовану стадію процесу (В) мали в ІІа підгрупі - 62,00%, у ІІб – 58,00%, декомпенсовану (С) у ІІа – 30,00%, у ІІб – 22,00% хворих.

У ІІІ групі було 100 хворих на ХГХ (токсичний – 64, криптогенний – 36): ІІІа підгрупа – 50 хворих, яким призначали засоби базової терапії, ІІІб - 30 хворих, яким додатково призначали берлітіон 300; ІІІв - 20 хворих, яким у комплекс лікування включали берлітіон і ліпін. Групи були рандомізовані за віком, статтю і тяжкістю перебігу захворювання. Вік хворих у ІІІа (контрольній) підгрупі становив (46,60±2,08) років, ІІІб - (48,30±2,00) років, у ІІІв – (47,8±2,58) років. У ІІІа підгрупі чоловіків було 33, жінок – 17, у ІІІб чоловіків - 25 і жінок – 5, у ІІІв – чоловіків 16, жінок – 4. Термін захворювання становив відповідно (4,74±0,64) роки, (3,15±0,49) років і (3,77±0,49) років. Хворі мали активність перебігу захворювання: мінімальну – у 12%, помірну – у 76%, важку – у 12% випадків. Хворі на ХГХ ІІІа підгрупи перебували в стаціонарі (14,49±0,60) діб, ІІІб - (11,48±0,50) діб і ІІІв – (11,55±0,50) діб.

У IV групі хворих було обстежено 70 пацієнтів на ХГХ: IVа підгрупа – 50 хворих, яким призначались засоби базової терапії, і IVб - 20 хворих, яким у схему лікування включили урсофальк®. Підгрупи були рандомізовані за віком, статтю і тяжкістю перебігу захворювання. Вік хворих у IVа становив (46,60±2,08) років, IVб - (43,00±2,81) років. Чоловіків у IVа підгрупі було 33 і жінок – 17, у IVб – 13 і – 7. Термін захворювання становив відповідно (4,47±0,91) рік і (4,74±0,64) роки. Хворі мали активність перебігу захворювання: мінімальну – у 10,00%, помірну – у 80,00%, важку – у 10,00% випадків. Хворі на ХГХ Ivа підгрупи перебували в стаціонарі (14,49±0,60) діб, IVб – (13,15 ±0,81) діб.

V група хворих на ЦПХ складала 100 хворих: Vа підгрупа – 50 хворих, базова терапія,Vб – 30 хворих, яким у лікувальний комплекс був включений берлітіон, Vв підгрупа - 20 хворих, берлітіон і ліпін. У Vа підгрупі було 28 чоловіків і 22 жінки, у Vб 19 і 11, у Vв – 13 і 7. Вік хворих коливався від 26 до 83 років: у Vа підгрупі становив (52,24±1,38) років, у Vб і Vв підгрупах - (51,92±1,50) років. “Стаж” захворювання становив у більшості понад 5 років. Хворі Vа підгрупи знаходились на лікуванні (16,40±0,53) діб, Vб - (15,04±0,70) діб, Vв – (13,05±0,83) діб.

Хворих із підгострим ступенем активності процесу не було, з активним, прогресуючим перебігом у Vа підгрупі було 90,0%, Vб - 70,00%, Vв - 57,14% хворих; активним, помірно і мінімально прогресуючим у Vа підгрупі – 10,0%, Vб - 30,00%, Vв – 42,86%, із латентним – не було. За Чайльдом-П’ю в Vа, підгрупі в компенсованій стадії процесу (А) знаходились 8,00%, Vб - 6,70%, Vв – 15,00% хворих; субкомпенсованій стадії (В) у Vа підгрупі 62,00% хворих, Vб - 76,59%, Vв – 70,00% хворих; стадії декомпенсації (С) - у Vа підгрупі 22,00%, Vб - 16,50%, Vв – 15,00% хворих.

У VІ групі налічувалось 80 хворих на ЦПХ: Vіа підгрупа – 50 хворих (базова терапія) і VІб – 30 хворих зі включенням у схему лікування урсофальку. Серед них було: у VІа підгрупі - 76,0% чоловіків і 24,00% жінок, VІб - 73,2% і 26,80%. Середній вік хворих VІа підгрупи становив (53,24±1,49) років, VІб - (53,37±1,83) років. Хворих із підгострим ступенем активності процесу не було, із активним, прогресуючим перебігом 93,2% хворих (VІа – 90,0%), активним, помірно і мінімально прогресуючим 6,67% (VІа – 10,0%) хворих, із латентним – не було. За Чайльдом-П’ю в компенсованій стадії процесу (А) знаходились 3,33% (VІа - 8,00%), субкомпенсованій (В)- 69,90% (VІа – 62,00%), декомпенсованій (С) – 26,80% хворих (VІа – 30,00%).

Обстеження хворих проводили на момент поступлення хворого в стаціонар і після проведеного курсу лікування на момент виписки зі стаціонару (14 діб – 1 міс). При обстеженні дотримувались чіткої схеми: виконання загальноклінічних методів дослідження крові і сечі, ультразвукове і ендоскопічне обстеження органів черевної порожнини, дослідження стану ПОЛ і АОС, визначення показників імунного статусу і за можливості виконання тонкоголкової біопсії печінки з наступною морфометричною обробкою гістологічних мікропрепаратів.

Захворювання печінки діагностували на основі скарг хворих, анамнезу життя та хвороби, результатів об’єктивного, лабораторних та інструментальних методів обстеження. При постановці діагнозу ХГ притримувались рекомендацій Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анжелес,1994). Тобто оцінювали наявність симптомів, характерних для цього захворювання. Звертали увагу на симптоми загальної слабості, швидкої втомлюваності, важкості і болю в правому підребір’ї, диспепсичні прояви, збільшення печінки та її болючість при пальпації. Дотримувались алгоритму ВООЗ щодо діагностики захворювань печінки: на першому етапі – збір цілеспрямованого анамнезу та виявлення клінічних ознак пошкодження печінки, на другому етапі – проведення лабораторних та інструментальних методів обстеження; на третьому – морфологічне дослідження біоптатів печінки. Фіксували також супутні захворювання.

Усім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на сучасних ультрасонографах. Зосереджували увагу на наявності чи відсутності головних сонографічних ознак ЦП: зміни розмірів печінки, зміни структури паренхіми печінки (підвищення ехогенності, зернистість, неоднорідність), збільшення хвостатої частки, зменшення квадратної частки, горбистість печінки (за рахунок вузлів регенерації), нерівність стінки печінкових вен, спленомегалія, портальна гіпертензія, підвищення перипортальної ехогенності, асцит. У хворих на ЦП і ЦПХ визначали ступінь компенсації за Чайльдом-Пью (стадії А,В,С). Для виявлення варикозного розширення вен стравоходу і шлунка призначали рентгеноконтрастну езофагогастродуоденоскопію та фіброезофагогастро-дуоденоскопію.

Проводили клінічний аналіз крові з визначенням гемограми і лейкоцитарної формули, еритроцити досліджували морфометрично. Аналізували біохімічні показники крові для оцінки функціонального стану печінки (показники пігментного, ліпідного, білкового обміну). Для підтвердження синдрому холестазу у хворих, у першу чергу, визначали вміст у крові лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), а також білірубіну, холестерину та β-глобулінів. Білірубін та його фракції вивчались за результатами діазореакції в присутності акселератора за методом Йєндрашека, Клеггорна, Гроффа.

Цитолітичний синдром оцінювали за вмістом у крові таких індикаторних ферментів, як АЛТ та АСТ уніфікованими методами, затвердженими МОЗ України за допомогою стандартного набору реактивів фірми “Simko Ltd”. Визначали також коефіцієнт де Рітіса (співвідношення АСТ/АЛТ).

Прояви недостатності синтетичної функції печінки виявляли за визначенням у сироватці крові вмісту загального. Для оцінки кінцевого етапу білкового обміну визначали вміст сечовини і креатиніну в сироватці. Мезенхімально-запальний синдром визначали за показниками тимолової проби та рівня γ-глобулінів.

Стан процесів ПОЛ оцінювали за кількістю малонового альдегіду (МА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом Е.Н. Коробейникової (1989). Для оцінки стану АОС використовували визначення її окремих ланок. Активність СОД визначали за методом С. Чевари і співавт. (1991) за ступенем пригнічення відновлення нитросинього тетразолію в присутності НАД.Н і феназинметасульфату. Активність каталази оцінювали за методом М.А. Королюк і співавт. (1988), ГП - за методом В.М. Моина (1982), а ГР - за модифікованим методом Л.Б. Юсупова (1982); Цп і насиченості Тр залізом сироватки крові - за методом Г.О. Бабенка (1999).

У хворих визначали фенотип основних субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові за ідентифікацією диференційованих антигенів у тесті імунофлуоресценції з застосуванням моноклональних антитіл, які належать до кластерів диференціації: CD3+ - Т-лімфоцитів загальних, CD4+ - Т-хелперів, CD8+ - Т-супресорів, CD24+ (IПО24) – В-лімфоцитів загальних, CD56+ (NK) – природних кілерів, CD150+(IПО3) – активованих В-лімфоцитів, IПO47 – активованих Т-лімфоцитів, CD95+(Fas/CD95+) – апоптозу лімфоцитів. Рівень сироваткових IgM, IgA, IgG визначали в реакції радіальної імунодифузії за Манчіні (1965) у модифікації Е.Г.Ларенко і М.П.Кравченко (1991).

Визначення показників ІЛ-1в, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN-г та TNFб проводили в супернатанті з лімфоцитів периферійної крові, який отримували після безкисневої інкубації та центрифугування. Параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “StatFax 303 Plus” за допомогою реагентів “ПроКон” (ТЗОВ “Протеїновий контур”, Росія).

Показником, який вказував на ступінь перебігу фіброзувальних процесів, використано вміст колагену IV, який визначали в сироватці крові з допомогою стандартного набору Biotrin Collagen IV EIA, який грунтується на однокроковому “сендвіч” імуноферментному аналізі для визначення колагену IV типу у сироватці з використанням пари моноклональних антитіл, що розпізнають різні антигенні епітопи на молекулі колагену IV.

У 10 хворих на ХГХ та в 10 на ХГ виконана тонкогольчаста біопсія печінки з подальшою морфометричною оцінкою біоптатів. Для оцінки патогістологічних і морфометричних змін у печінці при ЦПХ і ЦП забирали аутопсійний матеріал померлих від ЦП (дрібновузлова форма) невірусного генезу (ЦПХ - 10 випадків, ЦПХ – 10 випадків). Контролем слугували шматочки печінки раптово померлих 5 чоловіків без клінічних, біохімічних та лабораторних проявів пошкодження печінки. Прижиттєву біопсію при ЦП ми не використовували згідно наказу МОЗ України від 13.06.2005 року за № 271 “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю гастроентерологія”.

Гістологічні зрізи з парафінових блоків забарвлювали гематоксиліном і еозином і за Ван Гізоном згідно прописів загальних патогістологічних методів. Визначали індекс гістологічної активності за R.G. Knodell (без урахування фіброзу напівкількісним, або ранговим методом). За шкалою METAVIR виділяли відповідні ступені активності некрозозапальних змін у печінці.

Гістологічні зрізи печінки підлягали морфометричному дослідженню за допомогою аналізатора зображень, до якого входять мікроскоп Люмам Р-8 з мікрофотонасадкою МФН-10-1, оптичний перехідний пристрій, телевізійна камера Kocom (digital CCD color camera KCC-310 ND/PD), фреймграббер з програмним забезпеченням Fly video серії EZ та персонального комп’ютера. Використовували програмне забезпечення UTHSCSA Image Tool® for Windows ® (version 2.00) в інтерактивному режимі (об’єктив х40 і фотоокуляр х1,7). Для калібрування аналізатора зображень використовували тестовий зразок “МИРА” (ГК 7.216.028-01, виробництво НДІ “Квант”). Зображення окремих фрагментів печінкової часточки послідовно сканували і записували окремими \*\*.ttf-файлами. Визначали такі показники гепатоцитів: площу профілю та їх ядер, співвідношення між площею профілю ядра і площею профілю гепатоцита, коефіцієнт форми гепатоцита та його ядра, згідно рекомендацій В.Л.Ісакова і співавт. (1988). Для кожного випадку було зроблено виміри 500 одноядерних гепатоцитів.

Морфометричному аналізу підлягали також еритроцити в мазках крові. Еритроцити вимірювали на мазках, забарвлених за Романовським-Гімза (не менше, ніж 300 еритроцитів): визначали їх площу профілю, периметр, коефіцієнт форми.

