

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Благодійний фонд "Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна"

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

ГЕПАТОЛОГІЯ

№ 4 (6)
Грудень, 2009 рік

Львів, 2009

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)
Ж.І. Возіанова (Київ)
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)
Р.Ю. Грицко (Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
А.І. Мостюк (Львів)
Є.В. Нікітін (Одеса)
Є.Я. Склярів (Львів)
С.М. Федоренко (Львів)
В.М. Фролов (Луганськ)
А.В. Чорновіл (зав. редакцією, Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)
І.А. Боброва (Київ)
К.І. Бодня (Харків)
Н.Б. Губергриц (Донецьк)
А.Л. Гураль (Київ)
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)
Г.М. Дубинська (Полтава)
А.А. Ключарьова (Мінськ, Білорусь)
І.Л. Кляритська (Сімферополь)
В.М. Козько (Харків)
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)
Ю.І. Мазур (Львів)
В.П. Малий (Харків)
М.І. Михайлов (Москва, Росія)
В.П. Мірошніченко (Запоріжжя)
К.Л. Сервецький (Одеса)
С.В. Федорченко (Київ)
Н.В. Харченко (Київ)
В.В. Чоп'як (Львів)
В.Д. Черномир (Київ)
Й.В. Шахгільдян (Москва, Росія)

Заснований у 2008 р.
Виходить щоквартально.
Підписний індекс 37421
ISSN 2070-8904

Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ № 13915-2888Р

Засновники і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд "Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна".

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,
вул. Пекарська, 54.
м. Львів, 79010
тел./факс: (032) 276-92-20
e-mail: administrator@hepatology.org.ua

Друк:

ФОП Прокопович С.А.
Ідентифікаційний № 3133621575
вул. Наукова, 30
м. Львів, 79010
тел.: (0322) 63-52-30
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Літературний редактор:

Ольга Дорошенко

Технічний редактор:

Сергій Прокопович

Матеріали друкуються українською та російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право редагування.

За вірогідність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал

Рекомендовано до видання Вченою радою ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол №10-ВР від 30.12.09)

Здано на складання 12.01.10.

Підписано до друку 15.01.10.

Папір офсетний. Друк офсетний.

Наклад 500 прим.

ЗМІСТ

Актуальна проблема:

Я.С. Денисюк, М.А. Бичков

Сучасні погляди на проблему алкогольної хвороби печінки (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики)

4

Огляди та лекції:

Ю.Ю. Мазур, Ю.І.Мазур

Асцит

16

С.О. Галникіна

Дерматологічні маркери хронічних захворювань гепатобіліарної системи

29

Оригінальні дослідження:

Л.В. Мороз, О.А.Оліпер, В.М. Дудник, Ф.А.Чабанов, О.О. Попович, С.М., Куляс

Особливості перебігу хронічного гепатиту С у нон-респондерів

37

В.М. Фролов, Я.А. Соцька, І.В. Санжаревська

Ефективність фітопрепарату бонджигар у медичній реабілітації хворих на хронічний гепатит С низького ступеня активності на тлі хронічного некалькульозного холециститу

43

О.М. Гаврилюк, І.М. Гаврилюк, І.П. Чикайло

Вплив урсодезоксихолевої кислоти на морфо-функціональні зміни печінки при її хронічному ушкодженні тетрахлорметаном

54

Конференції

О.Б. Герасун

Друга сесія «Програми постійної медичної освіти GUIDE»

58

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК: 616.36-002.1-004-056.83-08

**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ
(ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ,
ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ)**

Я.С. Денисюк, М.А. Бичков

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, патогенез, діагностика

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ
ПЕЧЕНИ**

**(ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ)**

Я.С. Денисюк, Н.А. Бычков

Статья посвящена актуальному вопросу современной гепатологии – алкогольной болезни печени. В публикации отражены современные представления об этиологии, механизмах патогенеза, клинических проявлениях и принципах диагностики алкогольной болезни печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, патогенез, диагностика

**Modern approaches to the problem of the alcoholic disease of liver
(Etiology, mechanisms of pathogenesis, clinical manifestations,
principles of diagnostics)**

Ya. S. Denysuk, M.A. Bychkov

This article concerns the important topic of contemporary hepatology – alcoholic liver disease. This pathology is an important issue of contemporary medicine. The publication elucidates the contemporary understanding of etiology, mechanisms of pathogenesis, clinical manifestation and principles of diagnostics of alcoholic liver disease.

Key words: alcoholic liver disease, pathogenesis, diagnostic.

На сучасному етапі розвитку суспільства проблема патології печінки займає одне з провідних місць. Завданнями гепатології є вирішення двох основних проблем: боротьба з алкогольними і вірусними захворюваннями печінки, які уражають найбільш працездатну частину населення.

Зв'язок вживання алкоголю з розвитком цирозу печінки (ЦП) вперше був встановлений ще у 1793 році М. Baillie. Не дивлячись на відкриття в останні десятиліття різноманітних етіологічних факторів ураження печінки, на сьогодні одним із провідних, залишається алкоголь. Так, у США від ускладнень алкогольної хвороби печінки (АХП) щорічно вмирають 13000 осіб. У ряді регіонів США ЦП алкогольної етіології займає 4-е місце серед причин смерті населення віком 25-64 років, а за спостереженнями останніх 20 років рівень смертності від ЦП корелює із вживанням алкоголю. За даними ВООЗ у нетропічних країнах 80% всіх випадків ЦП викликані власне алкоголем [1]. Згідно статистичних даних, смертність в Україні від ЦП для чоловіків складала у 1981, 1987 і 2002 роках відповідно 21,6, 15,9 і 43%, тобто спостерігався ріст практично втричі порівняно із 1987 роком. Протягом 1991-2002 років смертність від ЦП чоловіків віком 30-44 років зростає втричі, а чоловіків взагалі – у 2 рази [2]. Зловживанням алкоголем, згідно даних сучасної літератури, вважають любе регулярне його вживання, яке викликає фізичні, психічні і/або соціальні проблеми для питущих або їх оточенням незалежно від кількості і кратності прийомів алкоголю [1, 3]. Систематичне зловживання алкоголем послідовно ініціює спочатку жирову дистрофію печінки (алкогольний стеатоз), потім жирову дистрофію з некрозами гепатоцитів, мезенхімальною реакцією і наступним фіброзом – алкогольний стеатогепатит і на завершення – алкогольний ЦП, який

часто поєднується із системними проявами алкоголізму – енцефалопатією, кардіоміопатією, полінейропатією та ін. Причому алкогольні ексцеси кількістю, яка перевищує токсичну дозу етанолу, ведуть до розвитку гострого гепатиту, який часто потребує невідкладних лікувальних заходів [1,4].

Метаболізм алкоголю в печінці відбувається у два етапи. На першому етапі алкоголь окислюється до ацетальдегіду з вивільненням водню. Другий етап – окислення ацетальдегіду до оцтової кислоти, яка потім перетворюється в ацетилкофермент А. Метаболізм алкоголю викликає численні порушення обміну речовин: 1) збільшення рівня лактату через зменшення його утилізації печінкою; 2) гіпоглікемію у зв'язку з гальмуванням глюконеогенезу з амінокислот; 3) зменшення окислення жирних кислот (через використання їх дикарбонових фрагментів в якості джерела окислення в мітохондріях і пригнічення їх окислення в циклі Кребса); 4) надмірний синтез тригліцеридів (через посилене захоплення жирних кислот і утворення з них альфа-гліцерофосфату); 5) надмірне відкладання жирів у гепатоцитах у зв'язку з гальмуванням білкового синтезу і зменшенням обороту ліпопротеїдів; 6) порушення метаболізму галактози, серотоніну та інших амінів; 7) порушення метаболізму стероїдів [5, 6].

Гепатотоксичні властивості має як сам етанол, так і продукт його окислення – ацетальдегід, що викликає: 1) посилення перекисного окислення ліпідів; 2) зв'язування з плазматичними мембранами; 3) втручання в електрон-

нотранспортний ланцюг; 4) пригнічення функціонування ядер гепатоцитів; 5) втручання в функціонування везикул гепатоцитів; 6) утворення аддуктів з білками плазми; 7) активацію комплекменту; 8) стимуляцію утворення нейтрофілами перекисів; 9) стимуляцію синтезу колагену [5, 6].

Механізми етаноліндукованого фіброгенезу до кінця не розшифровані, проте відомо, що при АХП формування цирозу може відбуватися шляхом прогресування фіброзу за відсутності вираженого запалення. Важливою ланкою фіброгенезу є активація цитокінів, серед яких особлива увага приділяється трансформуючому фактору росту β (TGF- β), під впливом якого відбувається перетворення жиронакопичувальних клітин Іто у фібробласти, що продукують переважно колаген типу 3. Іншим стимулятором колагенутворення є продукти перекисного окислення ліпідів [7, 8].

Анамнестичні і клінічні особливості пацієнтів з алкогольною хворобою печінки.

Основні фактори ризику розвитку

АХП: токсичні дози етанолу; тривале вживання алкоголю; жіноча стать; спадковість; генотип, який кодує тип алкогольдегідрогенази (АДГ); порушення харчування; інфекція гепатотропними вірусами [1, 8].

У літературі описується широкий діапазон кількості і тривалості прийому етанолу, які ведуть до розвитку АХП. Більшість дослідників вважають, що ризик ушкодження печінки значно збільшується при вживанні понад 40-80 г чистого етанолу щоденно протягом не менше 5 років, проте інші автори стверджують, що для розвитку АХП необхідно 10-12 років щоденного вживання таких доз етанолу. Тривалий щоденний прийом алкоголю небезпечніший, ніж періодичний прийом, при якому печінка має можливість регенерувати. За матеріалами ВООЗ, не рекомендується вживати більше 21 порції для чоловіків і 14 порцій для жінок на тиждень (одна порція еквівалентна 150 мл сухого вина або 250 мл пива, або 40 мл 40% алкогольного напою) [1,8,3].