Після з’ясування анамнезу, обстеження об’єктивного статусу, лабораторної та інструментальної діагностики у хворих на ХГ і ХГХ, ЦП і ЦПХ визначали лікувальну програму (базову терапію), притримуючись протоколу діагностики і лікування, запропонованого Інститутом гастроентерології АМН України (2003).

Грунтуючись на отриманих у І та ІІ групах хворих по вивченню особливостей перебігу ХГХ і ЦПХ (наявність запально-некротичних пошкоджень гепатоцитів, підвищення рівня ПОЛ, ослаблення АОС, порушення пігментного, білкового та ліпідного обмінів, посилення процесів апоптозу), для корекції функціонального стану печінки обрали берлітіон 300 і урсофальк. У хворих, яким у лікувальний комплекс включали берлітіон, засіб призначали двічі на день: 1-й тиждень - один раз 300 мг внутрішньовенно ранком і 300 мг ввечері в таблетках; 2-й тиждень – двічі на день по 300 мг у таблетках. У Vв підгрупі водночас з берлітіоном призначали ліпін по 0,5 г у ліофілізованій формі, який вводили внутрішньовенно краплинно на 5,0% розчині глюкози, 5 діб. За потреби лікування берлітіоном продовжували до 1-2 місяців. В окремих підгрупах хворих зі включенням берлітіону призначали додатково ліпін, розчин якого з ліофілізованого порошку готували згідно інструкції для медичного застосування препарату ЛІПІН (LIPIN) для внутрішньовенних ін’єкцій, безпосередньо перед введенням. Вводили один раз на день, курс – 5 днів.

Зважаючи на внутрішньопечінковий холестаз в обстежених нами хворих, при якому токсичні жовчні кислоти через складні ланцюгові реакції впливають на стан гепатоцитів, прискорюють апоптоз гепатоцитів; активують цитотоксичні Т-лімфоцити, підвищують імунопатологічні реакції тощо, ми включили в схеми лікування ХГХ і ЦПХ урсофальк. Урсофальк® призначали по 15 мг/кг маси тіла протягом 1 міс.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою регресу вираженості клінічних синдромів: астено-вегетативного, больового та диспепсичного, набряково-асцитичного, гепатомегалії, гіперспленізму, геморагічного, анемічного, синтетичного, цитолітичного, печінкової енцефалопатії, які висловлювали в балах: 1 бал – незначний прояв, 2 бали – помірний, 3 бали – значний ступінь вираженості, а також через покращення клінічного та біохімічного аналізів крові, даних ультразвукового, імунного дослідження.

Варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів виконували за допомогою персонального комп’ютера та прикладної програми Microsoft Excel. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовували метод відмінності з використанням t-критерію Ст’юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакету “ STATISTICA for Windows®”.

Результати дослідження та їх обговорення. У проведеному нами дослідженні представлено особливості клінічного перебігу хворих на ХГХ і ХГ. Синдром холестазу в обстежених хворих був підтверджений комплексом позитивних діагностичних критеріїв, характерних для ХГХ (жовтяничність шкіри, шкірний свербіж, гіпохолічний кал, підвищення в крові рівня прямого і кон’югованого білірубіну, ЛФ і ГГТП).

Вираженість астено-вегетативного синдрому була у хворих на ХГХ (2,58±0,07) і у хворих на ХГ (1,90±0,10) балів (р<0,05), диспепсичного - (2,74±0,06) і (2,62±0,08) балів (р>0,05). Жовтяниця виявлена при ХГХ в 74,00% випадків (ХГ - 28,00%) і супроводжувалась свербіжом шкіри у 78,00% випадків (ХГ - 10,00%). Ступінь вираженості жовтяниці визначалась (2,60±0,07) балами (ХГ - 0,50±0,03, р<0,05). Больовий синдром мав вираженість (2,74±0,06) балів при ХГХ і (2,34±0,10) балів при ХГ (р<0,05).

## Ступінь гепатомегалії у хворих на ХГХ оцінювалась як (1,38±0,09) балів (ХГ - 1,11±0,10 балів, р>0,05) і підтверджена при ультрасонографічному дослідженні. У 40 хворих на ХГХ (80,00%) спостерігалось підвищення акустичної щільності печінки (ХГ – 72,00%). Ознак фіброзу не було виявлено. Ультрасонографічне дослідження показало також збільшення селезінки в 14,00% при ХГХ (ХГ - 4,00%). В обох групах пацієнтів діагностувались ознаки холециститу, при ХГХ у 46,00% випадків вміст жовчного міхура був застійним, а його стінки ущільненими. Реактивні зміни з боку підшлункової залози були більш частими в хворих ХГХ (44,00% випадків), ніж у хворих із ХГ (14,00%).

Клінічний аналіз крові показав, що значних відхилень від показників здорових у гемограмі хворих на ХГХ і ХГ не було виявлено. Ступінь анемічного синдрому у хворих на ХГХ становив (0,64±0,01) балів (ХГ - 0,68±0,10, р>0,05).

Морфометричне вивчення еритроцитів у мазках крові показало, що у хворих на ХГХ площа еритроцитів зменшувалась до (46,12±0,62) мкм2, при ХГ – до (47,38±0,32) мкм2 (р<0,05), у здорових становила (49,17±0,37) мкм2. При цьому переважали еритроцити, які мали площу від 35 до 55 мкм2 (у здорових від 45 до 60 мкм2). Периметр еритроцита невірогідно зменшився в обох групах. Коефіцієнт форми еритроцита, який характеризує форму еритроцитів та її відхилення від округлої, дископодібної, значно змінювався - від 1,04±0,04 у здорових до 1,10±0,03 при ХГХ (р<0,05) і 1,06 при ХГ (р>0,05) з появою деформованих еритроцитів.

Біохімічне дослідження крові у пацієнтів із ХГХ виявило білірубінемію: загальний білірубін – (49,95 ± 4,76) мкмоль/л (р<0,05), прямий - (17,22±1,68) мкмоль/л; при ХГ відповідно (18,23±0,62) мкмоль/л (р<0,05), а вміст прямого мало відхилявся від показників в здорових. Ми не встановили достовірних відмінностей між вмістом АСТ у крові цих груп хворих, активність АЛТ мала статистично вірогідне підвищення. Вираженість цитолітичного синдрому при ХГХ оцінювалась (1,21±0,01) бали (ХГ - 0,90±0,11, р>0,05). Рівень загального холестерину та показник тимолової проби у хворих на ХГХ вірогідно перевищував верхню межу здорових і у хворих на ХГ.

Рівень ЛФ у хворих на ХГХ становив (6,98±0,20) ммоль/ с х л (ХГ - 3,86±0,18 ммоль/ с х л , р<0,05) і ГГТП – (6,76 ± 0,38) ммоль/с х л і (4,71±0,13) мкмоль/с х л ), що підтверджує синдром холестазу в цих хворих.

При визначенні стану процесів ПОЛ та АОС у цих же хворих встановлено, що при ХГХ і ХГ вміст МА різнився на 9,11% (р<0,05). Рівень СОД у хворих на ХГХ зменшився, порівняно з хворими на ХГ (р<0,05). Водночас активність каталази, ГР і ГП, які детоксикують пероксидні сполуки і забезпечують функціонування системи глутатіону в цілому, підвищився. Водночас у хворих на ХГХ зменшився вміст Цп і активність Тр, порівняно зі здоровими (р<0,05) і хворими на ХГ.

При вивченні цитокінового профілю у крові хворих на ХГХ і ХГ встановлено зростання рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, TNF-α, INF-γ, ІЛ-6) і зменшення вмісту ІЛ-2, ІЛ-4. У найбільшому ступені зростав рівень ІЛ-6 – ХГХ (110,67±2,27) пг/мл і ХГ (40,22±4,14) пг/мл, у здорових (16,32±1,65) пг/мл. Підвищення рівня ІЛ-1β у хворих на ХГХ відбулося на 58,21% (ХГ – 6,39%), TNF-α - на 51,22% (ХГ - 16,90%), INF-γ на 73,04% (ХГ - 69,19%). Вміст ІЛ-2 при ХГХ зменшувався на 35,47% (р<0,05), при ХГ – на 25,22% (р>0,05), рівень ІЛ-4 був знижений на 68,67% і 24,63%.

Вміст колагену ІV, який відображає стан фіброгенезу і є специфічним для печінки, у хворих на ХГХ досягав (187,7±11,88) нг/мл, ХГ – (116,77±2,08) нг/мл (р<0,05), порівняно зі здоровими (85,67 ±6,78) нг/мл.

В обох досліджуваних підгрупах у хворих (ХГХ і ХГ) були виявлені порушення в Т-і В-ланці імунітету. Кількість Т-лімфоцитів CD3+ при ХГХ становила (61,50±0,96)% (р<0,05), при ХГ – (65,40±0,87)% (р<0,05), у здорових – (71,48±6,81)%, тобто при ХГХ вона була найменшою. Вірогідно зменшився вміст Т-лімфоцитів/хелперів (CD4+), Т- кілерів/супресорів CD8+, Т лімфоцитів (ІПО47+). У хворих на ХГ ці зміни були менш вираженими (р>0,05). Імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) змінився від 1,42±0,35 (здорові) до 1,14±0,51,ХГХ (p<0,05) і 1,32±0,86, ХГ (p<0,05). Кількість CD56+(NK)–клітин при ХГХ була збільшена до (20,25±0,48)% (р<0,05), при ХГ (18,34±1,22)%, (p>0,05), здорові – (16,96±2,32)%.

Розглядаючи В-ланку імунної відповіді, ми встановили, що загальна кількість В-клітин (CD24+, ІПО 24) та активованих В-лімфоцитів (CD150+) у хворих на ХГХ значно збільшена. У хворих на ХГХ рівень CD95+лімфоцитів- був різко збільшений до (7,01±0,40)%, у здорових – (2,18±0,22)% (р<0,05), при ХГ - (4,33±0,88)%, (р<0,05).

Водночас нами встановлено, що при ХГХ кількість IgM збільшувалась до (2,36±0,31) г/л (р<0,05), при ХГ- до (1,76±0,98) г/л, у здорових (1,64±0,25) г/л; IgА – відповідно до (3,02±0,12) г/л і (2,49±0,21) г/л (р<0,05), у здорових (2,54±0,18) г/л, IgG – (15,71±0,77) г/л і (18,25±1,38) г/л (р<0,05), у здорових – (13,47±0,45) г/л.

У печінці хворих на ХГХ гістологічна картина мала поліморфні зміни - гетерогенність гепатоцитів, наявність численних жовчних пігментів у цитоплазмі гепатоцитів ІІІ зони (центролобулярної), гідропічна дистрофія гепатоцитів у І і ІІ зонах, активація лімфоцитів у перипортальних зонах і біля гемокапілярів І зони, проліферація жовчних проток у печінкових тріадах, явища портального фіброзу з рідкими септами. У хворих на ХГ виявлялись картини поліморфного пошкодження гепатоцитів, відсутність жовчних пігментів у цитоплазмі, інфільтрації лімфоцитами всередині печінкового ацинуса та проліферації жовчних проток. Прояви фіброзу були помірні.

Оцінюючи прояви ступеня запальних змін у печінковій часточці за R.G.Knodell, ми виявили, що у хворих на ХГХ мінімальну активність некрозо-запальної реакції мали 2 пацієнти, низьку – 5 хворих і помірну – 3 хворих. У хворих на ХГ мінімальну активність некрозо-запальної реакції мали 2 пацієнти, низьку – 7 хворих і помірну – 1 хворий. Вираженість фіброзу печінки у хворих на ХГХ становила: F0 – 1 випадок, F1 – 6 випадків і F2 – 3 випадки. У хворих на ХГ відповідно: F0 – 1 випадок, F1 – 8 випадків і F2 – 1 випадок.

Морфометричний аналіз показав, що площа профілю гепатоцитів та їх ядер у хворих на ХГХ була зменшеною, порівняно зі здоровими і хворими на ХГ. Диспропорції кількості різних за розмірами гепатоцитів характеризують більш важке пошкодження клітин у хворих на ХГХ. Сукупність цих змін можна оцінити, як зменшення загалом паренхіми печінки, що накладає відбиток на її функції. Виявлялося порушення співвідношення між площею гепатоцита і площею його ядра. У хворих на ХГХ спостерігалися значні відхилення коефіцієнта форми гепатоцитів і їх ядер (їх деформація).

Результати морфометричного дослідження пояснили і доповнили загальну картину пошкодження структур печінки при ХГХ і ХГ. Результати кореляційного аналізу співвідношень показника площі гепатоцита і його ядра показали, що у хворих на ХГХ і ХГступінь кореляції між цими двома показниками має меншу вираженість: r = 0,48 і r = 0,48, порівняно зі здоровими (r = 0,60). Тобто це характеризувало однотипність проявів запального процесу у печінці хворих на ХГХ і ХГ.