Питання про вплив виду алко-

Таблиця 1

Ризик розвитку захворювань печінки залежно від кількості вжитого алкоголю

Кількість алкоголю	Пошкоджуюча дія
< 20 г алкоголю на добу	відсутня
20-60 г алкоголю на добу	можлива
> 60 г алкоголю на добу	виражена
приклади вмісту алкоголю в окремих напоях	
вид напою	кількість алкоголю
1/3 л звичайного пива	20 г
1/3 л міцного пива	32 г
1/8 л сухого вина	13 г
1/8 л міцного вина	18 г
1 пляшка сухого вина (0,75 л; 13,5%)	81 г
50 мл віскі або горілки	20 г

Клінічні форми алкогольної хвороби печінки

Згідно МКХ-10 розрізняють:		Клінічні форми АХП: адаптивна алкогольна гепатопатія алкогольна жирова дистрофія (стеатоз) алкогольний фіброз алкогольний гепатит (гострий, хронічний) алкогольний цироз печінки
K70	Алкогольна хвороба печінки	
K70.0	Алкогольна жирова інфільтрація печінки	
K70.1	Алкогольний гепатит	
K70.2	Алкогольний фіброз і склероз печінки	
K70.3	Алкогольний цироз печінки	
K70.4	Алкогольна печінкова недостатність	
K70.9	Алкогольна хвороба печінки, не уточнена	

гольних напоїв на ризик виникнення алкогольного ураження печінки залишається відкритим. Є дані, що розвиток АХП не залежить від виду спиртних напоїв і визначається лише дозою етанолу, який поступає в організм. Проте, за даними А.Ф. Блюгера (1984), чим міцніші напої, які вживаються, і нижча якість алкоголю, тим важчі наслідки [1]. Визначеним є віднесення жіночої статі до факторів ризику АХП. Вважають, що це пов'язано із недостатністю шлункової АДГ у жінок, внаслідок чого в гепатоцит поступає більша кількість етанолу, ніж у чоловіків. Окрім того є припущення, що купферовські клітини печінки жінок під дією естрогенів більш чутливі до ендотоксинів, транспорт яких на фоні перманентного прийому алкоголю через кишкову стінку підвищений. Тому алкогольне ураження печінки у жінок розвивається при вживанні менших доз алкоголю за короткий термін [1].

Адаптивна алкогольна гепатопатія відноситься до початкових стадій АХП. Її розвиток обумовлений індукуючим впливом алкоголю на ферментну систему цитохром Р450, яка розміщена в гладкому ендоплазматичному ретикулумі. При цьому відбувається його гіпертрофія, збільшується кількість пероксидом, з'являються гі-

гантські мітохондрії, спостерігається гіперплазія мембран незернистої цитоплазматичної сітки. Все це – прояви компенсаторно-приспосувальної реакції печінки в умовах великого токсичного навантаження [3].

Клінічні симптоми адаптивної алкогольної гепатопатії можуть бути відсутні або бути мінімальними: дискомфорт після огріхів у харчуванні, важкість у правому підребер'ї. Об'єктивно визначається незначне збільшення розмірів печінки, а при біохімічному дослідженні крові виявляють підвищення рівня гамаглутамілтранспептидази (ГГТП). У деяких випадках спостерігаються специфічні ознаки алкоголізму – висока толерантність до алкоголю, втрата захисного блювотного рефлексу, психологічна і фізична залежність від алкогольних напоїв та інші. Адаптивна алкогольна гепатопатія є оборотним процесом за умови відмови від вживання алкоголю [1, 9]

Алкогольна жирова дистрофія печінки (алкогольний стеатоз) – найчастіша форма алкогольного ураження печінки. Вона характеризується патологічним внутрішньо- і/або позаклітинним відкладенням жирових крапель. Залежно від розмірів жирових крапель, виділяють дві форми жи-

рової інфільтрації печінки: макро- і мікроезикулярну, а залежно від їх розміщення – вогнищеву дисеміновану, виражену дисеміновану і зональну. У початковій стадії АХП, при алко-гольному стеатозі (АС), клінічні проя-ви мало виражені, що утруднює ранню діагностику. В цей період процеси, які перебігають в організмі, супроводжу-ються порушенням обміну речовин, перш за все ліпідного, без вираженої клінічної маніфестації. АС у багатьох хворих (до 50%) може перебігати ла-тентно і лише випадково виявлятися при обстеженні [1, 3].

Симптоми АС: астено-вегетатив-ний синдром – загальна слабкість, швидка втома, зниження працездат-ності, подразливість; диспепсичні прояви – зниження апетиту і ано-рексія, нудота, погана переносимість жирної їжі, здуття живота, відчуття дискомфорту, важкості, переповне-ння у правому підребер'ї і епігастрії; больовий абдомінальний синдром – ниючий біль в епігастральній і правій підреберній ділянці.

Об'єктивне обстеження таких хворих дозволяє виявити гепатомега-лю, при цьому край печінки рівний, гладкий, дещо округлений, еластичної консистенції, чутливий до пальпа-ції. Поява диспепсії (нудота, блюван-ня) і больового синдрому звичайно пов'язані з недавнім вживанням ве-ликих доз алкоголю. Показники функ-ціональних печінкових проб у межах норми або відмічається мінімально виражений цитолітичний синдром (підвищення активності АЛАТ і АСАТ). При морфологічному дослідженні пе-чінки частіше виявляють макроези-

кулярне ожиріння.

Важким перебігом відзначаєть-ся рідка форма алкогольної жирової інфільтрації печінки – *синдром Ціве*. Для нього характерні: виражена жи-рова інфільтрація печінки, збільшен-ня селезінки, жирове переродження інших внутрішніх органів, розвиток гемолітичної анемії, гіпербілірубіне-мії, підвищення вмісту в крові ліпідів (гіперліпопротеїнемія V типу). Захво-рювання характеризується високою летальністю [6,7,10].

Алкогольний фіброз печінки – морфологічна картина характеризу-ється наявністю перивенулярного і перицелюлярного фіброзу, а в більш пізніх стадіях – розвитком хронічного централобулярного склерозу. Ці ура-ження визначаються при гістологічно-му дослідженні біоптатів печінки, тому пункційна біопсія є обов'язковою умо-вою встановлення діагнозу. На ранніх стадіях алкогольний фіброз перебігає латентно, без особливих клінічних ознак. Іноді хворих турбують загальна слабкість, диспепсичні розлади.

При цілеспрямованому біохі-мічному дослідженні можна вияви-ти помірне підвищення рівня ГГТП і активності амінотрансфераз. У разі УЗД відмічається значне зменшення печінкового кровотоку. З часом роз-вивається портальна гіпертензія: не-коригований метеоризм внаслідок венозного застою у мезентеріальних судинах, спостерігаються збільшення селезінки, варикозне розширення вен стравоходу, асцит, що може свідчити про поступовий перехід фіброзу в ЦП [1,5].

Алкогольний гепатит (АГ) – що-

денне вживання токсичних доз етанолу тривалістю від 3–6 днів до 2–12 тижнів, як правило, на фоні патологічного потягу до алкоголю у вигляді алкоголізму, реалізується в гострий АГ, важкість перебігу якого залежить від кількості і якості випитих спиртних напоїв, тривалості запою, стадії процесу в печінці, активності АДГ, вираженості морфологічних і функціональних порушень у печінці та інших органах і системах. При розгорнутій картині гострого АГ гепатоцити знаходяться у стані балонної і жирової дистрофії. Практично обов'язкова присутність останньої послужила причиною для введення терміну «алкогольний стеатогепатит». Гострий АГ супроводжується алкогольним ураженням усіх життєво важливих органів і систем. Виділяють наступні клінічні варіанти гострого АГ: латентний, жовтушний, холестатичний, набряково-асцитичний (з портальною гіпертензією), фульмінантний, змішаний (найчастіший). Конкретний варіант визначається переважанням окремих синдромів у клінічній картині захворювання [2, 6].

Латентна форма не має самостійної клінічної картини і діагностується за підвищенням активності трансаміназ у хворого, що зловживає алкоголем. Для підтвердження діагнозу необхідна біопсія печінки. У пацієнтів з жовтяничною формою гострого АГ у 70-80% випадків наявні ознаки астенії і загальної інтоксикації (виражена слабкість, анорексія, похудіння), диспепсія (нудота, блювання, метеоризм, діарея, посвітління калу), тупий біль у правому підребер'ї, жовтяниця (не су-

проводжується шкірним свербінням). У половини хворих є фебрильна лихоманка внаслідок некрозу гепатоцитів і дії продуктів їх розпаду на організм. Печінка збільшена практично в 100% випадків, край ущільнений, з гладкою поверхнею, болючий при пальпації. Симптоми інтоксикації обумовлені у таких хворих масивними некрозами в печінці, всмоктуванням продуктів гниття і бродіння в товстій кишці та їх недостатньою інактивацією у печінці, що веде до енцефалопатії. Переважання холестатичної форми відмічається у 5-13% випадків і додатково проявляється жовтяницею з вираженим свербінням, ахілією калу, потемнінням кольору сечі. При наявності гарячки і болю в правому підребер'ї клінічна картина практично не відрізняється від гострого холангіту. Набряково-асцитичний варіант (10-15% випадків гострого АГ) – перебігає з розвитком асцити, набряків ніг, наявністю рідини в перикарді, плевральних порожнинах, за рахунок вираженої гіпоальбумінемії, зниження вмісту білка в крові і транзиторної портальної гіпертензії.

Фульмінантна форма відрізняється важким, швидкопрогресуючим перебігом з високою летальністю. Від самого початку захворювання відмічаються жовтяниця, анемія, гарячка, анорексія, нудота, асцит, ниркова недостатність, енцефалопатія. Швидко розвивається печінкова кома, яка через декілька тижнів, від початку захворювання, веде до смерті хворого [3, 11].

Виділяють наступні *форми хронічного АГ*: хронічний АГ з мінімальною активністю (АлАТ збільшена менше,

ніж в 3 рази від норми); хронічний АГ з помірною (АЛАТ збільшена в 3-10 разів від норми) та високою активністю (АЛАТ збільшена більше 10 разів від норми).

Хронічний АГ з мінімальною активністю часто поєднується з жировою інфільтрацією або алкогольним фіброзом і відрізняється бідністю клінічних проявів і скарг хворих. Наявність таких симптомів – як загальна слабкість, астенизація, зниження працездатності, диспепсичні розлади, – хворі звичайно пов'язують із зловживанням алкоголю або супутніми захворюваннями органів травлення – гастритом, панкреатитом. При обстеженні визначається помірно збільшена, малоболюча або неболюча печінка. У крові можна виявити підвищення активності ГГТП, рідко – незначне збільшення активності амінотрансфераз. Дані пункційної біопсії печінки вказують на гістологічні ознаки алкогольного гепатиту на фоні алкогольного фіброзу. Перебіг хронічного малоактивного АГ доброякісний. При продовженні вживання алкогольних напоїв відбувається повільний розвиток АЦП [1].

Хронічний АГ з помірною та високою активністю являє собою продовження гострого процесу. Гістологічне дослідження виявляє перивенулярне пошкодження гепатоцитів, їх балонну дистрофію, наявність алкогольного гіаліну, інфільтрацію портальних полів полінуклеарними лейкоцитами, перичелюлярний фіброз. Клініка залежить від варіанту перебігу хронічного АГ. Найчастіше спостерігається жовтянична форма. Жовтяниця виражена незначно, свербіж шкіри відсутній,

відмічається загальна слабкість, анорексія, нудота, похудіння, підвищення температури тіла, іноді біль в області правого підребер'я. При об'єктивному обстеженні визначається збільшена, чутлива або болюча печінка, можуть бути пальмарна еритема, телеангіоектазії, спленомегалія, асцит. Характерним є прогресування захворювання навіть після припинення вживання алкогольних напоїв. При біохімічному дослідженні крові у хворих із жовтяничною формою хронічного активного АГ виявляють підвищення вмісту білірубіну (переважно прямого), ГГТП, амінотрансфераз, показників тимолової проби, рівня гамаглобуліну, збільшення ШОЕ, концентрації в крові імуноглобуліну А. Дуже часто діагностують супутню патологію: піелонефрит, туберкульоз легень, пневмонію, панкреатит, порушення функцій серцево-судинної, периферичної нервової систем, алкогольну енцефалопатію. Спостерігаються явища деградації особи, деліріозний тремор, атрофія м'язів, хронічна проксимальна міопатія. Прогноз при хронічному активному АГ – несприятливий. Захворювання швидко прогресує в цироз печінки, а у випадках запою – повторні епізоди гострого гепатиту ведуть до смерті хворих внаслідок печінково-клітинної недостатності [1, 5].