Характер кореляційної залежності між показниками площі гепатоцита і відношення площ профілей ядра і клітини в здорових становило r = - 0,24: цей показник зменшувався зі збільшенням площі гепатоцита. У хворих на ХГХ була визначена більш виражена оберненопропорційна залежність між цими показниками (r = -0,56), порівняно з ХГ( r = - 0,038). Тобто у хворих на ХГХ, кількість гепатоцитів із малими за розмірами ядрами і водночас великою площею клітини стає більшою. Між площею ядра і коефіцієнтом його форми у здорових та у хворих на ХГХ і ХГ існують оберненопропорційні кореляційні відношення (r = - 0,16, r = - 0,02 і r = - 0,11) із найбільшою вираженістю в гепатоцитах хворих на ХГХ.

При дослідженні стану печінки у хворих на ЦПХ встановлено, що прояви астено-вегетативного синдрому оцінювались у ІІа підгрупі (2,98±0,02) і у ІІб підгрупі (2,40±0,13) балами (р<0,05), диспепсичний синдром відповідно (2,82±0,05) і (2,28±0,09) балами (р<0,05). Жовтяниця супроводжувалась свербіжом шкіри в 74,00% випадків (ЦП - 58,00%). Телеангіоектазії, зміни нігтів і кінцевих фаланг пальців поодинокі. В окремих хворих визначались порушення шкірного покриву з нечастими геморагіями та розчісами. Прояви вираженості болю оцінювались як (2,76±0,07) бали (ЦП - 2,28±0,10) (р<0,05).

В усіх пацієнтів печінка була збільшена, ущільнена, мала загострений край і часто нерівну поверхню, виступала на 2-3 см з-під реберної дуги в 12,00% випадків у пацієнтів на ЦПХ (ЦП - 40,00%); на 4-6 см – відповідно у 44,00% і 24,00%; на 7-10 см – у 14,00% і 10,00 %; понад 10 см – у рівній кількості у хворих обох груп. За ступенем вираженості збільшення печінки оцінювалось як (2,44±0,19) і (1,83±0,15) бали (р<0,05).

Підвищення акустичної щільності печінки підтверджено при ультразвуковому дослідженні в усіх хворих на ЦПХ (ЦП - 66,00%). Печінка була горбистою у 12,00% випадків (ЦП – 8,00%). Виявлено збільшення просвіту ворітної вени у хворих на ЦПХ у 92,00% випадків (ЦП у 72,00%).

При клінічному аналізі крові хворих на ЦПХ визначалося зменшення вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів (р>0,05). Лейкоцитарна формула наближалась до такої в здорових. ШОЕ була підвищена (понад 12 мм/год) у чоловіків у 76,00% випадків (ЦП - 52,22%); у жінок - у 29,43% (ЦП - 20,81%).

Аналіз стану еритроцитів показав, що в мазках крові визначалися ознаки патологічного пойкілоцитозу і анізоцитозу. Встановлено, що площа профілю еритроцитів та їх периметр у хворих на ЦПХ зменшені, порівняно зі здоровими. Коефіцієнт форми становив 1,10±0,01 (р<0,05). Порушення розмірів і форми еритроцита може бути наслідком численних впливів і сигналізують про важкість стану того чи іншого пацієнта.

Біохімічне дослідження крові у хворих на ЦПХ виявило, що рівень загального білірубіну у чоловіків досягав (109,43±22,54) мкмоль/л (ЦП - 30,84±1,89) (р<0,05); прямого - відповідно (59,78±15,03) мкмоль/л (ЦП – 11,06±1,48) мкмоль/л. Рівень загального холестерину і β-ліпопротеїдів були зменшені невірогідно. Тимолова проба була підвищена (р<0,05). Вміст трансфераз у крові хворих на ЦПХ перевищував норму в 2,5-3 рази. Коефіцієнт Де Рітіса був менший від 1,0 як у пацієнтів із ЦПХ, так і у хворих на ЦП. Подібні співвідношення характерні для цитолітичного синдрому на тлі некротичного пошкодження гепатоцитів (О.Я.Бабак,1999).

Вміст загального білка у хворих на ЦПХ коливався в межах здорових осіб на тлі незначної гіпоальбумінемії. Активність протромбіну була зменшена, а вміст фібриногену А – збільшений, порівняно з хворими на ЦП.

Рівень ЛФ в пацієнтів на ЦПХ становив (31,03±0,45) ммоль/л, на ЦП – (16,34±0,27) ммоль/л (р<0,05), ГГТП - (6,62±0,29) ммоль/с х л і (3,69±0,14) ммоль/с х л (р<0,05).

Ускладеннями ЦПХ в 96,00% випадків була гепатоцелюлярна недостатність ІІ-ІІІ ступеня (при ЦП – 72,00%) і портальна гіпертензія. І ступінь портальної гіпертензії відмічався в 10,00% випадків у хворих на ЦПХ (ЦП – 32,00%), ІІ ступінь - у 44,00% і 42,00% і у решти - ІІ-ІІІ ступінь (46,00% і 26,00%). Асцит спостерігався відповідно у 88,00% (ІІа) і 82,00% (ІІб). Ступінь вираженості асцитичних проявів із урахуванням наявності асциту і набряків окремих ділянок тіла становила (2,24±0,16) і (1,88±0,19) балів (р>0,05). Таким чином, при ЦПХ диспепсичний, астено-вегетативний, цитолітичний, мезенхімально-запальний синдроми мають більшу вираженість, ніж при ЦП.

При визначенні стану процесів ПОЛ та АОС у хворих на ЦПХ і ЦП встановлено, що вміст МА в них підвищувався на 40,83% і 27,13%, порівняно зі здоровими (р<0,05). Рівень СОД зменшився відповідно на 77,38% і 61,31%, а різниця між ЦПХ і ЦП становила 41,53%. Вміст каталази, ГР і ГП був підвищений (р<0,05). У хворих на ЦПХ вірогідно зменшувався вміст Цп і Тр. Виявлені зрушення ПОЛ і показників АОС стверджують погіршення можливостей АОС в обох групах хворих, які були більш вираженими в пацієнтів із ЦПХ.

Баланс між про- і протизапальними цитокінами у хворих на ЦПХ і ЦП, порушений. Ми виявили, що у хворих на ЦПХ і ЦП рівень TNF-α збільшився відповідно в 3,31 (р<0,05) і 1,29 рази (р>0,05); INF-γ - у 7,46 (р<0,05) і 3,83 рази (р>0,05); ІЛ-1β - у 1,36 (р<0,05) і 1,06 рази (р>0,05); ІЛ-6 – у 7,91 (р<0,05) і 3,38 рази (р<0,05), що свідчить за пошкодження тканин печінки на тлі холестазу і активації її макрофагів – продуцентів прозапальних цитокінів. Водночас вміст ІЛ-2 зменшився на 34,9% (р<0,05) і 27,22% (р>0,05), ІЛ-4 – на 34,01% (р<0,05) і 19,06% (р>0,05).

Вміст колагену ІV у хворих на ЦПХ був у 2 рази більший, ніж у хворих на ЦП (р<0,05), що засвідчує значний ступінь фіброзування у хворих на ЦПХ з вираженими проявами процесу “капіляризації” печінкової часточки.

Нами виявлено пригнічення Т- і В-клітинної ланки імунітету як у хворих на ЦПХ, так і у хворих на ЦП, порівняно зі здоровими. Кількість Т-лімфоцитів CD3+ зменшилась на 11,86% (р<0,05) і 3,12% (р>0,05), Т-лімфоцитів/хелперів (CD4+) - на 24,71% (р<0,05) і 1,25% (р>0,05), активованих Т-лімфоцитів (ІПО 47+) – на 37,94% (р<0,05) і 8,84% (р>0,05), відносно здорових осіб. У В-ланці імунітету загальна кількість В-клітин (CD24+, ІПО 24) при ЦПХ і ЦП зменшилась на 17,98% (р<0,05) і 6,63% (р>0,05), активованих В-лімфоцитів – на 37,94% (р<0,05) і 8,84% (р>0,05). Кількість CD56+(NK)–клітин у хворих на ЦПХ і ЦП збільшилась на 38,56% (р<0,05) і 22,91% (p<0,05).

Ми діагностували збільшення кількості CD95+клітин в 2,98 (р<0,05) і 1,75 рази (р<0,05). На цій підставі можна стверджувати, що холестаз погіршує стан імунного захисту і це відбувається через каскад реакцій, які розгортаються після зв’язування рецепторів лімфоцитів родини Fas (CD95+) і приводять до загибелі клітин. Водночас зі змінами в розподілі лімфоцитів ми спостерігали вірогідне збільшення IgM, IgА і IgG.

Морфологічно (аутопсійний матеріал від 10 померлих на ЦПХ) у 2 хворих ми спостерігали картини ХГХ з переходом у ЦП, у решти хворих - мікронодулярний портальний ЦП. Перехід ХГ в ЦП характеризувався розширенням перипортальних зон, повнокрів’ям, розростанням пучків сполучної тканини на тлі перипортального некрозу гепатоцитів. У гепатоцитах усіх зон печінкової часточки виявлялись дистрофічні зміни, дрібно- і крупновакуольна дистрофія, їх вогнищеві некрози, лімфо-плазмоцитарна інфільтрація портальних трактів із розповсюдженням пучків сполучної тканини до центру часточок, внутрішньочасточкова інфільтрація лімфоцитами. В окремих ділянках паренхіма забарвлювалась у жовтуватий колір.

В інших випадках ми спостерігали картини дрібновузлового цирозу печінки з усіма його проявами. У синусоїдних капілярах порушувався кровоплин, виникав перикапілярний склероз, що відповідає ознакам капіляризації синусоїдів. Чітко прослідковувалися ознаки перидуктального фіброзу з відкладанням колагену. Епітелій жовчних проток був пошкоджений. Просвіт проток не контурувався.

На мікропрепаратах печінки при ЦПХ в розширених жовчних капілярах спостерігалися коричневі жовчні циліндри. Найчастіше вони траплялись у центральних ділянках часточки. Гепатоцити містили жовчні краплі і зерна різних розмірів і ступеня насиченості. Печінкові балки в стані дезорганізації. Виявлявся перисинусоїдальний склероз. Подекуди в стінці капіляра ідентифікувалися лімфоцити, ліпоцити і макрофаги.

У гепатоцитах проміжної (ІІ-ї) зони спостерігались гепатоцити з великим вмістом жовчі, рівномірно розташованій в їх цитоплазмі, гепатоцити з великою жовчною вакуоллю, гепатоцити з дрібними прозорими вакуолями, а також клітини з великими ацидофільними гранулами, які за будовою нагадували тільця Каунсилмена. Синусоїдні гемокапіляри розширені, в їх стінці виявлялись тонкі колагенові волокна. У перипортальній (І-й) зоні печінкової часточки багато клітин із холестатичними проявами. У цій зоні часточки через перипортальний некроз гепатоцитів виявлялися прояви інтенсивного периваскулярного фіброзування судин печінкової тріади.

Дослідження показали, що площа профілю гепатоцитів у хворих на ЦПХ зменшувалась до (118,48±23,54) мкм2, при ЦП – до (146,37±19,32) мкм2, у здорових - (182,17 ± 2,54) мкм2 (р<0,05). Серед гепатоцитів визначаються клітини переважно дрібних розмірів. Великі за розмірами гепатоцити в стані жирової дистрофії. Морфометричне дослідження виявило зменшення площі ядер гепатоцитів до (23,08±2,55 мкм2), при ЦП – (27,18±0,17) мкм2 (р<0,05), у здорових (35,32 ± 0,60) мкм2. При цьому зміни форми клітини та її ядра, збільшення коефіцієнта форми підтверджує деформацію гепатоцитів та їх ядер. Ці прояви свідчать на користь пошкодження в клітинах елементів цитоскелету і є типовими морфологічними ознаками апоптичної клітини.

Ми встановили, що при лікуванні хворих на ХГХ зі включенням у схему лікування берлітіону і ліпіну, ослаблення проявів больового, астено-вегетативного та диспепсичного синдромів у хворих ІІІа підгрупи спостерігалось на кінець 8-9-ї доби, ІІІб - 5-6-ї доби, у ІІІв – 4-6-ї доби, а їх зникнення в ІІІа підгрупі (базова терапія) на (13,49±0,69) добу і ІІІб і ІІІв - на (10,48±0,50) добу.