Клінічна симптоматика алкогольного цирозу печінки (АЦП) в стадії компенсації та субкомпенсації варіабельна і залежить від ступеня порушення функцій органа, вираженості синдрому портальної гіпертензії, активності і стадії процесу.

Початкова стадія захворювання

не діагностується у зв'язку з невираженістю клінічної картини. У цей період хворих турбують метеоризм, відчуття важкості у верхній половині живота, астенизація, втрата маси тіла, загальна слабкість. Вказані симптоми пов'язують із супутнім гастритом, панкреатитом, явищами алкогольної інтоксикації. Часто пацієнти зовсім не звертають уваги на вказані зміни і не надають їм значення. У стадії декомпенсації посилюється астенизація, знижується працездатність, відсутній апетит, клінічна симптоматика стає чіткішою. Виражені гепатомегалія і спленомегалія, наявність асцити ведуть до збільшення розмірів живота, зниження діурезу, з'являються венозні колатералі, телеангіоектазії, можливі підвищення температури тіла, жовтяниця, пальмарна еритема, носові і стравохідно-шлункові кровотечі, анемія, явища енцефалопатії. Печінкова енцефалопатія може виникати епізодично і спонтанно проходити після видалення провокуючих факторів, особливо у хворих із неактивним або малоактивним ЦП. Її прояви в цих випадках обумовлені надходженням аміаку, індолу, скатолу, церебротоксичних амінокислот із кишки по венозних колатералях, оминаючи печінку.

Клінічно *портокавальна енцефалопатія* проявляється комплексом психоневрологічних змін, психомоторним збудженням, загальмованістю, зниженням реакції на подразники, параноїдально-галюцинаторними розладами свідомості, сопорозним станом. При переважанні паренхіматозної недостатності у хворих з активним ЦП виникають тремор, аномальні

рухи кінцівок, судоми, іноді спостерігаються розвиток спастичної параплегії, блукаючий погляд, гіперрефлексія, порушення почерку і мови, головокружіння, можливі явища гострого психозу [6, 7].

Больовий синдром при АЦП найчастіше обумовлений супутнім панкреатитом або ж розвитком гострого АГ. У більшості випадків біль нехарактерний і його наявність потребує виключення цирозу-раку. Ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми у хворих із АЦП підвищений. Біохімічно патологічну регенерацію або пухлинний ріст можна виявити за допомогою визначення α -фетопротеїну. Можливі різні варіанти перебігу АЦП: швидкоплинний – характеризується прогресуючим перебігом, поєднанням з гепатитом і ознаками активного процесу; повільноплинний – розвивається поступово, з рідкими періодами активності, портальна гіпертензія і ускладнення наростають повільно; тривалість життя хворих значна; латентноплинний – характеризується відсутністю симптомів на початкових стадіях і патологічними проявами в стадії ускладнень.

Усім пацієнтам з АЦП необхідно проводити серологічне обстеження з метою виключення вірусної природи захворювання, особливо при швидкоплинному його перебігу або активних формах, тому що майже в 30% хворих із АХП виявляють маркери вірусних гепатитів В, С, D.

У діагностиці важливим є розмежування АЦП з іншими формами цирозу, визначення активності процесу, вираженості портальної гіпертензії

і печінково-клітинної недостатності. Для верифікації алкогольної природи захворювання, окрім ретельно зібраного анамнезу і виявлення позапечінкових ознак, першочергове значення мають дані пункційної біопсії печінки. Характерним є наявність дифузно розміщених псевдочастинок, оточених септами зі сполучної тканини. Вузли регенерації при АЦП невеликі – за морфологічною класифікацією він в основному відноситься до мікронодулярного цирозу. Мікроскопічна картина: вузли паренхіми без центральних вен, порушена архітектоніка печінки; залежно від активності процесу, визначаються ступеневі некрози, лімфоклітинна інфільтрація, набухання гепатоцитів, алкогольний гіалін [5, 9, 12].

Важливе значення для визначення активності процесу і стану печінки мають дані лабораторного дослідження. При АЦП відмічаються анемія, збільшення вмісту в крові білірубіну, ГГТП, підвищення активності амінотрансфераз. Декомпенсація цирозу супроводжується гіпербілірубінемією, гіпоальбумінемією, гіпопротромбінемією, гіпергамаглобулінемією, гіперферментемією, підвищенням ШОЕ, збільшенням у крові вмісту амінокислот, при розвитку коми – аміаку, при явищах холестазу – підвищенням вмісту лужної фосфатази [1].

Діагностика алкогольної хвороби печінки.

Клінічно розрізняють декілька алкоголь-асоційованих синдромів: 1. Зловживання алкоголем – надмірне вживання алкоголю, що супроводжується фізичними, психологічними або соціальними проблемами без

розвитку залежності. 2. Алкоголізм – зловживання алкоголем з розвитком хворобливої залежності, що супроводжується хронічною інтоксикацією та приводить до розладу життєво важливих функцій організму. 3. Алкогольна залежність: психічна, фізична.

Фізична залежність визначається такими факторами: толерантністю (необхідність збільшення дози алкоголю для досягнення бажаного ефекту, або посилення ефекту тієї ж дози алкоголю); стриманістю (фізичні страждання при відміні алкоголю). *Психічна залежність* проявляється: неможливістю утримання від прийому алкоголю, втратою контролю, продовженням вживання алкоголю, недивлячись на розуміння його шкідливості; витрачанням більшої частини часу на пошук алкоголю або позбавлення наслідків від його вживання [1, 6, 8].

Біохімічні тести. Діагностика АХП включає дослідження біохімічних показників функціональних проб печінки. Вони не завжди відповідають клінічним і гістологічним проявам АХП. Нерідко біохімічні показники залишаються нормальними або спостерігається збільшення рівня білірубіну та амінотрансфераз (більше аспарагінової) – залежно від вираженості цитолізу; ГГТП та лужної фосфатази (при явищах холестазу); гіпоальбумінемія (при субкомпенсації та декомпенсації ЦП); збільшена кількість сироваткового заліза і/або надлишкове накопичення заліза в печінці; підвищення імуноглобуліну класу А в декілька разів; макроцитоз еритроцитів у аналізі крові, пов'язаний також із підвищенням вмісту алкоголю у кро-

ві і токсичним впливом на кістковий мозок; анемія як В12- так і залізодефіцитна, лейкоцитоз; вірусні маркери вірусів гепатиту В, С, А (останній – особливо при розвитку гострого АГ) [1].

Для визначення важкості гепатиту найчастіше застосовують коефіцієнт Меддрей – вираховується як $4,6 \times$ різницю між протромбіновим часом у хворого і в контролі + сироватковий білірубін (мколь/л). Вважають, що у хворих із значенням цього коефіцієнту більше 32 ймовірність летального кінця перевищує 50%. Особливої уваги заслуговує новий маркер алкогольної інтоксикації – безвуглеводистий трансферин, підвищення концентрації якого у крові відбувається при регулярному вживанні 60 г і більше етанолу на добу. Він специфічний в 90% випадків. Отже, лабораторні показники залежать від стадії і форми АХП, від незначних змін при АС до виражених порушень у хворих на АГ і АЦП [1, 6].

Методи променевої діагностики.

Інструментальна діагностика АХП базується на використанні ряду методів – ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) і радіоізотопної сцинтиграфії. Окрім того, для виявлення ускладнень АХП і позапечінкових проявів алкоголізму перелік інструментальних методик суттєво розширюється (езофагогастродуоденоскопія, ректороманоскопія, електрокардіографія, ехокардіографія, рентгенівські методи та інші). УЗД займає провідне місце серед методів променевої діагностики у зв'язку з його простотою, доступністю, неінвазивністю і відсутністю про-

меневого навантаження. УЗД можна вважати високоінформативним методом вибору при діагностиці дифузних і вогнищевих утворень печінки різної етіології, який дозволяє визначити їх природу, ступінь злоякісності, поширеність процесу. Ехографічне зображення печінки при АХП визначається, головним чином, характером, вираженістю, поширеністю і важкістю морфологічних змін. При початковій стадії АХП сонографічна картина АС не відрізняється від неалкогольного стеатогепатозу.

Ультрасонографічні ознаки стеатозу печінки: 1. Гепатомегалія переважно за рахунок змінених відділів. 2. Зниження звукопровідності печінкової тканини за рахунок того, що жирові включення розсіюють, відбивають і поглинають ехосигнал більше, ніж незмінена печінкова тканина. Внаслідок цього глибокі відділи печінки і діафрагма візуалізуються нечітко (синдром дистального затухання ехосигналу). 3. Підвищення ехогенності зміненої паренхіми, яке корелює за вираженістю із ступенем важкості процесу і асоціюється з дистальним затуханням ехосигналу. 4. Однорідна, але середньо- і великозерниста структура печінкової паренхіми, причому зернистість збільшується в міру прогресування змін. 5. Судинний малюнок печінки також змінюється пропорційно поширеності і вираженості стеатогепатозу. Перш за все відмічається «згладженість» судинного малюнка. Печінкова гемодинаміка при жировій інфільтрації печінки не змінена. 6. Ураження біліарної системи, яке виражається у вигляді гіпомоторної дискі-

незії жовчного міхура.

Виділяють декілька ступенів жирової дистрофії [1], які корелюють із процентом виявлення гепатоцитів із включенням жиру (табл.2).

При гострому АГ, залежно від вираженості ураження печінки, виявляють: гепатомегалію; кращу диференціацію капсули печінки і контуру діафрагми, що обумовлено збільшенням різниці акустичного опору між паренхімою і капсулою за рахунок набряку печінкової тканини; неоднорідність паренхіми, яка обумовлена перш за все гіпоехогенними ділянками на фоні середньої ехогенності нормальної печінкової тканини, в той час як при локальній формі АС неоднорідність представлена гіперехогенними зонами жирової інфільтрації і середньої ехогенності нормальної паренхіми; симптом судин – більш чітка візуалізація стінок дрібних судин за рахунок підвищення звукопровідності набря-

кової паренхіми [6, 7].

Значно виражене запалення і, відповідно, набряк паренхіми ведуть до зниження ехогенності печінки – «темна печінка». При погіршенні перебігу АГ у паренхімі можуть утворюватися вогнищеві некрози, які на ехограмах виглядають як гіпо- і анехогенні ділянки з нечіткими і неправильними контурами і неоднорідною внутрішньою структурою.