Ступінь вираженості астено-вегетативного синдрому вірогідно зменшився у хворих ІІІа підгрупи на 65,38%, ІІІб - 78,02%, ІІІв – 79,07%; вираженість диспепсичних розладів - на 65,38%, 69,20% і 81,25%; больового синдрому - на 64,96%; 65,84% і 88,09%.

У пацієнтів ІІІа підгрупи (базова терапія), при ультразвуковому дослідженні регрес розмірів печінки був незначним. При пальпації встановлено, що печінка виступала з-під реберної дуги до лікування у хворих ІІІа підгрупи – на (2,95±0,20) см, ІІІб - (3,93±0,56) см, ІІІв – (4,19±0,57) см. Після проведеного курсу лікування цей показник змінився відповідно до (2,16±0,43) см (р>0,05), (2,86±0,36) см (р<0,05) і (2,47±0,55) см (р<0,05). Ступінь вираженості гепатомегалії зменшилась при цьому у хворих ІІІа підгрупи на 42,64% (р<0,05), ІІІб - на 48,55% (р<0,05); ІІІв - на 60,00% (р<0,05).

Водночас визначались позитивні зміни в клінічному та біохімічному аналізах крові. Рівень гемоглобіну у хворих ІІІа підгрупи піднявся - на 7,07%, ІІІб - 8,69%, ІІІв – 8,70%. Вираженість анемічного синдрому зменшилась у хворих ІІІа підгрупи - на 53,13% (р<0,05), ІІІб - 84,36% (р<0,05), ІІІв - 80,96% (р<0,05). Кількість еритроцитів зросла невірогідно у хворих ІІІа підгрупи на 8,73%, ІІІб - 10,66%, ІІІв - 13,46%. Кольоровий показник у хворих усіх підгруп вірогідно зріс. Кількість лейкоцитів у хворих ІІІа підгрупи зменшилась на 4,98%, ІІІб - 28,77%, ІІІв - майже не змінилась, залишаючись у всіх групах у межах здорових. ШОЕ вірогідно зменшилось. При дослідженні лейкоцитарної формули виявлено, що кількість лейкоцитів коливалась невірогідно в межах здорових осіб.

Морфометричне дослідження еритроцитів показало, що у хворих ІІІа підгрупи площа їх профілю зросла від (46,12±0,62) мкм2, до (47,46±0,32) мкм2 (р>0,05) і відбулось збільшення кількості клітин із площею понад 50,00 мкм2 на 19,70%), ІІІб - площа профілю еритроцита після лікування вірогідно збільшилась, але не досягла рівня здорових осіб, а ІІІв - майже наблизилась до показника в здорових.

При застосуванні в лікуванні хворих на ХГХ ми виявили, що периметр еритроцитів під час лікування різними засобами збільшувався і в найбільшій мірі наблизився до показника в здорових у ІІІб і ІІІв підгрупах. До того ж, особливо, у хворих ІІІв підгрупи, виявлено, що більшість деформованих еритроцитів стали більш округлими і набули дископодібної форми. Слід відмітити, що після курсу лікування берлітіоном і ліпіном показники еритроцитів максимально наближались до показників здорових.

Біохімічний аналіз крові показав, що вміст загального білірубіну у хворих ІІІа підгрупи зменшився на 18,48% (р>0,05); ІІІб - 49,69%, ІІІв - 40,28% (p<0,05). Динаміка зменшення вмісту прямого білірубіну в ІІІа підгрупі хворих становила на кінець другого тижня 25,46%, ІІІб - 43,3%, ІІІв – 77,18%. Активність АСТ у хворих ІІІа підгрупи зменшилась на 28,05%, ІІІб - 39,24%, ІІІв - 58,04%; АЛТ – відповідно - на 26,60%, 34,70%, 49,62%; показник тимолової проби - на 16,49% (р>0,05), 27,83% (р<0,05), 37,92% (р<0,05).

Показники холестазу динамічно змінились: у хворих ІІІа підгрупи активність ЛФ знизилася на 15,93% (р>0,05), ІІІб – 18,32% (р<0,05), ІІІв – 20,35% (р<0,05); а ГГТП відповідно - на 45,82% (р>0,05), 73,64% (р<0,05) і 73,94% (р<0,05). Тобто, грунтуючись на отриманих нами даних, вважаємо, що прояви цитолітичного синдрому, зменшились: у хворих ІІІа підгрупи на 33,66% (р>0,05), ІІІб - 42,98 (р<0,05), ІІІв – 66,90 (р<0,05).

Рівень холестерину у хворих зменшився незначно в усіх підгрупах, а вміст β-ліпопротеїдів – у ІІІа підгрупі на 10,29% (р>0,05), ІІІб – 23,19% (р<0,05), ІІІв – 32,80% (р<0,05). Вміст глюкози в крові хворих на ХГХ під впливом різних схем лікування не зазнав вірогідних змін.

Синтетична функція печінки під впливом берлітіону і ліпіну активізувалась. При цьому вміст альбумінів у хворих ІІІа збільшився на 1,03% (р>0,05), а рівень глобулінів зменшився на 0,9% (р>0,05); ІІІб відповідно - на 8,20% (р>0,05) і 8,95% (р>0,05); ІІІв - на 18,56% (р<0,05) і 18,34%. Водночас індекс альбуміни/глобуліни в найвищому ступені зріс у хворих ІІІб підгрупи (на 33,06%) (р<0,05).

У системі ПОЛ і АОЗ у хворих на ХГХ ІІІа підгрупи вміст МА на момент зникнення клінічних проявів зменшився на 13,6% (р<0,05), ІІІб – 28,73% (р<0,05), ІІІв – 32,78% (р<0,05). Рівень СОД відповідно збільшився на 10,22% (р>0,05), 28,29% (р<0,05) і 42,22% (р<0,05). Водночас активність каталази в ІІІа, ІІІб і ІІІв підгрупах зменшилася на 7,60% (р>0,05), 10,88% (р>0,05), 14,10% (р<0,05); ГР – на 7,56% (р>0,05), 35,12% (р<0,05), 40,47% (р<0,05); ГП - на 14,29% (р>0,05), 23,38% (р<0,05) і 28,57% (р<0,05).

Свідченням поліпшення функціонального стану печінки було вірогідне підвищення рівня Цп і Тр в крові хворих на ХГХ при лікуванні берлітіоном, берлітіоном і ліпіном. Імовірно, берлітіон (α-ліпоєва кислота) при ХГХ, як і при інших хронічних дифузних захворюваннях печінки, знешкоджує вторинні продукти окислення і сприяє відновленню рівноваги системи ПОЛ–АОС, а ліпін водночас підсилює антиоксидантну дію і стабілізує плазматичні мембрани клітин та мембрани їх органел.

При дослідженні цитокінового профілю хворих на ХГХ нами встановлено, що рівень прозапальних цитокінів у хворих ІІІб і ІІІв підгруп при корекції берлітіоном односпрямовано зменшився, порівняно зі станом до лікування і з результатами у хворих ІІІа підгрупи. Поєднане використання берлітіону і ліпіну сприяє максимальному підвищенню рівня IL-2 і ІЛ-4.

Вміст колагену IV у плазмі крові хворих на ХГХ ІІІа підгрупи зменшився на 3,26% (p>0,05); ІІІб - 18,55% (р<0,05), ІІІв – 18,97% (р<0,05).

Позитивний ефект лікування берлітіоном і ліпіном виявлено нами при дослідженні нами субпопуляційного вмісту лімфоцитів периферійної крові. Так, кількість лімфоцитів (CD3+) у хворих ІІІа підгрупи зросла на 1,17% (р>0,05), ІІІб - 6,68% (р<0,05), ІІІв - 11,30% (р<0,05). Спостерігалося збільшення Т-лімфоцитів/хелперів (CD4+ клітин) у динаміці лікування хворих ІІІа підгрупи на 7,71% (р>0,05), ІІІб - 12,68% (р<0,05), ІІІв - 19,92% (р<0,05). Вміст CD8+ лімфоцитів у ІІІа підгрупі мало змінився, ІІІб збільшився на 7,73% (р<0,05), ІІІв – на 9,94%, що свідчить про відновлення і поліпшення координації процесів кооперації лімфоцитів в імунній відповіді. При цьому вміст активованих Т-лімфоцитів ІПО47+(HLA-DR) у хворих ІІІа підгрупи зріс на 16,12% (р>0,05), ІІІб - 17,87% (р<0,05); ІІІв - 44,82% (р<0,05).

Щодо В-ланки імунітету, встановлено, що у хворих ІІІа підгрупи кількість В-клітин CD24+ (ІПО24) зросла на 8,17% (р>0,05), ІІІб - 12,97% (р<0,05), ІІІв - 25,71% (р<0,05). Субпопуляція активованих В-лімфоцитів CD150+(ІПО 3+) у хворих ІІІа підгрупи зросла на 15,33% (р>0,05), ІІІб - 33,32% (р<0,05), ІІІв - 54,85% (р<0,05), тобто визначалась найбільшою динамікою.

За цих умов реакція CD56+ (NK) лімфоцитів полягала в зменшенні їх кількості, а саме: на 7,75% (р>0,05), 13,03% (р<0,05) і 24,71% (р<0,05).

В обстежених нами хворих підвищений вміст CD95+лімфоцитів свідчив за наявність Fas-залежного апоптозу. Лікування зменшило число цих лімфоцитів у ІІІа підгрупі на 18,01% (р>0,05), ІІІб - 38,68% (р<0,05), ІІІв -49,29% (р<0,05), що відбувалося на тлі відновлення кількості активованих Т- і В-клітин та Т-хелперних субпопуляцій лімфоцитів.

Результатом поліпшення стану Т- і В-клітин стало зменшення вмісту IgM у вищезазначених підгрупах на 13,14% (р>0,05) на 18,07% (р<0,05), 25,87% (р<0,05); IgА на 4,97% (р>0,05), 10,70% (р<0,05) і 18,75% (р<0,05); IgG – на 0,5% (р>0,05), ІІІб - 14,77% (р<0,05), ІІІв – на 25,83% (р<0,05). Таким чином, на підставі отриманих результатів можна припускати, що імунна відповідь у хворих на ХГХ, у лікувальну схему яких були включені берлітіон і ліпін, є більш повноцінною, ніж у хворих із застосуванням засобів базової терапії.

Наші результати по вивченню ефективності застосування урсофальку в комплексному лікуванні хворих на ХГХ показали, що у хворих на ХГХ IVб підгрупи спостерігалося швидше зменшення проявів больового, астено-вегетативного і диспепсичного синдромів у порівнянні з IVa підгрупою. На момент виписки хворих зі стаціонару вираженість проявів холестазу зменшилась у хворих ІVа підгрупи на 32,56% (р<0,05) і ІVб - 76,47% (р<0,05); астено-вегетативного синдрому - на 65,38% (р>0,05) і 82,40% (р<0,05); диспепсичного синдрому – на 62,77% (р<0,05) і 83,05% (р<0,05); больового синдрому - на 64,96% (р<0,05) і 82,10% (р<0,05).

При ультразвуковому дослідженні регрес розмірів печінки у хворих на ХГХ ІVа підгрупи був незначним, ІVб підгрупи - права частка печінки зменшились на 7,85% (р>0,05), ліва - на 11,85% (р>0,05).

Клінічний аналіз показав, що вміст гемоглобіну у хворих ІVа підгрупи зріс на 7,07% (р>0,05), ІVб – 8,94% (р<0,05), кількість еритроцитів – на 8,73% (р>0,05) і 14,36% (р<0,05). Вираженість проявів анемічного синдрому зменшилась на 53,13% (р>0,05) і 75,00%,(р<0,05), число лейкоцитів - на 4,98% (р>0,05) і 11,46% (р<0,05), ШОЕ - на 47,17% (р<0,05) і 56,11% (р<0,05). У лейкоцитарній формулі крові відбулися незначні зміни.

Морфометричне дослідження еритроцитів виявило збільшення площі профілю еритроцита на 2,90% (р>0,05, ІVа) і 11,99% (р<0,05, IVб), периметру - на 0,92% (р>0,05) і 9,07%, а коефіцієнт форми зменшився. Тобто підтвердилась думка про те, що УДХК виконує роль стабілізатора мембран.

Біохімічні характеристики крові під впливом урсофальку покращились: вміст загального білірубіну вірогідно зменшився у хворих IVа підгрупи на 46,65%, IVб - на 59,16%; прямий білірубін - на 42,65%, і 59,68%. Активність АСТ при цьому зменшилася у хворих IVа підгрупи на 28,05% (р>0,05), IVб - на 43,43% (р<0,05); АЛТ - на 26,60% і 41,80% (р<0,05), тимолова проба - на 16,49% (р>0,05) і 42,71% (р<0,05). Рівень глюкози, загального холестерину та загального білка не зазнали помітних змін. Вміст альбумінів помітно збільшився, а глобулінів зменшився.

У показниках холестазу спостерігали зменшення активності ЛФ у хворих IVа підгрупи на 15,28%, р<0,05), IVб - 27,95% (р<0,05), ГГТП - на 35,79% (р<0,05) і 73,51% (р<0,05).

При дослідженні стану ПОЛ та АОС встановлено, що рівень МА виявив зменшення у хворих IVа підгрупи на 13,23% (р>0,05), IVб - на 34,38% (р<0,05). Активність СОД зросла відповідно на 10,22% (р>0,05) і 87,50% (р<0,05), активність каталази зменшилася на 10,94% (р<0,05) і 14,81% (р<0,05), ГР - на 38,87% (р<0,05) і 48,49% (р<0,05), ГП - на 16,46% (р>0,05) і 31,82% (р<0,05). Тобто висока активність СОД і зниження активності каталази у хворих на ХГХ, пролікованих урсофальком, засвідчують високий рівень дезактивації супероксиду і пероксиду водню і покращення стану системи глутатіону (Барабой В.А., Сутковой Д.А.,1997). Відбулося вірогідне зростання вмісту Цп і Тр. Збільшення вмісту Цп свідчить за те, що гепатоцити починають синтезувати його у великих кількостях уже в результаті 14-денного лікування урсофальком.

У цитокіновій мережі відбулося зниження рівнів інтерлейкінів у хворих IVа і IVб підгруп: IЛ-1β на 12,21% (р>0,05) і 29,25% (р<0,05), TNF-α - на 21,02% (р<0,05) і 26,97% (р<0,05), INF-γ - на 14,87% (р>0,05) і 28,42), IЛ-6 на 28,15% (р<0,05) і 68,57% (p<0,05). Вміст цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-4 підвищувався - на 27,59% (p<0,05) і 46,15% (p<0,05); на 9,09% (р>0,05) і 11,80% (p<0,05). Тобто ми спостерігали ослаблення прозапальної ланки цитокінової мережі і посилення протизапальних цитокінів.

У хворих IVa підгрупи вміст колагену IV зменшився на 3,26%, IVб - на 33,80%. Тобто урсофальк має позитивний вплив і, зменшуючи вміст колагену IV, ймовірно, сприяє ослабленню фіброзувальних процесів у печінці.

Водночас зі змінами в цитокіновій мережі у хворих на ХГХ до і після лікування визначалися зміни в кількості лімфоцитів різних субпопуляцій, які мають певну, чітко окреслену функцію в процесах імунітету - збільшення процентного вмісту Т- і В-лімфоцитів різних кластерів диференціації, з виразним зменшенням кількості натуральних кілерів і апоптичних лімфоцитів.

Як наслідок перерозподілу кількості Т- і В-лімфоцитів, згідно їх участі в імунних реакціях, ми виявили порушення в гуморальній ланці імунітету. Вміст імуноглобулінів зменшився. Зменшення IgM вмісту свідчить за те, що при застосуванні урсофальку, антигенне навантаження на організм зменшилось і активізувались процеси фагоцитозу. Зменшення вміст імуноглобулінів класу А показало, що відбувається ефективний процес детоксикації від речовин, які характеризують перебіг ХГХ. Продукція IgG у хворих IVб підгрупи максимально наблизилася до здорових.

Для хворих на ЦПХ п’ятої групи в усіх підгрупах до лікування скарги були типовими. У результаті проведеного лікування різними засобами вираженість больового синдрому вірогідно зменшилася у Va підгрупі на 78,78%, Vб - на 80,01%, Vв - на 80,43%; астено-вегетативного синдрому - на 62,42%, 73,23% і 77,53%; диспепсичного синдрому - на 70,21%, 72,73% і 80,08% відповідно на 9-10 добу, на кінець 6-7-ї доби і 6-7-ї добу, а їх зникнення – на (13,49±0,69) добу, (12,48±0,50) добу і (10,84±0,55) добу. Прояви холестазу зменшились у хворих Vа підгрупи на 58,86% (р<0,05), Vа - 71,54%, (р<0,05), Vв - 66,00% (р<0,05).

При ультразвуковому дослідженні значних якісних змін у печінці не відбулося. У хворих Vа підгрупи регрес розмірів печінки був незначним. У хворих Vб підгрупи ми виявили вірогідне зменшення розмірів правої частки (на 6,83%, р<0,05) і невірогідне лівої частки - на 8,35%. У хворих Vв підгрупи розміри печінки зменшились – вірогідно права частка і невірогідно - ліва. Ступінь вираженості гепатомегалії зменшилась на 37,70%, 44,40 і 47,98% (р<0,05).

Клінічний аналіз крові показав збільшення вмісту гемоглобіну. Вираженість анемічного синдрому зменшилася на 55,45%, 61,44% і 69,63% (р<0,05). Кількість еритроцитів у найбільшому ступені зросла при застосуванні берлітіону у хворих Vб підгрупи. Кількість лейкоцитів залишалась у всіх групах у межах здорових. ШОЕ зменшилася у хворих Vа підгрупи на 11,18 % (р>0,05); Vб - 20,65% (р<0,05); Vв - 30,17% (р<0,05). Лейкоцитарна формула не виявила значних відхилень від інтервалів у межах здорових.

Морфометричне дослідження еритроцитів показало, що площа профілю еритроцита у хворих Va підгрупи збільшилась на 1,39% (р>0,05), Vб - 6,12% (р<0,05), Vв - 7,11% (р<0,05), але не досягала показника здорових осіб. Величина периметру еритроцитів не зазнала значних змін. У мазках крові хворих зменшилась кількість деформованих еритроцитів, які набували більш округлої форми. Важливо, що під впливом берлітіону і ліпіну за коефіцієнтом форми вони максимально наближалися до процентного складу еритроцитів у здорових і це свідчить за відновлення мембран еритроцитів і нормалізацію їх ліпідного складу.

Біохімічний аналіз крові показав, що вміст загального білірубіну у хворих Va підгрупи зменшився на 19,03% (р<0,05), а прямого – на 14,63% (p>0,05), Vб - на 32,42% (р<0,05) і на 27,06% (р<0,05), Vв - на 36,66 % (р<0,05) і 41,32% (р<0,05). Тобто найвиразніше зменшення рівня як загального, так і прямого білірубіну спостерігається при застосуванні берлітіону і ліпіну в комплексі.

Активність АСТ у хворих Va підгрупи зменшилась на 33,73% (р<0,05), Vб - 41,00% (р<0,05), Vв - 41,67% (р<0,05), а АЛТ – на 26,32% (р>0,05); 36,27% (р<0,05) і 41,86% (р<0,05). Активність ЛФ у хворих Va підгрупи зменшилася на 15,93% (р>0,05), Vб – 18,32% (р<0,05), Vв – 20,29% (р<0,05), ГГТП – на 45,82% (р<0,05), 55,61% (р<0,05) і 71,28% (р<0,05). Прояви цитолітичного синдрому, зменшились у хворих Va підгрупи на 62,02% (р<0,05), Vб - 73,68% (р<0,05), Vв – 72,83 (р<0,05). Показник тимолової проби відповідно - на 16,09% (р>0,05), 31,29% (р<0,05) і 40,47% (р<0,05). Рівні холестерину, β-ліпопротеїдів і глюкози мали невірогідні зміни.

Вміст загального білка збільшився у хворих Va підгрупи на 1,35% (р>0,05), Vб - 1,53% (р>0,05), Vв – 5,91% (р>0,05). Результатом лікування стало збільшення альбумінів у відповідних підгрупах на 2,42% (р>0,05), 3,84% (р>0,05) і 8,45% (р<0,05), при зменшенні вмісту глобулінів. Загалом вираженість порушення синтетичної функції зменшилась на 25,65% (р>0,05), 33,45% (р<0,05) і 80,9% (р<0,05).

Щодо показників коагуляційного гемостазу, ми в усіх підгрупах хворих спостерігали підвищення активності протромбіну, а саме: у хворих Vа підгрупи – на 4,01% (р>0,05), Vб – 8,53% (р<0,05), Vв – 8,96% (р<0,05).

Дослідження крові на вміст продуктів ПОЛ та АОС в обстежених нами хворих на ЦПХ, виявили глибокі зміни цих показників. Так, вміст МА у хворих Vа підгрупи зменшився на 6,97% (р>0,05), Vб - 18,59 % (р<0,05), Vв – 25,28% (р<0,05). Активність СОД у хворих на ЦПХ Vа підгрупи збільшилася на 40,26% (р<0,05), Vб - 131,88% (р<0,05); Vв – 162,86% (р<0,05. Активність каталази зменшилась у відповідних групах на 14,03% (р<0,05), 14,36% (р<0,05) і 19,63% (р<0,05); ГР - на 5,63% (р>0,05), 15,63% (р<0,05) і 23,75% (р<0,05); ГР - на 2,06% (р>0,05), 6,92% (р>0,05) і 16,04% (р<0,05). Концентрація Цп зросла на 18,05% (р<0,05), 25,28% (р<0,05) і 50,19%, а ступінь насиченості Тр залізом - на 5,88% (р>0,05), 12,30% (р<0,05) і 32,11% (р<0,05). Тобто найкращі результати спостерігалися при лікуванні комплексом берлітіону і ліпіну і можна стверджувати, що відбувалась стабілізація стану мембраних структур гепатоцитів і поліпшились їх функції.

Ми приділили увагу у хворих на ЦПХ цитокіновому статусу крові до і після проведеного лікування запропонованими засобами. Встановлено, що рівень ІЛ-1β зменшився в Va, Vб і Vв підгрупах відповідно на 33,60% (р>0,05), 41,26% (р<0,05) і 47,32% (р<0,05); TNF-α - на 57,81% (р<0,05), 66,60% (р<0,05) і 66,98% (р<0,05). Підтверджується думка дослідників про тісний зв’язок між продукцією TNF-α та ІЛ-1β. Оскільки до впливу надлишкової кількості TNF-α належать: набряк гепатоцитів, індукція апоптозу клітин і участь у виникненні синдрому холестазу (Ивашкин В.Т.,1998), то при зниженні його рівня, вочевидь, саме ці ознаки призводять до протилежного ефекту і поліпшення стану хворих на ЦПХ. Вміст INF-γ, який підтримує неспецифічне запалення і регулює імунну відповідь у хворих Vа, Vб і Vв підгруп зменшився на 45,56% (р<0,05), 53,62% (р<0,05) і 54,60% (р<0,05). Хоча його рівень залишився високим, порівняно зі здоровими особами. Рівень ІЛ-6 у відповідних групах хворих зменшився на 37,91% (р<0,05), 42,40% (р<0,05) і 52,31% (р<0,05.

Вміст інтерлейкіну-2 збільшився у хворих Va підгрупи на 17,39% (р>0,05), Vб – 23,50% (р<0,05) і Vв - 31,69% (р<0,05). Наслідком збільшення вмісту ІЛ-2, який продукується активованими Т-лімфоцитами-хелперами, стала проліферація Т-клітин і диференціювання В-лімфоцитів, стимуляція функцій натуральних кілерів, що має велике значення для подальшого перебігу ЦПХ. Рівень ІЛ-4 збільшився на 34,72% (р<0,05, Vа), 38,96% (р<0,05, Vб) і 55,41% (р<0,05, Vв). Підвищення рівня ІЛ-4 мало позитивний вплив на проліферацію В-клітин і водночас ІЛ-4 пригнічував продукцію ІЛ-1, ІЛ-6 і TNF-α, що мало значення для активізації протизапальних процесів у печінці.

При імуноферментному аналізі крові на колаген IV ми встановили, що у хворих Va підгрупи він зменшився на 5,52% (р>0,05), Vб – 10,14% (р>0,05), Vв – 12,88% (р>0,05).

Результати дослідження фенотипу основних субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові у хворих на ЦПХ показали, що кількість Т-лімфоцитів CD3+ у хворих Va підгрупи зросла на 3,08% (р>0,05), Vб - 5,39% (р<0,05), Vв – 7,57% (р<0,05), Т-лімфоцитів/хелперів (CD4+) відповідно - на 19,78% (р<0,05), 29,23% (р<0,05) і 31,57% (р<0,05), Т-лімфоцитів кілерів/супресорів (CD8+) - на 3,32% (р>0,05), 7,44% (р<0,05) і 13,35% (р<0,05); імунорегуляторний індекс - на 13,89% (р>0,05), 20,37% (р<0,05) і 18,19% (р<0,05). Число активованих Т-лімфоцитів (ІПО 47) стало більшим у всіх трьох підгрупах хворих.