Ультразвукова картина печінки при хронічному АГ залежить від стадії фіброзу. Так, можуть виявлятися лише незначна гепатомегалія і невелике підвищення ехогенності паренхіми з її великозернистою ехоструктурою або незначною дрібновогнищцевою неоднорідністю. Зміни судинного малюнка, як і при АС, характеризуються його збідненням, хоча доволі часто може спостерігатися посилення відображення від перипортальних структур, можливо, за рахунок фіброзу [1].

Таблиця 2

Класифікація жирової дистрофії печінки за сонографічними ознаками
(С.С. Бацков, 1996)

Ознака	Ступінь жирової дистрофії			
	перша	друга	третья	четверта
Гепатомегалія	Іноді помірна	Частіше за рахунок лівої частки	За рахунок обох часток	Значна гепатомегалія
Підвищення ехогенності печінки	Помірне, рівномірне	Більш значне і рівномірне підвищення	Значна тотальна гіперехогенність печінки («біла» печінка)	Різко виражена тотальна гіперехогенність паренхіми
Візуалізація печінкових вен	Не порушена	Незначне погіршення видимості стінок печінкових вен	Погіршення візуалізації і порушення ангіоархітектоніки печінкових вен	Відсутність візуалізації печінкових вен
Дистальне затухання ультразвуку	–	Помірне	Виразене дистальне затухання сигналу, різке погіршення візуалізації діафрагми і стінок жовчного міхура	З дистальним затуханням ехосигналу і відсутність візуалізації контуру діафрагми

Для диференціальної діагностики різних форм АХП необхідно використовувати дані клініко-лабораторних показників, а також можливості інших методів (КТ, МРТ).

Література

1. Гриневич В.Б., Мехтиев С.Н., Успенский Ю.П. и др. Алкогольная болезнь печени. Ч. 1: Алкогольный гепатоз и алкогольный гепатит (клиника, диагностика, принципы терапии) / Метод. рекомендации. – Петрозаводск: Интел Тек, 2004. – 64 с.
2. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №6 (32). – С. 4–9.
3. Харченко Н.В., Родонежская Е.В. Алкогольная болезнь печени / Метод. рекомендации. – Киев, 2004. – 18 с.
4. Некрасова Т.П. Морфологические особенности алкогольного поражения печени // Гепатологический форум. – 2005. – №4. – С. 14-18.
5. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – №4. – С.8-14.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
7. Герок Вольфганг, Блюм Хуберт. Заболевания печени и желчевыделительной системы: Пер. с нем./ Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: «МЕДпресс-информ», 2009. – 200с.
8. Lieber C.S. Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years// Rocz. Akad. Med. Bialymst. – 2005. – №. 50. – P.7-20.
9. Lieber C.S. New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatment// Curr. Gastroenterol. Rep. – 2004. – №. 6 (1). – P.60-65.
10. Thabuta D., Naveaud S., Charlottec F., Massarda J. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease // J. Hepatol. – 2006. – Vol.44, №6. – P.1175-1185.
11. Zhang F.K., Zhang J.Y., Jia J.D. Treatment of patients with alcoholic liver disease // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2005. – №4 (1). – P. 12-17.
12. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // Консилиум медикум. – 2001. – том 3, №6. – С. 256–260.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК: 616.381 – 003.217

АСЦИТ

Ю.Ю. Мазур, Ю.І. Мазур

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: асцит, асцитична рідина, цироз печінки, портальна гіпертензія.

АСЦИТ

Ю.Ю. Мазур, Ю.І. Мазур

В статье рассматриваются клинические формы, этиология, патогенез и лечение асцита.

Ключевые слова: асцит, асцитическая жидкость, цирроз печени, портальная гипертензия.

Ascitis

Yu.Yu. Mazur, Yu.I. Mazur

The article represents the clinical forms, etiology, pathogenesis and treatment of Ascitis.

Key words: ascitis, ascitic liquid, liver cirrhosis, portal hypertension.

Термін «асцит» (асцит, гідроперитонеум) [МКХ-10: R.18] – патологічне накопичення вільної рідини у черевній порожнині – походить з грецької мови (ασκίτης, askites) від слова «askos», що дослівно перекладається як сумка, торбинка, мішок для вина. Вперше поняття «асцит» застосував Цельсій.

У здорових чоловіків інтраперитонеальна рідина відсутня, у жінок її може бути до 20 мл, залежно від фази менструального циклу.

Асцит – це набута патологія, хоча й існує поняття «врожденного асциту» (ascites congenitus), який спостеріга-

ється у новонароджених дітей з набряковою формою гемолітичної хвороби чи вродженим нефротичним синдромом.

Основною причиною асциту є декомпенсований цироз печінки. Встановлено, що у 50 % хворих на цироз печінки протягом 10 років обов'язково розвинеться асцит [1]. 50 % пацієнтів з асцитом помирають на протязі 3 років. Розвиток рефрактерного асциту – прогностично несприятлива ознака – рівень 1-річного виживання у цих хворих складає менше ніж 50 % [2].

Класифікація асцити.

I. За етіологією:

1. Високий рівень SAAG¹: [3]

А) гепатогенний (найчастіше) – 81 % (цироз алкогольного генезу – 65 %, вірусного – 10 %, інші причини (синдром Бадда-Кіарі, рак печінки, венооклюзивна хвороба) – 6 %);

Б) кардіогенний (констриктивний перикардит, застійна серцева недостатність) – 3 %.

2. Низький рівень SAAG^{*}:

А) злоякісний (карциноматоз очеревини, лімфома, лейкоз, мезотеліома) – 10 %;

Б) інфекційний (туберкульозний перитоніт, перитоніти іншої етіології (грибковий, паразитарний) – 2 %;

В) панкреатогенний – 1 %;

Г) травматичний;

Д) інші причини (гіпотиреоїдизм, васкуліт, синдром Мейгса).

II. За характером асцитичної рідини:

1) серозний;

2) хільозний;

3) геморагічний;

4) гнійний.

III. За інфікованістю:

1) стерильний;

2) інфікований;

3) бактеріальний перитоніт.

IV. За важкістю клінічного перебігу: [4]

I ступінь – помірний асцит (рідина візуалізується лише при ультразвуковому дослідженні);

II ступінь – визначається випинання живота у бокових відділах і мі-

груюча тупість перкуторного звуку;

III ступінь – яскраво виражений, підтверджується флюктуацією.

V. За відповіддю на медикаментозне лікування:

1) піддається медикаментозній терапії;

2) рефрактерний асцит [1].

Асцит вважається рефрактерним при неефективності інтенсивної діуретичної терапії протягом 1 тижня (асцит може стати рефрактерним до діуретичної терапії внаслідок розвитку ускладнень викликаних діуретиками, що перешкоджає застосуванню ефективної дози).

Патогенез.

Асцитична рідина – це ультрафільтрат, компоненти якого перебувають у динамічній рівновазі зі складовими елементами плазми. Протягом години з плазмою обмінюється 40-80% асцитичної рідини, а мічений альбумін потрапляє в асцитичну рідину через 30 хв після довенного введення. Альбумін, введений у черевну порожнину, виявляється в плазмі ще швидше [5].

Патогенез асцити при цирозі печінки складний і залежить від взаємодії декількох чинників: портальної гіпертензії, гормонального й нервово-гуморального факторів, що зумовлюють гемодинамічні зрушення й порушення водно-електролітної рівноваги.

Портальна гіпертензія (при портальній гіпертензії тиск у ворітній вені >8 – 12mm Hg [6]), у більшості хворих – 20 mmHg [7]) й пов'язаний з нею застій у ворітній вені прийнято вважати

* Serum-ascities albumin gradient (SAAG) – градієнт альбуміну між сироваткою і асцитичною рідиною – показник відображає різницю гідростатичного тиску: низький градієнт – < 1,1, високий – > 1,1 – ознака підвищення гідростатичного тиску.

основними причинами розвитку асцити.

Підвищення синусоїдального гідростатичного тиску при внутрішньопечінковій порталній гіпертензії викликає підвищену транссудацію багатого білком фільтрату через стінки синусоїдів у простори Діссе [5,8].

Внутрішньопечінковий блок відтоку призводить у пацієнтів з цирозом печінки до підвищеного лімфоутворення. За даними патологоанатомічних і клінічних спостережень, при цирозі печінки значно збільшується кількість підкапсульних, внутрішньопечінкових і вивідних лімфатичних судин. Стінка лімфатичних судин потоншена, просвіт переповнений лімфою. Швидкість витікання лімфи із грудної протоки збільшується в декілька разів. Відтік лімфи від печінки досягає 15–20 л/добу і більше (при нормі 8–9 л). Посилене функціонування лімфатичної системи сприяє розвантаженню венозної мережі, але надалі розвивається динамічна недостатність лімфообігу, що призводить до пропотівання рідини з поверхні печінки в черевну порожнину.

Гіпоальбумінемія, що виникає в результаті порушення засвоєння, зниження синтезу, а також втрати білків при видаленні асцитичної рідини, поряд із підвищеним лімфоутворенням і збільшенням обсягу інтерстиційної рідини, сприяє зниженню онкотичного тиску. Наслідком цих гідростатичних і гіпоонкотичних порушень є пропотівання інтерстиційної рідини в черевну порожнину й розвиток асцити. [5, 6, 7, 8]

Нагромадження асцитичної рідини приводить до зниження ефективного об'єму плазми, тому що значна частина крові депонується в судинах черевної порожнини. Зменшення ефективного об'єму плазми стимулює підвищену секрецію реніну в юктагломерулярному апараті нирок. Ренін, у свою чергу, підсилює утворення ангіотензину II із синтезованого печінкою ангіотензиногену. Ангіотензин I перетворюється в ангіотензин II. Ангіотензин II приводить не тільки до зниження гломерулярної фільтрації й ниркового кровообігу, але й підвищує секрецію антидіуретичного гормону гіпофіза й альдостерону наднирників. [5, 8]

Розвитку вторинного гіперальдостеронізму сприяє зменшення інактивації гормону в гепатоцитах, зниження ниркового кровообігу й зменшення метаболічного кліренсу альдостерону.

Під впливом альдостерону у хворих на цироз печінки збільшується реабсорбція натрію й екскреція калію в дистальних відділах ниркових каналців і зростає реабсорбція натрію та води в проксимальних відділах ниркових каналців зі зниженням толерантності до водного навантаження.

Підвищена втрата калію й водню на тлі гіперальдостеронізму приводить до зниження вмісту калію, магнію в сироватці крові та до метаболічного алкалозу. Незважаючи на зниження екскреції натрію зі сечею, у більшості пацієнтів розвивається гіпонатріємія, тому що значна частина натрію переходить в інтерстиційну й асцитичну рідину. [5, 7, 8]

Отже, внаслідок гемодинамічних порушень, недостатнього наповнення центрального венозного й артеріального русла виникає активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Вторинна затримка нирками іонів натрію приводить до нагромадження в організмі води. В англійській літературі дана гіпотеза отримала назву *underfill theory* [8].

У останні роки з'явилися дані, що свідчать про те, що у хворих на цироз печінки, які не отримували гіпонатрієвої дієти й сечогінних засобів, активуючих продукцію альдостерону, ренін-ангіотензин-альдостеронова система не стимулюється. Завдяки цьому виникло припущення, що в початковій стадії розвитку асцити натрій затримується нирками й збільшується об'єм плазми - так звана гіпотеза надприпливу (*overflow theory*) [8]. Надлишок рідини у зв'язку з портальною гіпертензією і збільшенням колоїдно-осмотичного тиску плазми виділяється в черевну порожнину, що призводить до зниження ефективного об'єму плазми зі вторинною реакцією печінкових каналців.

Обидві викладені гіпотези не в змозі повністю пояснити механізм затримки води й натрію нирками при цирозі.

Запропоновано також третю гіпотезу, за якою ініціатором затримки води й натрію нирками є вазодилатація периферичних артерій, звуження ниркових судин і зменшення центрально регульованого об'єму крові. [5, 7]

Асцит при злоякісних пухлинах,

гематогенному або контактному метастазуванні з карциноматозом очеревини, виникає внаслідок стиснення або проростання пухлиною лімфатичних шляхів відтоку, ураження великих судин, а також метастатичного ураження печінки. Найчастіше асцит розвивається при раку молочної залози, яйників, шлунка, підшлункової залози і товстої кишки. Відомі такі специфічні патогенетичні механізми розвитку неопластичного асцити – обтурація раковими клітинами лімфатичних судин очеревини, що порушує нормальний відтік перитонеальної рідини, збільшення кількості судин очеревини і підвищення їхньої проникливості, продукція пухлинними клітинами ангіогеніну та інших факторів росту судин.

При інфекційному ураженні очеревини асцит розвивається внаслідок вторинної запальної ексудації [5].

Розвиток особливої форми асцити – хілоперитонеуму – спричинений найчастіше травмою черевного відділу головної лімфатичної протоки. Причиною хілоперитонеуму може бути також гіперпресія лімфи і її діapedез у зв'язку з перешкодою на рівні середостіння (пухлини, стріктури).

Необхідно також згадати асцит, який виникає внаслідок інтраабдомінального введення розчинів (перитонеальний лаваж, хімотерапія і ін.). У деяких випадках дози інфузатів досить значні (3-5 л), що створює реальні умови для ретенції частини рідини у черевній порожнині [5, 7, 8]. Основні механізми розвитку асцити подані в табл. 1 та на рис.1.

Основні патогенетичні механізми розвитку асцити [9, 10]

<p>I. Зростання гідростатичного тиску цироз, оклюзія печінкових вен (синдром Бадда-Кіарі), обструкція нижньої порожнистої вени, констриктивний перикардит, застійна серцева недостатність.</p> <p>II. Зниження колоїдно-осмотичного тиску термінальна стадія захворювання печінки зі суттєво зниженим синтезом білків, нефротичний синдром з втратою білків, мальдигестія, ентеропатія, що супроводжується втратою білків.</p>	<p>III. Підвищена проникливість перитонеальних судин туберкульозний перитоніт, інший бактерійний перитоніт, зловиякісні захворювання очеревини.</p> <p>IV. Пропотівання рідини у черевну порожнину біліарний асцит, пакреатогенний асцит, хілосний асцит, сечовий асцит.</p> <p>V. Інші причини мікседема, захворювання яєчників (синдром Мейтса), хронічний гемодіаліз.</p>
--	---

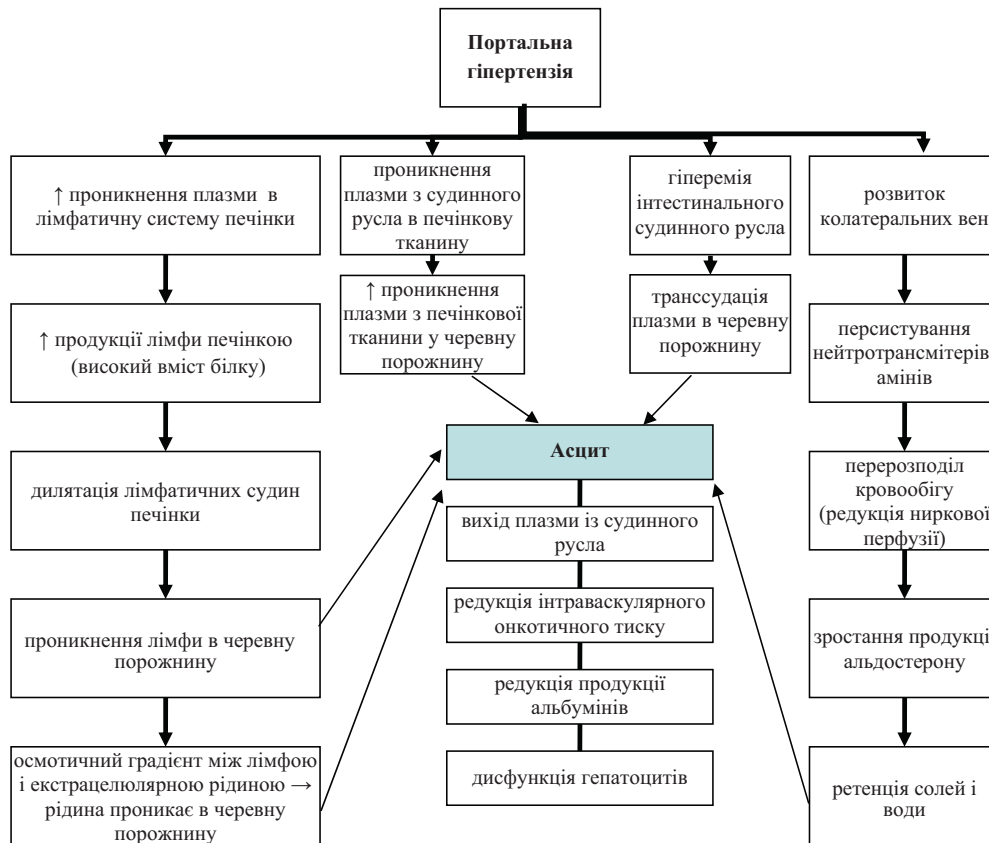


Рисунок 1. Основні патогенетичні механізми розвитку асцити при портальній гіпертензії.

Клініка. Діагностика. Диференціальна діагностика.

Клінічна семіотика асцити є маніфестантною при наявності в черевній порожнині не менше 1-1,5 л вільної рідини.

Хворі скаржаться на збільшення маси тіла, хоча характер харчування не змінювався; з розвитком напруженого асцити приєднуються відчуття дискомфорту, розпирання, важкості, іноді й больові відчуття (більш характерні для асцити при злоякісних пухлинах, тоді як асцит циротичного генезу зазвичай безболісний).

При напруженому асциті через тиск асцитичної рідини на органи шлунково-кишкового тракту, знижується апетит аж до анорексії, виникає печія, нудота, блювання, метеоризм, обстипація.

Зменшення екскурсії легень при одночасному зниженні повернення венозної крові від нижніх кінцівок, у зв'язку зі стисненням нижньої порожнистої вени приводить до задишки (диспноє).

Під час другої – третьої стадії асцити у вертикальному положенні відзначається збільшення живота («жаб'ячий живіт», обвислий), нерідко спостерігається вип'ячування пупка.

Високий внутрішньочеревний тиск може спричинити виникнення гриж (діафрагмальної, пупкової, стегнової й пахвинної). У зв'язку зі стисненням нижньої порожнистої вени асцитичною рідиною, спостерігається пастозність, а згодом і набряк калитки, ніг, варикозне розширення вен голячок [5, 11].

Додаткові методи обстеження:

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки та органів черевної порожнини.

Непрямі рентгенологічні ознаки асцити – дифузні абдомінальні затемнення, вип'ячування/випинання флангів, нечіткі межі поперекових м'язів, погана видимість інтраабдомінальних органів, вертикальна (пряма) позиція зростання щільності, сепарація петель тонкої кишки.

Прямі ознаки є достовірнішими і специфічнішими. У 80 % пацієнтів з асцитом латеральний кут печінки зміщений медіально від торакоабдомінальної стінки (симптом Hellmer). Облітерація печінкового кута видима у 80 % здорових пацієнтів. У порожнині таза рідина накопичується у ректо-везикальному заглибленні (просторі), а тоді виливається у паравезикальний ямку. Рідина спричиняє наявність симетричних ущільнень з обох боків від сечового міхура, що носить назву «собачого вуха», а в англійській літературі «Mickey Mouse». Медіальне зміщення сліпої кишки і висхідної ободової кишки та латеральне зміщення проперитонеальної жирової лінії наявні у більш ніж 90% пацієнтів із значним асцитом.

У випадку масивного асцити спостерігається елевація діафрагми з можливим симпатичним плевральним випотом (гепатогенний гідроторакс; рис. 2).

Ультрасонографічне обстеження (рис. 3) дає змогу виявити незначні кількості вільної рідини у черевній порожнині – від 100 мл. При незначній кількості асцитична рідина ви-

значається тонким прошарком над поверхнею печінки та довкола жовчного міхура. У пацієнта при положенні на лівому боці можна візуалізувати ехонегативний прошарок асцитичної рідини по краю селезінки.

За ультразвуковими характеристиками можна віддиференціювати трансудат від ексудату. *Трансудат є анехогенним*, легко зміщується в черевній порожнині при змінах положення тіла, локалізується переважно у відлогих частинах живота й зумовлює вільну флотацію кишкових петель у центральній частині живота.

Ексудат може втратити ознаки ехонегативності і містити множинні ніжні ехосигнали, які іноді навіть рухаються при натисканні датчиком [12]. Рухомість рідини може значно знижуватися завдяки адгезивному процесу й фрагментації черевної порожнини на окремі простори.

Внаслідок утворення адгезій кишки можуть фіксуватися до задньої стінки живота, знижується їхня рухомість, виникає потовщення брижі. У результаті кишки перестають вільно плавати в асцитичній рідині.

Асцит добре візуалізується за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії (рис. 4, 5).

Невеликі кількості асцитичної рідини локалізуються у правому періпечінковому просторі, задньому субпечінковому (заглиблення/простір Морісона) та у Дугласовому просторі.

У випадку неопластичного асциту при застосуванні цих досліджень можна виявити первинний неопластичний процес у кишці, яєчнику чи підшлунковій залозі; можна також ви-

явити метастатичні вогнища в печінці, наднирниках, селезінці або лімфатичних вузлах.

У пацієнтів з неопластичним асцитом спостерігається певна закономірність: рідина пропорційно накопичується і у більших, і у менших сумках, утворених очервиною, тоді як у пацієнтів з асцитом іншої етіології рідина нагромаджується передусім у більших сумках, а не, наприклад, у невеликій сальниковій сумці.

Діагностичний лапароцентез (50–100 мл). Використовують голку 22 G; виконують пункцію зі зміщенням шкіри по білій лінії живота на 2 см нижче від пупка або в лівому нижньому квадранті живота.