Кількість В-лімфоцитів CD24+ збільшилась у хворих Va підгрупи на 10,00% (р>0,05), Vб – 11,28% (р<0,05), Vв - 13,18% (р<0,05). Водночас, у цих же хворих зменшилось число активованих В-лімфоцитів.

У хворих Va підгрупи після лікування кількість CD95+/АРО-1 апоптичних клітин зменшилась на 23,08% (р<0,05), Vб – 29,02% (р<0,05), Vв - 37,79% (р<0,05), тобто, застосування берлітіону і ліпіну сприяє поліпшенню цієї ланки імунної відповіді. Паралельно зі змінами в розподілі лімфоцитів ми спостерігали збільшення вмісту імуноглобулінів IgM, IgА та IgG у сироватці крові. Таким чином, застосування берлітіону у комплексі з ліпіном при лікуванні ЦПХ є патогенетично обгрунтованим і високоефективним.

Включення в схему базової терапії урсофальку мало вплив на ефективність лікування ЦПХ, що проявлялося в більш вираженій позитивній динаміці клінічних, біохімічних та цитокінових показників, порівняно з застосуванням засобів базової терапії. Ослаблення проявів астено-вегетативного, диспепсичного та больового синдромів в основній групі (при корекції урсофальком) спостерігалось на кінець 5-6-ї доби, а їх зникнення на кінець 2-го тижня лікування. Водночас при включенні в схему лікування урсофальку ми відмітили, що зміни кожного синдрому проявляються по-різному. Так, ступінь вираженості холестатичних проявів зменшувалась у хворих VIa підгрупи на 56,86% (р<0,05), VІб – 75,88% (р<0,05); прояви астено-вегетативного, диспепcичного та больового синдромів відповідно – на 61,14% (р<0,05) і 75,89% (р<0,05); 70,43% (р<0,05) і 97,04% (р<0,05); 81,16% (р<0,05) і 87,76% (р<0,05). Подібні співвідношення спостерігались щодо інших синдромів – набряково-асцитичного, гепатомегалічного, геморагічного, анемічного і цитолітичного.

Наші спостереження показали, що зменшення правої частки печінки відбувалося майже в однаковій мірі як у VIа, так і у VIб підгрупах хворих, хоча в останніх ліва частка зменшувалася в більшому ступені.

Клінічний аналіз крові показав,що вміст гемоглобіну зріс у хворих VIа підгрупи – на 7,07% (р>0,05), VIб – 17,97% (р>0,05), кількість еритроцитів відповідно – на 0,3% (р>0,05) і 25,00% (р<0,05); кількість лейкоцитів зменшилась на 8,54% (р>0,05) і 1,98% (р>0,05); ШОЕ - на 29,39% (р<0,05) і 1,18% (р>0,05). У лейкоцитарній формулі вірогідно зменшилась кількість сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів та еозинофілів (VIб підгрупа).

Спеціальне дослідження еритроцитів у мазках крові хворих на ЦПХ виявило збільшення їх площі у пацієнтів VIа підгрупи – на 1,68% (р>0,05), VІб – 7,68% (р<0,05); периметру - на 2,05% (р>0,05) і 2,19% (р>0,05); зменшення коефіцієнта форми на 22,77% (р>0,05) і 36,46% (р<0,05), що наближає ці показники до таких у здорових.

Водночас визначались позитивні зміни в біохімічному аналізі крові. Вміст у крові загального білірубіну в VIa підгрупі зменшився на 19,03 % (р>0,05), VIб - 46,04% (р<0,05). Водночас, у 5 хворих VIa підгрупи лікування виявилось неефективним і цей показник перевершував такий до лікування. У половини хворих VIб підгрупи зменшення загального білірубіну було понад 50,00% і в жодному випадку не перебільшувало вміст до лікування. Прямий білірубін зменшився відповідно на 17,29% (р>0,05) і 67,60% (р<0,05).

У хворих VIa підгрупи прояви жовтяниці зменшилися на 52,45% (р<0,05), VIб – 74,01% (р<0,05). Функціональний стан гепатоцитів, за оцінкою порушення пігментного обміну більш ефективно і позитивно змінився у хворих VIб підгрупи. У хворих на ЦПХ VIa підгрупи активність АСТ зменшилась на 31,33% (р<0,05), VІб - 42,11% (р<0,05), АЛТ - на 35,35% (р<0,05) і 43,22% (р<0,05), тимолова проба - на 33,03% (р<0,05) і 47,01% (р<0,05); активність ЛФ - на 35,22% (р>0,05) і 56,72% (р<0,05), a ГГТП - на 20,60% (p>0,05) i 49,16% (р<0,05).

Корекція урсофальком помірно впливала на стан білкового обміну: вміст загального білка піднявся на 1,50% (VІa, р>0,05) і досяг верхньої межі здорових i 9,69% (VІб). Позитивним було збільшення вмісту альбумінів - на 10,55% (р>0,05) і 21,42% (р<0,05), відповідно змінилося співвідношення альбуміни/глобуліни на користь альбумінів. Рівень активності протромбіну збільшився на 4,17% (р>0,05) і 23,45% (р<0,05).

Позитивний вплив урсофальку проявився у пригніченні процесів ПОЛ та підвищення АОС. Вміст МА у хворих VIa підгрупи зменшився на 6,97% (р>0,05), VІб - 18,58% (р<0,05). Про поліпшення антирадикального захисту свідчило зростання активності СОД на 67,39% (р<0,05) і 92,50% (р<0,05), зменшення каталази - на 11,94% (р>0,05) і 14,52% (р<0,05). Помірне зниження активності каталази, яка використовується на інактивацію Н202, що утворюється при дисмутації супероксидного аніон-радикала, сигналізує про зменшення її потреби в діяльності клітин і тим самим підтверджує ефективність лікування хворих на ЦПХ урсофальком.

У системі глутатіону вміст ГР зменшився на 1,38% (р>0,05) і 6,47% (р>0,05), ГП - на 5,63%, р>0,05) і 8,23%, р>0,05). Тобто, відбувалась достатня детоксикація пероксидних сполук і поліпшувався стан АОС глутатіону.

Вміст Цп у хворих VIа підгрупи збільшився на 1,69% (р>0,05), VIб – 19,27% (р<0,05), що дає підставу стверджувати поліпшення морфофункціонального стану гепатоцитів. Рівень Тр збільшився у відповідних підгрупах на 19,52% (р<0,05) і 30,69% (р<0,05). У сукупності отримані результати свідчать за покращання стану АОС при застосуванні у лікувальній схемі урсофальку.

Пошкодження продуктами ПОЛ клітинних мембран індукують синтез прозапальних цитокінів, активують клітини Купфера і експресію Fas-зв’язків, наслідком яких є апоптоз чи некроз гепатоцитів при ЦПХ. При лікуванні урсофальком вміст IL-1β у хворих на ЦПХ VIа підгрупи зменшився на 15,84% (р>0,05) і VIб - 16,79% (р<0,05), TNFα - на 21,50% (р>0,05) і 30,72% (р<0,05), INFγ - на 18,70% (р>0,05) і 32,63% (р<0,05). Найбільше зменшився вміст IL-6 - на 26,94% (р>0,05) і 63,60% (р<0,05), який бере участь у фіброзувальних процесах. Зменшення вмісту TNFα, INFγ і IL-1β свідчить за те, що негативний вплив прозапальних цитокінів послаблюється і можна очікувати пригнічення активності клітин, які експресують ці інтерлейкіни.

Вміст протизапальних цитокінів збільшився: IЛ-2 відповідно на 21,06% (р>0,05) і 50,53% (р<0,05); IЛ-4 – на 9,38% (р>0,05) і 33,58% (р<0,05). ІЛ-2 та IЛ-4 сприяють проліферації клону активованих В-клітин і зростання їх вмісту свідчить за покращення імунного статусу організму у хворих на ЦП з синдромом холестазу.

Використовуючи діагностичне значення колагену ІV, як індикатора фіброзу печінки, ми встановили що на момент ослаблення клінічних ознак, при включенні в схему лікування урсофальку вміст колагену ІV зменшився на 14,77%, а у хворих VIа підгрупи – на 5,55%, тобто урсофальк бере участь в ослабленні процесів фіброзу в печінці.

При оцінці функціонального стану імунної системи хворих на ЦПХ до і після лікування, встановлено, що порушені при ЦПХ координаційні процеси між субпопуляціями лімфоцитів у периферійній крові хворих поліпшились у більшому ступені при застосуванні урсофальку, порівняно з пацієнтами, в яких урсофальк не було залучено до лікування. Особливо виразним між результатами проведеної терапії базовими засобами і урсофальком було зростання вмісту CD4+ -лімфоцитів, ІПО47+ - Т-лімфоцитів, CD24+ В-лімфоцитів, CD150+ активованих В-лімфоцитів. Враховуючи той факт, що CD56+ клітини на своїй поверхні мають рецептори для цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-15, ці результати узгоджуються зі встановленими нами і описаними вище змінами в рівні ІЛ-2 – його відповідним зростанням у хворих обох підгруп. Водночас при включенні в схему лікування урсофальку в крові майже вдвічі зменшилася кількість апоптичних клітин.

Ми спостерігали значні зміни у вмісті імуноглобулінів у сироватці крові. Нами встановлено, що у хворих VІa підгрупи до лікування вміст IgM збільшувався до (2,25 ± 0,11) г/л, у VІa підгрупі – до (2,26 ± 0,06) г/л, після лікування становив у відповідних групах (2,04 ± 0,08) г/л (р>0,05) і (1,84 ± 0,12) г/л (р<0,05). Вміст IgА – відповідно зменшувався до (2,79 ± 0,09) г/л (р>0,05) і (2,77 ± 0,14) г/л (р<0,05), після лікування зменшувався до (2,66 ± 0,21) г/л і (2,72 ± 0,19) г/л (р<0,05). Рівень IgG мав позитивну динаміку збільшення і змінився від – (12,08 ± 0,65) г/л (VІa підгрупа) і (11,94 ± 1,06) г/л (VІб підгрупа) відповідно до (13,67 ± 0,27) г/л (p>0,05) і до (14,07 ± 0,12) г/л (р<0,05).

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі подане теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми щодо встановлення патогенетичних особливостей, клінічного перебігу, лабораторної діагностики, цитокінового та імунного статусу, морфологічних та морфометричних змін печінки у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки з синдромом холестазу з розробкою сучасної концепції та алгоритму діагностики і лікування виявлених порушень.

1.Перебіг хронічного гепатиту з синдромом холестазу характеризується активною клінічною картиною, порівняно з хворими без синдрому холестазу: вираженість астено-вегетативного синдрому вірогідно різнилась між групами хворих на 26,36%, больового – на 14,60%, жовтяниці – на 80,77%. У біохімічній картині крові вірогідно підвищувався рівень загального і прямого білірубіну, тимолової проби, активність лужної фосфатази, γ-глутамілтранспептидази, колагену IV.

2. У клінічному перебігу цирозу печінки з синдромом холестазу і без нього вираженість астено-вегетативного синдрому була вірогідно зменшена між групами хворих на 19,46%, диспепсичного синдрому – на 19,15%, абдомінально-больового – на 17,39%, жовтяниці – на 67,83%, гепатомегалії – на 25,00%. Ультрасонографічно: збільшення просвіту ворітної вени виявлено в 92,00% і 72,00%, потовщення стінки жовчного міхура – 46,00% і 36,00% і осад в просвіті –36,00% і 22,00%, спленомегалія – 74,00% і 68,00%. У клінічному аналізі крові – зменшення вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, значне підвищення ШОЕ. Вірогідно різними були вміст загального і прямого білірубіну, активність АСТ і АЛТ, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, збільшення вмісту глобулінів і колагену IV.

3. Важливим патогенетичним фактором посилення важкості перебігу хронічного гепатиту і цирозу печінки на тлі холестазу є підсилення процесів ПОЛ, збільшення вмісту його вторинних продуктів. Розбалансованість антиоксидантної системи проявляється пригніченням протирадикальних систем (зменшення активності супероксиддисмутази у хворих на ХГХ і ХГ, ЦПХ і ЦП - на 21,40% і 41,52%, церулоплазміну – на 34,43% і 27,84%, насиченості трансферину залізом – на 5,52% і 3,24%, зростання активності каталази – на 3,73% і 7,53%, глутатіонпероксидази – на 25,32% і 46,30%, глутатіонредуктази – на 49,50% і 7,53%). Порушення оксидантно-прооксидантного гомеостазу відбивається на морфо-функціональних властивостях еритроцитів - морфометрично зменшується площа профілю і периметр еритроцитів. Прояви патологічного пойкілоцитозу і анізоцитозу значні зсуви в гістограмі розподілу еритроцитів за площею профілю у бік дрібних еритроцитів і в гістограмі розподілу за коефіцієнтом форми – у бік деформованих еритроцитів визначаються в більшому ступені при хронічному гепатиті і цирозі печінки з синдромом холестазу, ніж без нього.