У хворих з неопластичним асцитом особливо інформативною може бути лапароскопія, яка дає можливість візуально оцінити ситуацію в черевній порожнині, виявити первинне неопластичне вогнище та оцінити поширеність метастазування. Під час лапароскопічного обстеження можливим є прицільна біопсія, санація черевної порожнини, евакуація асцитичної рідини для дослідження. Асцитичну рідину можна одержати також шляхом лапароцентезу.

Дослідження асцитичної рідини (табл. 2) [3, 13, 14]:

- Визначення в асцитичній рідині вмісту загального білка, альбуміну (для ексудату рівень білка більше 25 г/л, трансудату – менше 25 г/л).
- Визначення рівня SAAG (градієнт альбуміну сироватки й асцитичної рідини), визначається за різницею концентрації альбуміну у сироватці крові та асцитичної рідини.

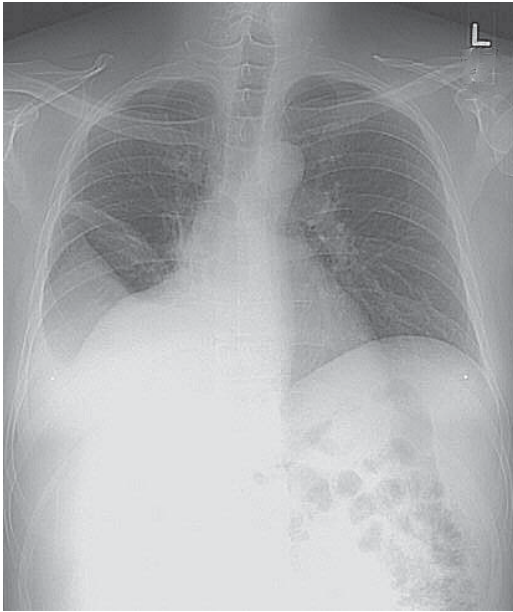


Рисунок 2*. Рентгенографія. Асцит; елевація діафрагми з плевральним випотом (гепатогенний гідроторакс).

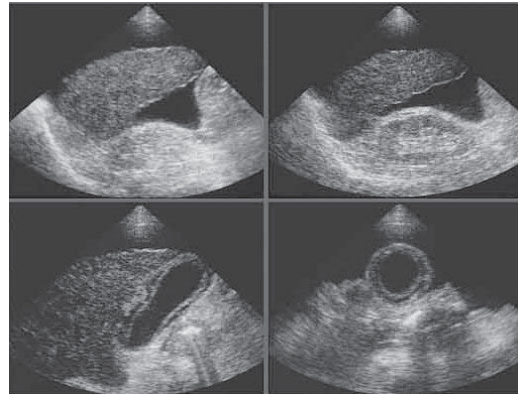


Рисунок 3*. Ультразвукове зображення. Цироз печінки. Асцит (печінка оточена чорною каймою рідини).

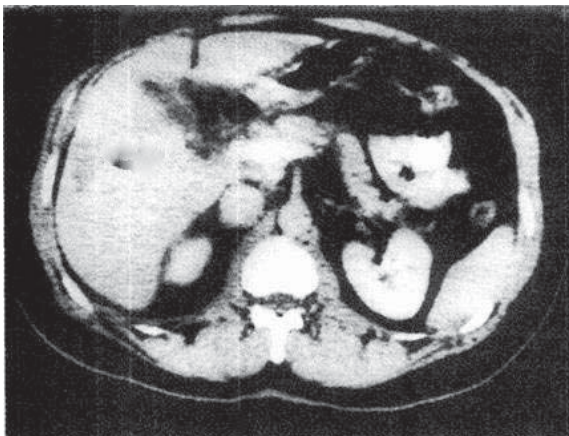


Рисунок 4*. КТ. Цироз печінки, асцит (чорний).



Рисунок 5*. МРТ. Цироз печінки, асцит (сірий). Випинання черевної стінки.

- Визначення кількості еритроцитів – при асциті циротичного походження менше 1000 клітин/мл, геморагічна асцитична рідина (> 50,000

клітин/мл) виявляється у 2 % пацієнтів з цирозом. У 30 % пацієнтів з цирозом печінки з геморагічним асцитом виявляють гепа-

* З електронного архіву кафедри променевої діагностики ЛНМУ імені Данила Галицького

тоцелюлярну карциному. Серед інших причин геморагічного асцити слід відзначити травму, інші онкологічні захворювання. У 50 % хворих причину геморагічного асцити виявити не вдається.

- Визначення кількості лейкоцитів (зокрема нейтрофілів) [15]. Показник > 250 клітин/мкл свідчить про інфікування. Поліморфноядерні клітини переважають при бактерійній інфекції, якщо ж домінують мононуклеари більш вірогідним є грибокве чи туберкульозне інфікування. У 15 % хворих на цироз печінки та асцитом розвивається спонтанний бактерійний перитоніт (СБП).

- Визначення амілази, підвищений рівень якої виявляється при панкреатогенному асциті.

- Визначення концентрації тригліцеридів, які є підвищеними при хільозному асциті.

- Визначення рівня рН – зміщення його нижче 7 свідчить про бактерійну інфекцію.

- Бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження, яке може підтвердити діагноз бактерійної інфекції. Оптимальним є внесення посівного матеріалу з асцитичної рідини на кров'яне середовище безпосередньо біля ліжка хворого [1], завдяки чому мікроорганізми ідентифікуються у 70 % випадків, тоді як посів асцитичної рідини у лабораторії дає змогу ідентифікувати мікроорганізм лише у 40 % випадків СБП. Цитологічне дослідження – може бути інформативним при асциті неопластичного походження, особливо, коли досліджуються великі об'єми рідини з використанням концентраційних методів. Проте позитивні результати становлять лише 7%.

Ускладнення:

Спонтанний бактерійний пери-

Таблиця 2.

Характеристика перитонеальної рідини при асциті різного походження [11].

Причина	Зовнішній вигляд	Білок, г/дл	SAAG	Еритроцити, кількість клітин/мм ³	Лейкоцити, кількість клітин/мм ³	Інші
Цироз	солон'яно-жовта	< 2,5	> 1,1	низька	< 250	-
Пухлина	солон'яно-жовта, геморагічна, слизиста або хільозна	> 2,5	варіює	часто висока	> 1000 (> 50 % лімфоцити)	цитологічне дослідження
Гнійний перитоніт	каламутна або гнійна	> 2,5	< 1,1	низька	> 10000	грам «+» збудники
СБП	каламутна або гнійна	< 2,5	> 1,1	низька	> 250	грам «+» збудники
Туберкульозний перитоніт	прозора, геморагічна або хільозна	> 2,5	< 1,1	іноді висока	> 1000 (> 70 % лімфоцити)	висів кислото-стійких паличок
Застійна серцева недостатність	жовто-солон'яна, рідко хільозна	> 2,5	> 1,1	низька	< 1000 (мезотеліоцити)	-
Панкреатит	каламутна, геморагічна або хільозна	> 2,5	< 1,1	варіює	варіює	підвищений рівень амілази в асцитичній рідині і в сироватці

тоніт [15, 16, 17] – виникає у 10-30% пацієнтів з асцитом, смертність сягає 20 %. Для профілактики СБП застосовують лаваж черевної порожнини і антибактеріальну терапію. У 3,5 % хворих з асцитом виявляють більш ніж 250 нейтрофілів на мл асцитичної рідини, що вказує на асцитомний перетік СБП.

Спонтанний бактеріальний перитоніт слід запідозрити у хворих із цирозом та асцитом при появі гарячки, болів у животі, при наростанні асциту, виникненні симптомів кишкової непрохідності, зниженні АТ, посиленні жовтяниці або енцефалопатії. У цьому випадку слід починати емпіричну антибіотикотерапію (цефотаксим у дозі 2 г довенно через кожні 8 год), ефект якої оцінюють за зменшенням числа нейтрофілів в асцитичній рідині через 48 год від початку терапії. Тривалість лікування 5-10 діб або до нормалізації числа нейтрофілів в асцитичній рідині. Імовірність рецидиву знижується проведенням курсу норфлоксацину по 400 мг/добу per os (після курсу цефотаксиму). У майже 50% цих хворих з асцитичної рідини висівають культури мікробів з переважанням грам-позитивних мікроорганізмів. Збудниками переважно є *E. coli*, стрептококи та ентерококи. Усі пацієнти, у яких розвинувся СБП, повинні розглядатися як кандидати на трансплантацію печінки.

Ниркова недостатність розвивається внаслідок або ушкодження нирки (Ig-A-нефрит), або зниження центрального ефективного об'єму кровообігу (потужна діуретична терапія).

При застосуванні дуже високих доз діуретиків, гіпертонічному син-

дромі можливий значний вазоспазм ниркових артерій, що призводить до розвитку гепаторенального синдрому, який важко піддається медикаментозному лікуванню.

Про розвиток синдрому свідчить прогресуюча ниркова недостатність із азотемією, олігурією, концентрацією в сечі натрію < 10 ммоль/л, з картиною гіпотензії, втратою реакції на інфузійну терапію. Ускладнення розвивається спонтанно, може бути спровоковано кровотечею, форсованим діурезом, парацентезом, застосуванням медикаментів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори АПФ). Прогноз несприятливий. Лікування малоефективне, деяким хворим показана пересадка печінки.

Гіпонатріємія – може розвинути-ся у зв'язку зі зниженням центрального ефективного об'єму кровообігу (при зниженні венозного повернення, спричиненого підвищенням опору портальних судин), що призводить до викиду АДГ та ретенції води.

Гіпотонія – виникає у результаті зниження периферійного ефективного об'єму кровообігу (редукція повернення крові при наростанні асциту, підвищення периферичного судинного опору, гіповолемії після застосування потужної діуретичної терапії).

Синдром гіпердинамічного кровообігу – розвивається внаслідок антирегуляторного впливу медіаторів (міжіншим, адренергічних), які протидіють гіпотонії при зниженні центрального ефективного об'єму кровообігу.

Плевральний випіт – причиною ймовірно є діафрагмальні лімфатичні люки. Якщо не вдається ліквідувати

асцит, рідко вдається усунути і плевральний випіт. У таких випадках показаний плевродез [18].

Дієта.

Дієтичні обмеження, часто необґрунтовані, призводять до неадекватного (за кількістю й складом) харчування. Слід зазначити, пацієнт, що одержує менше 60 мг/добу білка й менше 2000 ккал/добу, має підвищений ризик розвитку важких ускладнень.