4.Перебіг хронічного гепатиту і цирозу печінки з холестазом, порівняно з звичайним, маніфестується дисфункцією імунної відповіді і проявляється депресією рівнів загальних лімфоцитів (різниця між ХГХ і ХГ, ЦПХ і ЦП становить 6,34% і 9,02% (р<0,05), Т-лімфоцитів хелперів (11,69% і 23,76%, р<0,05), Т лімфоцитів активованих (27,16% і 31,91%, р<0,05), В-лімфоцитів загальних (6,25% і 9,12%, р<0,05), В-лімфоцитів активованих (36,84% і 44,00%, р<0,05) і збільшенням вмісту натуральних кілерів (37,29% і 6,82%, р<0,05) і лімфоцитів апоптичних (61,67% і 73,33%, р<0,05). Водночас відбувається збільшення в крові вмісту прозапальних цитокінів - ІЛ-1β (48,71% і 28,25%, р<0,05), TNF-α (25,78% і 157,45%, р<0,05), INF-γ (14,28% і 94,27%, р<0,05), ІЛ-6 (175,16% і 133,86%, р<0,05) та зменшення рівня протизапальних інтерлейкінів - ІЛ-2 (15,87% і 13,03%, р<0,05), ІЛ-4 (2,67% і 18,47%) на тлі зростання титрів IgM, IgA i IgG.

5. У печінці хворих на хронічний гепатит із синдромом холестазу гістологічна картина поліморфна, виявляються запальні і некротичні зміни гепатоцитів, ознаки холестазу: гепатоцити центролобулярної зони заповнені жовчними пігментами, проміжної і перипортальної – в стані гідропічної дистрофії, між гепатоцитами окремі колагенові волокна, жовчні капіляри розширені зі згортками жовчі в просвіті, у портальних трактах лімфо-плазмоцитарна інфільтрація та вогнищева проліферація жовчних проток, помірні прояви фіброзу з рідкими септами. При цирозі печінки у хворих із синдромом холестазу спостерігали патогістологічні картини, характерні для дрібновузлового цирозу, цитоплазма гепатоцитів ІІ і ІІІ зони насичена жовчними пігментами, у портальних трактах проліферація жовчних проток на тлі перидуктального і периваскулярного фіброзу. Морфометричний аналіз підтверджує зменшення площі і ядер гепатоцитів, їх деформацію. Відбувається перерозподіл гепатоцитів за цими показниками у бік збільшення дрібних і деформованих клітин. Тобто робоча паренхіма печінки зменшується.

6. Комплексна терапія хворих на хронічний гепатит і цироз печінки з синдромом холестазу зі включенням у лікувальну схему берлітіону і в більшій мірі берлітіону і ліпіну покращує клінічний перебіг захворювання, супроводжується зменшенням показників холестазу, покращанням функціонування захисних протирадикальних систем, зменшенням порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів, пригніченням активності прозапальних, особливо ІЛ-6, і зростання рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4), вираженого імуномодулюючого ефекту зі зменшенням кількості натуральних кілерів і апоптичних лімфоцитів.

7.Включення в комплексну схему лікування урсофальку призводить до істотного регресу клініко-лабораторної симптоматики у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки з синдромом холестазу, збільшує антиоксидантні властивості крові, стабілізує інтерлейкіновий статус, відновлює субпопуляційний вміст лімфоцитів периферійної крові. Найбільш вагомо вплив урсофальку проявляється в регресії астено-вегетативного, больового та диспепсичного, жовтяничного та гепатомегалічного синдромів, зменшенні вмісту малонового альдегіду, зростанні активності супероксиддисмутази при хронічному гепатиті, підвищенні рівня ІЛ-2, зменшенні вмісту колагену ІV в крові.

8.При визначенні засобів патогенетичної терапії при хронічному гепатиті та цирозі печінки з синдромом холестазу слід враховувати участь тих чи інших ланок у розгортанні і хронізації запальних і фіброзувальних процесів, опираючись на особливості клініко-лабораторного перебігу, стану ПОЛ та АОС, цитокінового та імунного статусу кожного хворого. Берлітіон і ліпін у хворих на хронічний гепатит з синдромом холестазу мають більшу ефективність при явищах окисного стресу, порушенні системи антирадикального захисту, для відновлення запасів глутатіону, зменшення гіпоксії. Урсофальк у цього контингенту хворих, порівняно з берлітіоном і ліпіном, патогенетично має більший вплив щодо зменшення клінічних і лабораторних проявів холестазу, відновлення мембранного потенціалу, зменшення прозапальних і зростання рівня протизапальних цитокінів, дезактивації фіброзувальних процесів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1.Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки, які мають синдромологічні ознаки холестазу, потребують допоміжних діагностичних обстежень із визначенням вмісту лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази.

2.Для уточнення патогенетичної ланки пошкодження гепатоцитів і еритроцитів вільними радикалами рекомендується визначення стану окисно-відновних систем хворих на хронічний гепатит і цироз печінки – вмісту малонового альдегіду, активності супероксиддисмутази, складових захисної системи глутатіону (каталази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази) та антиокислювальних ферментів крові (церулоплазміну і насиченості трансферину залізом).

3.Прогностично важливим в оцінці активності перебігу хронічного гепатиту з холестазом є морфометрично доведені такі показники еритроцитів (препарати мазків крові) і гепатоцитів (дослідження біоптатів печінки), як площа профілю клітин, їх периметр, коефіцієнт форми клітини і ядра для гепатоцита).

4.Для діагностики і оцінки активності фіброзувальних процесів рекомендується визначати в плазмі крові рівень колагену IV, який є відбитком перебігу гепатоцелюлярного пошкодження і дисфункції гепатоцитів, макрофагів, зірчастих клітин (клітин Іто).

5.Оскільки прозапальні цитокіни обумовлюють високий рівень підтримання запальних реакцій, ініціюють пролонгацію перебігу хронічних дифузних захворювань печінки, слід визначати рівень ІЛ-1β, TNF-α, INF-γ, ІЛ-6, надлишок яких викликає найбільш виражені пошкодження гепатоцитів - некроз, посилений апоптоз.

5.Прогностично несприятливим критерієм у перебігу і прогресуванні хронічного гепатиту і цирозу печінки з синдромом холестазу слід вважати вміст у крові лімфоцитів iз клаcтером диференціації CD 95+ (апоптичних), вміст яких рекомендується визначати для оцінки не тільки стану цього різновиду лімфоцитів, але й гепатоцитів.

5.Для корекції змін в антиоксидантній системі, цитокіновій мережі, імунологічному статусі при лікуванні хронічного гепатиту з синдромом холестазу рекомендується на тлі базової терапії призначати берлітіон 300 протягом першого тижня хворим двічі на день: один раз 300 мг у вигляді внутрішньовенного введення ранком і 300 мг ввечері в таблетованому вигляді, з другого тижня - двічі на день 300 мг (таблетка). У разі необхідності лікування продовжувати до 2 міс під контролем основних показників крові.

Задля посилення антигіпоксичної дії, інгібування процесів ПОЛ, мембранопротекторного ефекту, в якості неспецифічного детоксиканта і підвищення неспецифічного імунітету рекомендується застосування ліпіну (внутрішньовенне введення приготованої безпосередньо перед застосуванням емульсії з 0,5 г лецитину-стандарту на 50 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду один раз на день, курс застосування – 5 днів).

Через те, що внутрішньопечінковий холестаз в обстежених нами хворих, обтяжує стан гепатоцитів, прискорює їх апоптоз і некроз; активує імунопатологічні реакції, рекомендується включати в схеми лікування ХГХ і ЦПХ урсофальк у дозі по 15 мг/кг маси тіла протягом 1 міс і продовжувати курс лікування під контролем вищевказаних біохімічних, імуноферментних, морфометричних методів дослідження.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1 Дєльцова О.І., Геращенко С.Б., Захараш А.Д., Цеглинська В.М. Застосування комп’ютерної морфометрії в діагностиці захворювань печінки // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип.1. – С.72-73. Здобувач провів забір матеріалу, вивчення біоптатів печінки. Співавтори проф.Дєльцова О.І. і Геращенко С.Б. надавали консультативну допомогу. Доц.Цеглинська В.М. оформляла статтю до друку.

2. Захараш А.Д. Морфометричне дослідження гепатоцитів при хронічному гепатиті // Вісник морфології. – 2005. – 11(1).- С.91-94.

3. Захараш А.Д. Вплив порушення антиоксидантної системи на стан гепатоцитів при хронічних егаптитах з холестатичним компонентом // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2005. – вип.25. – С.73-76.

4. Захараш А.Д. Стан еритроцитів крові на фоні порушення системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити з ознаками холестазу // Буковинський мед. вісник.- 2005. – Т.9, №2. – С.103-104.

5. Захараш А.Д. Особливості клінічного перебігу хронічних гепатитів з холестатичним компонентом // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т.12, число 2. – С.17-19.

6. Захараш А.Д. Цитокіновий профіль крові у хворих на хронічний гепатит із холестатичним компонентом // Світ медицини та біології. – 2005. - №2. –С.33-37.

7. Захараш А.Д. Імунний статус хворих на хронічний гепатит із холестатичним компонентом // Український медичний альманах. – 2005. - №4. – С.66-68.

8. Захараш А.Д. Морфометричне дослідження гепатоцитів при цирозі печінки // Медицина сьогодні і завтра. – 2005. - №4. – С.12-14.

9. Захараш А.Д. Клінічний перебіг холестатичної форми цирозу печінки // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т.12, число 4. – С.105-107.

10. Захараш А.Д. Морфо-функціональний стан гепатоцитів на тлі порушення антиоксидантної системи при холестатичній формі цирозу печінки // Вісник морфології. – 2005. - №11(2). – С.278-280.

11. Захараш А.Д. Імунно-патогістологічні паралелі хронічного гепатиту з ознаками холестазу // Вісник наукових досліджень. – 2006. - №1. – С.27-29.

12. Нейко Є.М., Захараш А.Д., Дєльцова О.І. Патогенетичні особливості перебігу хронічного холестатичного гепатиту // Гастроентерологія. Міжвід. збірник. – Дніпропетровськ:Журфонд, 2006. – Вип.37. – С.115-124. Здобувач провів збір матеріалу, аналіз отриманих результатів. Співавтори академік АМН України Нейко Є.М. і проф. Дєльцова О.І. надавали консультативну допомогу.

13. Захараш А.Д. Стан мембран гепатоцитів і еритроцитів у хворих на хронічний гепатит із холестатичним компонентом // Морфология. – 2007. – Т.1, №1. – С.70-75.

14. Захараш А.Д. Іунологічні показники хворих на холестатичну форму цирозу печінки // Одеський медичний журнал. – 2006. - №1(93). – С.49-52.

15. Захараш А.Д. Продукція основних імунорегуляторних цитокінів при холестатичній формі цирозу печінки //Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т.9,№1. – С.52-55.

16. Захараш А.Д. Роль цитокінів в апоптозі гепатоцитів при цирозі печінки // Вісник Сумського державного університету. Серія “Медицина”. – 2006. - №2(86). – С.147-152.

17. Нейко Є.М.Захараш А.Д. Результати лікування хронічного холестатичного гепатиту берлітіоном // Архів клін. медицини. – 2006. - №1. – С.51-53. Здобувач провів збір матеріалу, аналіз отриманих результатів. Співавтор академік АМН України Нейко Є.М. надавав консультативну допомогу.

18. Нейко Є.М., Захараш А.Д. Ефективність лікування хронічного холестатичного гепатиту берлітіоном // Запорожский медицинский журнал. – 2006. - №3(36). – С.14-17. Здобувач провів збір матеріалу, аналіз отриманих результатів. Співавтор академік АМН України Нейко Є.М. надавав консультативну допомогу.

19 Нейко Є.М., Захараш А.Д. Вплив берлітіону на перебіг холестатичної форми цирозу печінки та антиоксидантного стану хворих // Міжвідом. зб. “Гастроентерологія”, 2006, Дніпропетровськ, вип.38. – С.401-412. Здобувач провів збір матеріалу, аналіз отриманих результатів. Співавтор академік АМН України Нейко Є.М. надавав консультативну допомогу.

20. Захараш А.Д. Вплив комплексного лікування берлітіоном і ліпіном у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки // Вісник морфології. – 2007. - №13(2). – С.449-452.