Потреба у пацієнтів із цирозом печінки в енергії становить у середньому 25-30 ккал/кг маси тіла на добу, при стресових ситуаціях (операції, кровотечі, інфекційні захворювання) – 45 ккал/добу. Відповідно до рекомендацій European Society of Parenteral and Enteral Nutrition [19, 20], фізіологічна норма білка для пацієнта із захворюванням печінки, крім епізодів портальної енцефалопатії (ПЕ), становить 1–1,8 г/кг маси тіла на добу. У випадку розвитку ПЕ надходження його обмежують до 20-40 г/добу. Після виходу з гострої фази кількість білка підвищують на 10 г/добу кожні 3–5 днів до досягнення фізіологічної норми. Перевагу віддають рослинному білку, що має низьку амонієгенну активність. Практично без обмеження можуть застосовуватися продукти з відсутністю або мінімальним вмістом білка – вершкове масло, маргарин, рослинне масло, вершки, соки.

Базисним у лікуванні асциту є обмеження натрію в дієті, так, щоб його введення не перевищувало добову екскрецію – 88 ммоль або 2000 мг. На початку лікування поступлення натрію повинно бути обмежене – до 500 або навіть 250 мг/добу, при адекватному діурезі можливі менш жорсткі обме-

ження –1500–2000 мг/добу. Обмеження споживання рідини не потрібне й застосовується тільки при гіпонатріємії, що часто виникає спонтанно на тлі приймання діуретиків [21,22].

Порушення балансу калію у хворих на цироз звичайно зумовлене не патологією печінки, а іншими причинами – блюванням, діареєю, неадекватним застосуванням діуретиків.

При асциті та гіпонатріємії лікування починають із обмеження рідини (до 1 л/день) та кухонної солі. Якщо через 5–7 днів маса тіла хворого зменшилася більше ніж на 2 кг, діуретики не показані.

Медикаментозне лікування.

Діуретики:

- спіронолактон (альдактон, верошпірон) – конкурує з альдостероном за рецептори в дистальних ниркових канальцях, підвищуючи екскрецію води, разом з тим затримуючи калій; доза для дорослих – 25-200 мг/добу;

- фуросемід (лазикс) – підвищує екскрецію води шляхом пригнічення хлоридзв'язуючої контранспортної системи, яка своєю чергою інгібує реабсорбцію натрію і хлору у висхідному відділі петлі Генле і дистальних ниркових канальцях (20-80 мг/добу);

- амilorид (мідамор) – натрій-зберігаючий препарат, який, порівняно з діуретиками тіазидового ряду, має слабку натрійуретичну, діуретичну та антигіпертензивну активність (5–20 мг/добу);

- метолазон (мікрокс, зароксолін) – ефективний при лікуванні асциту у випадку конгестивної серцевої недостатності; підвищує екскрецію натрію, води, калію й іонів водню, інгібуючи реабсорбцію у дистальних нир-

кових каналцях; може бути ефективнішим також у пацієнтів з порушеною функцією нирок (5-20 мг/добу);

- маннітол (осмітрол) – інгібує тубулярну реабсорбцію електролітів, підвищуючи осмотичний тиск гломерулярного фільтрату (0,5–2 г/кг кожні 6–8 год).

Ефект діуретиків можуть додатково підсилити препарати, що мають мембраностабілізуючу та антиоксидантну дію – кверцетин, траксевазин.

Ефективність діуретичної терапії оцінюється за даними:

- об'єктивних показників: маси тіла, окружності живота, наявності периферичних набряків, енцефалопатії;
- показників добової екскреції натрію;
- лабораторних показників: рівня калію, натрію й креатиніну в крові.

До основних ускладнень діуретичної терапії відносяться азотемія, порушення балансу калію, алкалоз, гіповолемія, гіпонатріємія, ПЕ.

Для зниження тиску в портальній системі застосовують венозні вазодилататори (нітросорбіт, 10-20 мг 4 рази на день), неселективні блокатори β-адренорецепторів (обзидан, 10-20 мг 3 рази на день). Ефективним є еуфілін (5-10 мл 2,4 % – розчину доведено повільно), завдяки вазодилатуючим і сечогінним властивостям.

Асцит вважається рефрактерним, якщо при застосуванні максимальних доз діуретиків пацієнт за 7 днів втратив менше 2 кг маси тіла, а також при розвитку виражених побічних ефектів, що перешкоджають посиленню діуретичної терапії. Рефрактерність асциту – погана прогностична ознака:

лише 25 % хворих виживає протягом року.

У хворих з рефрактерним асцитом показані хірургічні методи видалення асцитичної рідини – парацентез, екстракорпоральна ультрафільтрація асцитичної рідини з наступною реінфузією білкового концентрату (обмежене застосування у зв'язку з ризиком інфікування й посиленням коагулопатії), перитонеовенозне шунтування, трансюгулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування [23].

Трансюгулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (ТВПШ, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) можна застосувати у пацієнтів з рефрактерним асцитом, які потребують частого парацентезу (> 3 разів на місяць). Ця процедура замінила операції портокавального шунтування. Рівень виживання не є істотно вищим у порівнянні з повторними терапевтичними парацентезами. У 25 % ТВПШ ускладнюється ПЕ [1]. У 25 % оперованих хворих виникає блокада шунта [24]. Розроблена шкала ризику ТВПШ. [24]

Шкала ризику ТВПШ

$$\text{Рівень ризику ТВПШ} = 0,957 \times \log_e (\text{креатинін, мг/дкл}) + 0,3789957 \times \log_e (\text{білірубін, мг/дкл}) + 1,120 \times \log_e (\text{INR}) + 0,643 \times (\text{причина цирозу})$$

- причина цирозу: 0 – алкоголь, холестаза, 1 – інші причини.

- пацієнти з рівнем ризику > 1,5 живуть у середньому 3 місяці і ТВПШ є лише засобом підготовки до трансплантації печінки;

- пацієнти з рівнем ризику 1,5 у середньому живуть 6 місяців і з рівнем ризику 1,3 – 12 місяців.

Проте ефективність лікування зберігаються. Методом вибору у ліхворих з асцитом «печінкового» генезу незначна, у зв'язку з тим, що основні патогенетичні механізми асциту лікуванні таких пацієнтів залишається трансплантація печінки.

Література

1. Guidelines on the Management of Ascites in Cirrhosis, British Society of Gastroenterology (2006) // Gut. - 2006. - Vol. 55 (Suppl 6). - P.1-12.
2. Reynolds T.B. Ascites // Clin Liver Dis. - 2000. - Vol.4, №1. - P.151-168.
3. Warrell DA, Cox TN, Firth JD, Benz ED. Oxford textbook of medicine. - Oxford: Oxford University Press, 2003. - P.68-73.
4. Moore K.P., Wong F., Gines P. et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club // Hepatology. - 2003. - Vol.38. - P. 258-266.
5. Gastroenterology patient/2035/ <http://www.eurolab.ua/ru/encyclopedia>.
6. Casado M., Bosch J., Garcia-Pagan J.C. et al Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings // Gastroenterology. - 1998. - Vol.114, № 6. - P. 1296-1303.
7. Castell D. O. Ascites in cirrhosis. Relative importance of portal hypertension and hypoalbuminemia // The American journal of digestive diseases. - 2007. - Vol.12, №9. - P. 916-22.
8. Wong F., Blendis L. // First Principles of Gastroenterology. - 2008. - Chapter 14, part 12., (<http://www.gastroresource.com/GITextbook>).
9. Wynngaarden J.B., Smith L.H., Bennet J.C. (eds) Diseases of the peritoneum, mesentery and omentum // Cecil Textbook of Medicine [20th ed.]. - W B: Saunders Company, 1996. - P. 150-157, 159.
10. Wynngaarden J.B., Smith L.H., Bennet J.C. (eds) Cirrhosis of the liver and its major sequelae // Cecil Textbook of Medicine [20th ed.]. - WB: Saunders Company, 1996. - P. 158. 11.
11. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы / Пер. с англ. под общей ред. Н.Н. Алипова, Е.Р. Тимофеевой. М.: "Практика", 2005. - 466 с.
12. Malde H.M., Gandhi R.D. Exudative vs. transudative ascites: differentiation based on fluid echogenicity on high resolution sonography // J. Postgrad. Med. - 1993. - Vol.39. - P. 132-133.
13. Albornoz L., Motta A., Alvarez D. et al. Nitric oxide synthase activity in the splanchnic vasculature of patients with cirrhosis: relationship with hemodynamic disturbances // J. Hepatol. - 2001. - Vol.35, №4. - P.452-456
14. Runyon B.A., Montano A.A., Akriviadis E.A. et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites // Ann. Intern. Med. - 1992. - Vol.117. - P. 215-220
15. Mowat C., Stanley A.J. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--diagnosis, treatment and prevention // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2001. - Vol.15, №12. - P. 1851-1859..
16. Häussinger D., Wettstein M., Kudlek C. Spontan bakterielle Peritonitis: Diagnose, Therapie und Prophylaxe // Dtsch Arztebl. - 2000. - Vol.97, №42 - P. 2789-2792
17. Evans L. T., Kim W. R., Poterucha J. J., and Kamath P. S. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Asymptomatic Outpatients With Cirrhotic Ascites // Hepatology. - 2003. - Vol.37. - P. 897- 901.
18. Assouad J., Barthes F., Shaker W., Souilamas R., Riquet M. Recurrent pleural effusion complicating liver cirrhosis // Ann. Thorac. Surg. - 2003. - Vol. 75. - P. 986-989.
19. Силивончик Н.Н. Нарушения питания у больных циррозом печени // Здоровоохранение Белоруссии. - 2000. - № 6. - С. 29-32.
20. D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review // Hepatology. - 1995. - V. 22. - P. 332-351.
21. Губергриц Н. Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификации, диагностика и лечение - Донецк: ООО "Лебедь", 2002.
22. Шерлок Ш. Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей; пер. с англ. - М.: ГЭОТАР, 1999.- 864 с.
23. Возианова Ж.И., Голубовская О.А., Корчинский Н.Ч. Асцит как осложнение цирроза печени. Консервативное лечение // Мистецтво лікування. - 2005. - №5 (21). - С. 21-23.
24. Choudhury J., Sanyal A.J. Treatment of Ascites // Curr. Treat. Options Gastroenterol. - 2003. - Vol.6, №6. - P.481-491

УДК: 616.381 – 003.217

ДЕРМАТОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

С.О. Галникіна

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: хвороби печінки, шкірні прояви, жовтяниця, вторинні морфологічні елементи шкіри, васкуліти.

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

С.А. Галныкина

В статье приведены современные представления о кожных проявлениях различных хронических заболеваний гепатобилиарной зоны.

Ключевые слова: болезни гепатобилиарной зоны, кожные проявления, желтуха, вторичные морфологические элементы кожи, васкулиты.

Dermatological markers of chronic hepatobiliary diseases

S.O. Halnykina

The article presents the modern understanding of the various skin manifestations of chronic hepatobiliary diseases.

Key words: hepatobiliary diseases, skin manifestations, jaundice, secondary skin lesions, vasculitis.

Хронічні захворювання гепатобіліарної зони можуть спричинити цілу низку патологічних синдромів, зокрема дерматологічного. Оскільки зміни шкіри та її придатків доступні візуальній діагностиці, то вони можуть слугувати своєрідними маркерами уражень печінки [1]. Отже, розглянемо патологію шкіри, що часто трапляється при гепатологічних захворюваннях.