21. Нейко Є.М., Захараш А.Д. Ефективність лікування хворих на хронічний холестатичний гепатит урсофальком // Український медичний альманах. – 2007. – Т.10,№3 (додаток). – С.22-24. Здобувач провів збір матеріалу, аналіз отриманих результатів. Співавтор академік АМН України Нейко Є.М. надавав консультативну допомогу.

22. Захараш А.Д. Урсофальк у лікуванні цирозів печінки з синдромом холестазу // Світ медицини та біології. – 2007. - №3. – С.58-61.

23. Нейко Є.М., Дєльцова О.І., Захараш А.Д., Геращенко С.Б. Гістофізіологія печінки (навчальний посібник). – Івано-Франківськ,2004. – 160 с. Здобувач провів збір матеріалу, аналіз джерел літератури. Співавтор академік АМН України Нейко Є.М. подав ідею написання посібника. Проф.Дєльцова О.І. і проф.Геращенко С.Б. консультували морфологічну частину роботи.

24. Захараш А.Д. Компьютерная морфометрия в диагностике хронического гепатита // РЖГГК. – 2005. – Т.ІV, №1. – С.65.

25. Захараш А.Д. Віковий склад хворих на холестатичну форму хронічного гепатиту // Мат-ли конференції молодих вчених з міжнародною участю “Актуальні проблеми геронтології та геріатрії”, присв’яченої памяті акад. В.В.Фролькіса. - 2006.- С.59.

26. Захараш А.Д. Клініко-морфологічна характеристика еритроцитів при лікуванні берлітіоном // Мат-ли Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю “Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики”, присв’ячена пам’яті академіка Л.Т.Малої. –2006, Харків. – С.40.

27. Захараш А.Д. Цитокиновый профиль крови больных холестатическим циррозом печени /РЖГГК. - 2006. –Т.ХVІ, №1. - С.54.

28. Захараш А.Д. Особливості цитокінового статусу хворих на хронічний холестатичний гепатит при лікуванні берлітіоном // Мaт-ли ХІ Конгресу СФУЛТ. – Полтава-Київ-Чікаго, 2006. – С.344-345.

29. Захараш А.Д. Стан еритроцитів хворих на холестатичний цироз печінки під впливом лікування берлітіоном // ІХ зїзд ВУЛТ. – Вінниця, 2007. – С.99-100.

### АНОТАЦІЯ

Захараш А.Д. Клініко-морфологічна та функціональна характеристика стану гепатобіліарної системи у хворих з синдромом холестазу та його етіопатогенетична корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, 2008.

У дисертаційній роботі подане нове вирішення наукової проблеми: встановлення особливостей патогенезу, клінічного перебігу, лабораторної діагностики, морфологічних та морфометричних змін печінки у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки з синдромом холестазу (ХГХ і ЦПХ) із розробкою сучасної концепції та алгоритму діагностики і лікування виявлених порушень. У перебігу ХГХ і ЦПХ виявили більш виражені клінічні синдроми, порушення системи ПОЛ і ослаблення АОС. Встановлено зміни метричних показників еритроцитів (деформація, зменшенням площі, периметру). У хворих на ХГХ і ЦПХ порушений імунний статус із підвищенням рівня цитокінів ІЛ-1β, TNF-α, INF-γ, ІЛ-6, і зменшенням ІЛ-2, ІЛ-4 на тлі значних порушень в Т- і В-ланці імунітету зі збільшенням рівня IgM, IgА, IgG.

Морфологічні і морфометричні порушення гепатоцитів є маркерами зменшення паренхіми печінки. Збільшення вмісту в крові колагену ІV свідчить за “капіляризацію” гемокапілярів печінки та ступінь фіброзу.

Корекція стану печінки у хворих на ХГХ і ЦПХ берлітіоном, ліпіном та урсофальком довела високу ефективність цих лікарських засобів в усуненні проявів холестазу і ослабленні процесів фібротизації в печінці.

Ключові слова: хронічний гепатит, цироз печінки, холестаз, клініка, антиоксидантна cистема, імунні процеси, колаген IV.

### АННОТАЦИЯ

Захараш А.Д. Клинико-морфологическая и функциональная характеристика состояния гепатобилиарной системы у больных с синдромом холестаза и его этиопатогенетическая коррекция. – Рукопись.

Дисертація на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.36 – гастроэнтерология. Ивано-Франковский государственный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2008.

Диссертация посвящена решению проблемы патогенеза, особенностей клинического течения и этиопатогенетического леячения хронического гепатита и цирроза печени с синдромом холестаза.

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и новое решение научной проблемы, касающейся установления патогенетических особенностей, клинического течения, лабораторной диагностики, цитокинового и иммунного статуса, морфологических и морфометрических изменений печени у больных хроническим гепатитом с синдромом холестаза (ХГХ) и циррозом печени с синдромом холестаза (ЦПХ) с разработкой современной концепции и алгоритма диагностики и лечения выявленных нарушений.

Установлено, что у больных ХГХ и ЦПХ более выражены астено-вегетативный синдром, желтуха, болевой синдром, в сравнении с больными хроническим гепатитом и циррозом печени без холестаза. Диспептичесие проявления были выражены почти в одинаковой степени. Впервые выявлено, что при ХГХ и ЦПХ содержание малонового альдегида, активность каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы достоверно повышается, содержание супероксиддисмутазы, церулоплазмина и трансферина уменьшается, в сравнении с больными хроническим гепатитом и циррозом печени без синдрома холестаза.

Приоритетными являются результаты определения изменений морфометрических показателей эритроцитов и гепатоцитов при ХГХ і ЦПХ с деформацией и уменьшением их площади и периметра. В совокупности эти морфометрические отклонения в гепатоцитах являются признаками уменьшения паренхимы печени и маркерами повреждения гепатоцитов. Увеличение содержания в крови коллагена ІV сопровождают гистологические проявления “капилляризации” синусоидных гемокапилляров печени при ХГХ і ЦПХ, более віраженніе чем при хроническом гепатите и циррозе печени без синдрома холестаза.

Установлено, что у больных ХГХ и ЦПХ большую роль играют нарушения иммунного статуса с повышением уровня цитокинов ІЛ-1β, TNF-α, INF-γ, ІЛ-6, и уменьшением показателей ІЛ-2, ІЛ-4 на фоне значительных нарушений в Т- и В-звеньях иммунитета.

Протекание ХГХ и ЦПХ манифестируется дисфункцией иммунного ответа и проявляется депрессией содержания общих лимфоцитов (разница между ХГХ и ХГ, ЦПХ и ЦП составляет 6,34% и 9,02% (р<0,05), Т-лимфоцитов-хелперов (11,69% и 23,76%, р<0,05), Т лимфоцитов активированных (27,16% и 31,91%, р<0,05), В-лимфоцитов общих (6,25% и 9,12%, р<0,05), В-лимфоцитов активированных (36,84% и 44,00%, р<0,05); увеличение содержания натуральных киллеров (на 37,29% и 6,82%, р<0,05) и лимфоцитов апоптических (на 61,67% и 73,33%, р<0,05). В тоже время происходит увеличение в крови уровня провоспалительных цитокинов - ІЛ-1β (на 48,71% и 28,25%, р<0,05), TNF-α (на 25,78% и 157,45%, р<0,05), INF-γ (на 14,28% и 94,27%, р<0,05), ІЛ-6 (на 175,16% и 133,86%, р<0,05) с одновременным уменьшением уровня противовоспалительных интерлейкинов - ІЛ-2 (на 15,87% и 13,03%, р<0,05), ІЛ-4 (на 2,67% и 18,47%) на фоне возрастания титров IgM, IgA и IgG.

Определено направление патогенетической коррекции состояния печени у больных ХГХ и ЦПХ и проведено комплексное патогенетически обоснованное лечение больных ХГХ і ЦПХ берлитионом, липином и урсофальком, доказана высокая эффективность этих препаратов для устранения проявлений холестаза, стабилизации состояния ПОЛ и АОС, нормализации иммунного статуса крови и ослабления процессов фибротизации в печени.

Комплексная терапия больных ХГХ и ЦПХ с включением в лечебную схему берлитиона и, в большей мере берлитиона и липина, улучшает клиническое протекание заболевания, сопровождается уменьшением показателей холестаза, улучшением функционирования защитных противорадикальных систем, уменьшением нарушений морфо-функциональных характеристик эритроцитов, угнетением активности провоспалительных, особенно ІЛ-6, и подъемом уровня противовоспалительных цитокинов (ІЛ-4), выраженного иммунномодулирующего эфекта с уменьшением количества натуральных киллеров и апоптических лимфоцитов.

Включение в комплексную схему лечения урсофалька приводит к существенному регрессу клинико-лабораторной симптоматики у больных хроническим гепатитом и циррозом печени с синдромом холестаза, увеличивает антиоксидантные свойства крови, стабилизирует интерлейкиновый статус, восстанавливает субпопуляционное содержание лимфоцитов периферической крови. В найбольшей степени влияние урсофалька проявляется в регрессии астено-вегетативного, болевого и диспептического, желтушного и гепатомегалического синдромов, уменьшении содержания малонового альдегида, возрастании активности супероксиддисмутазы при хроническом гепатите, повышении уровня ІЛ-2, снижении содержания коллагена ІV в крови.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, холестаз, клиника, антиоксидантная система, иммунные процессы, коллаген IV.

### ANNOTATION

Zakharash A.D. Clinical, morphologic and functional characteristic of the hepatobiliary system, state in patients with the syndrome of cholestasia and its etiopathogenetic correction. – Manuscript.

Thesis for the scientific degree of a Doctor of Medical Science in spesiality 14.01.36 – Gastroenterology. Ivano-Frankivsk State Medical University, Ivano-Frankivsk, 2008.

The dissertation has presented of the pathogenesis peculiarities, clinical course, laboratory diagnostics, morphologic and morphometric changes in the liver of patients with chronic hepatitis (CHC) and hepatocirrhosis (HCC) with the syndrome of cholestasia and the algorithm of diagnosis and treatment of its. More expressed clinical syndromes, lipid peroxidation system disturbances, weakening of the antioxidant system, the changes of the erythrocyte and hepatocyte metric indice (deformation, decrease of the area and the perimeter) were found in the course of CHC and HCC. Patients with CHC and HCC had disturbed immune status (high level of IL-1β, TNF-α, INF-γ, Il-6 and low level of IL-2, IL-4 cytokines), T- and B-link of the immunity with the increase of IgM, IgA, IgG. Higher content of collagen IV in blood testified of the fibrosis degree.

Correction of the liver state in patients suffering from CHC and HCC with Berlition, Lipin, Ursofalk has proved high efficiency for elimination of cholestasia manifestations and reduction of fibrosis processes in the liver.

Key words: chronic hepatitis, hepatocirrhosis, cholestasia, clinical piture, antioxidant system, immune processes, collagen IV.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

#### АЛТ – аланінамінотрансфераза

#### АСТ – аспартатамінотрансфераза

#### АОС – антиоксидантна система

ГП – глутатіонпероксидаза

ГР – глутатіонредуктаза

ГГТП –γ-глутамілтранспептидаза

#### ІЛ – інтерлейкін

ЛФ – лужна фосфатаза

#### МА – малоновий альдегід

#### ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

#### СОД – супероксиддисмутаза

Тр - трансферин

#### УДХК – урсодезоксихолева кислота

ХГ – хронічний гепатит

#### ХГХ – хронічний гепатит із синдромом холестазу

#### ЦП – цироз печінки

Цп - церулоплазмін

ЦПХ – цироз печінки з синдромом холестазу

CD 3+ - кластер диференціації Т-лімфоцитів загальних

CD4+ - кластер диференціації Т-хелперів

CD8+ - кластер диференціації Т-супресорів

CD24+ (IПО 24+) – кластер диференціації В-лімфоцитів загальних

CD 56+ (NK) – кластер диференціації природних кілерів

CD150+ (IПО 3+) – кластер диференціації В-лімфоцитів активованих

CD95+ - кластер диференціації апоптозу лімфоцитів периферійної крові

ІПО47+ (HLA-DR+) – кластер диференціації активованих Т-лімфоцитів

#### IFN-γ - інтерферон-γ

Ig – імуноглобуліни A,M,G

#### TNF-α - фактор некрозу пухлин-α

Підписано до друку 15.02.2008 р. Формат 60х90/16

Обсяг друк. арк. 1,9. Наклад 100. Папір офсетний.

Замовлення №6

Тираж здійснено у видавництві Івано-Франківського державного медичного університету.

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції. ДК №2361 від 05.12.2005 р.

76018. м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.