Зміни кольору шкіри, вторинні морфологічні елементи та інші шкірні прояви, зумовлені різними формами гепатобіліарної недостатності.

Жовтяниця. Один з найважливіших симптомів захворювань гепатобіліарної зони – жовтяницю можна виявити при рівні білірубину 34,2 мкмоль/л (2 мг %). Інтенсивність жовтяниці може варіювати навіть при повній обструкції жовчних шляхів. Услід за швидким підвищенням рівень білірубину в сироватці приблизно через 3 тижні починає знижуватися, навіть якщо обструкція зберігається. Ступінь вираженості жовтяниці залежить як від вироблення жовчного пігменту, так і від секреторної функції нирок [2].

При тривалому холестази шкіра набуває зеленуватого відтінку, унаслідок відкладення білівердину, а можливо, інших пігментів.

При гемолітичній жовтяниці шкірні покриви блідо-жовтого кольору, натомість при печінково-клітинній – з оранжєвим відтінком, а при тривалій біліарній обструкції набувають зеленого кольору.

Блідість шкіри, що супроводжує анемію, може спостерігатися при гемолізі, цирозі печінки, особливо після кровотечі з варикозних вен, і гепатомі.

Пігментація шкіри бронзового відтінку з сірим забарвленням долонь і пахвових ділянок характерна для гемохроматозу. Меланоз може іноді супроводжувати цирози печінки різної етіології.

Грифельно-сіра пігментація найбільш виражена в пахвових ділянках, в паху, на зовнішніх статевих органах, на старих рубцях і відкритих частинах тіла при гемохроматозі. Вона також може з'являтися в ротовій порожнині. Така пігментація обумовлена підвищеним вмістом меланіну в базальному шарі і його просвічуванням через атрофічні поверхневі шари епідермісу. Шкіра потоншена, суха і блискуча, як при евнухоїдизмі. Пігментація на шкірі може з'являтися при декомпенсованому цирозі печінки; іноді нігтьові фаланги набувають вигляду барабанних паличок. Пурпура на кистях, плечах і гомілкках може бути зумовлена тромбоцитопенією

Наявність синців може свідчити про розлади у системі зсідання крові, основними їх причинами є порушен-

ня біосинтезу білків у гепатоциті, зокрема і прокоагулянтів. При холеста-тичних формах хронічного гепатиту це може бути зумовлено ще й недостатнім всмоктуванням вітаміну К.

Тромбоцитопенія, що розвивається при цирозі печінки, може проявлятися *пурпурою* на передпліччях, в пахвових ділянках або на гомілкках. Часто спостерігаються випадання волосся в місцях вторинного обволосіння, судинні зірочки, пальмарна еритема, білий колір нігтьових пластинок, атрофія яєчок.

При хронічному холестази можна виявити сліди розчухів, пігментацію, спричинену надмірним відкладенням меланіну, зміну пальців у вигляді барабанних паличок, ксантоми на повіках (ксантелазми), розгинальних поверхнях і в складках долонь, а також гіперкератоз.

Слід уважно поставитися до вузлів на шкірі, які можуть виявитися злоякісною пухлиною. Набряки кісточок ніг можуть свідчити про цироз печінки, а також про обструкцію нижньої порожнистої вени пухлиною печінки або підшлункової залози.

Судинні зірочки. Синоніми: артеріальні зірочки (павуки), телеангіоектазії, зірчасті ангіоми.

Артеріальні зірочки виявляються в судинному басейні верхньої порожнистої вени і лише в окремих випадках – нижче лінії, що з'єднує соски молочних залоз. Найчастіше вони виявляються в зоні декольте, на обличчі, передпліччі і тильній стороні кистей. Іноді їх виявляють на слизовій оболонці порожнини носа, рота і глотки. Після смерті вони знебарвлюються.

Артеріальна зірочка складається з центральної артеріоли і численних дрібних судин, що розходяться від неї, нагадують ніжки павука. Розміри її коливаються від 0,1 до 0,5 см в діаметрі. У разі, якщо зірочки мають достатньо великий розмір, можна спостерігати або пальпувати їх пульсацію, яка посилюється при натисканні на неї предметним склом. При точковому натисканні на центральну частину зірочки, вона блідне; така реакція характерна для артеріального ураження.

При поліпшенні функції печінки артеріальні зірочки можуть зникати, а поява нових свідчить про прогресування захворювання. Крім того, зірочка може зникати при падінні артеріального тиску унаслідок шоку або кровотечі, із неї може виникати кровотеча.

У поєднанні з судинними зірочками і на тих же ділянках тіла (найчастіше на руках) може спостерігатися розширення безлічі хаотично розташованих дрібних судин. Воно нагадує розташування шовкових ниток на американських доларових банкнотах, у зв'язку з чим цей симптом називають симптомом «грошової купюри».

Крім того, зірочки можуть поєднуватися з появою при охолодженні шкіри білих плям на шкірі рук і на сідницях. При огляді через лупу в центрі кожної з цих плям можна помітити зірочку, що формується.

Судинні зірочки найчастіше з'являються при цирозі печінки, зокрема алкогольному. На деякий час вони можуть з'являтися при вірусному гепатиті. Зрідка їх виявляють у здорових осіб, особливо у дітей. Під час вагітності вони з'являються на 2–5-му

місяці і зникають протягом 2 місяців після пологів. Діагностувати хворобу печінки тільки на підставі наявності декількох зірочок не можна, але поява великої кількості нових зірочок і збільшення розміру тих, що вже наявні, вимагає ретельного обстеження.

Судинні зірочки слід відрізнити від спадкових геморагічних телеангіоектазій. Останні, зазвичай, розташовані у верхній частині тіла. Часто трапляються на слизовій оболонці порожнини носа, на язиці, губах, піднебінні, в глотці, стравоході і шлунку. Нерідко розвиваються на нігтьовому ложі, на долонях і пальцях. При вісцеральній ангиографії їх можна виявити у внутрішніх органах.

Телеангіоектазія – точкове утворення, плоске або таке, що злегка підвищується і має різко окреслені межі. Вона зв'язана з одною або декількома судинами, що робить її схожою на судинну зірочку. Її пульсацію виявити важко.

Уражена судина потоншена, але у венах відзначається гіпертрофія м'язового шару.

Телеангіоектазії можуть поєднуватися з цирозом. При первинному біліарному цирозі можливе виявлення кальцинозу, синдрому Рейно, склеродактилії і телеангіоектазій (CRST-синдром).

Васкуліти. Плями Кемпбела де Моргана трапляються дуже часто; з віком їх розмір і кількість збільшуються. Вони яскраво-червоні, плоскі або такі, що злегка виступають на поверхні шкіри, особливо часто з'являються на передній поверхні грудної клітини і живота.

Венозна зірка виявляється при

підвищенні венозного тиску, зазвичай розташовується на головній притоці великої вени. Діаметр її складає 2–3 см, вона не облітерується при компресії, і кров по ній тече від периферії до центральної вени (по судинній зірочці кров тече у зворотному напрямі).

Венозні зірки виявляються на тильній стороні стопи, на гомілках, спині та по нижньому краю ребер.

Причина своєрідного розподілу судинних зірочок невідома. Можливо, верхні ділянки тіла стикаються з якимись елементами, що підвищують їх чутливість до відповідних ендогенних стимулів, і це призводить до появи зірочок. У дітей зірочки можуть з'являтися на колінах. Кількість зірочок не відповідає вираженості гіпердинамічних змін кровообігу, хоча при значному підвищенні серцевого викиду пульсація зірочок стає особливо вираженою.

Зазвичай, судинні зірочки і пальмарну еритему вважають проявом надлишку естрогену. Вони спостерігаються також при вагітності, коли в крові підвищується рівень естрогену. Естроген сприяє збільшенню і дилатації спіральних артеріол ендометрія; можливо, аналогічний механізм лежить в основі виникнення шкірних зірочок. Їх розвиток зумовлений дією естрогену у чоловіків, хоча при призначенні цих препаратів з приводу раку передміхурової залози судинні зірочки утворюються нечасто. Відомо, що печінка інактивує естроген, хоча при цирозі рівень естрадіолу часто виявляється нормальним. Можливо, важливіше значення має співвідношення естрогену і андрогенів. У чоловіків з цирозом печінки рівень вільного тес-

тостерону в сироватці крові знижується, а рівень естрадіолу залишається нормальним. Найбільш високі значення співвідношення естрадіол/вільний тестостерон виявлені у чоловіків із судинними зірочками, котрі страждають на цироз печінки.

Пальмарна еритема («печінкові долоні»). При пальмарній еритемі кисті теплі, долоні мають яскраво-червоний колір, особливо тенар, гіпотенар і подушечки пальців. Острівці еритеми можуть з'являтися біля основи пальців. Аналогічне ураження може спостерігатися на стопах. При натисканні еритема блідне, але потім її колір швидко відновлюється. При натисканні на долоню предметним склом колір еритеми змінюється синхронно пульсу. Можливі відчуття пульсації і свербіння долонь.

Пальмарна еритема при цирозі виявляється не так часто, як судинні зірочки. Незважаючи на можливе поєднання, вони можуть з'являтися незалежно один від одного, що утруднює встановлення загальної причини.

Слід зауважити, що багато здорових людей мають спадкове почервоніння долонь за відсутності хвороби печінки. Схожі зміни можливі при тривалому перебігу ревматоїдного артрити, при вагітності, хронічних гарячкових захворюваннях, лейкозі й тиротоксикозі.

Припускають, що «печінкові» долоні зумовлені артеріовенозними анастомозами.

Білі нігті унаслідок непрозорості нігтьової пластини були виявлені у 82 з 100 хворих на цироз печінки та іноді при деяких інших захворюваннях. Кінчики нігтів набувають рожевого

забарвлення; у важких випадках буває неможливо виявити нігтьові ямочки. Ураження двостороннє, особливо яскраво виражене на великих і вказівних пальцях.

Ксантоми. Розвиток ксантом спостерігається при хронічному холестазі. Різновид ксантом – ксантелазми – плоскі або м'які утворення жовтого кольору, що злегка підносяться, зазвичай, навколо очей. Ксантоми можуть також спостерігатися в долонних складках, під молочними залозами, на шиї, грудях або спині. Туберозні ксантоми з'являються пізніше і проявляються на розгинальних поверхнях, особливо в області променезап'ясткових, ліктьових, колінних суглобів, сідниць, в місцях, що піддаються натисканню, в рубцях (рис. 1). Можуть уражатися кістки, іноді периферичні нерви. Локальні скупчення ксантомних клітин виявляються в печінці.

Кількість ксантом шкіри збільшується прямо пропорційно рівню сироваткових ліпідів. Появі ксантом передують тривале (більше 3 місяців) підвищення рівня холестерину в сироватці – більше 11,7 ммоль/л (450 мг %). Ксантоми зникають, коли холестаза минає і рівень холестерину нормалізується, або в термінальній стадії печінкової недостатності.

Шкірний свербіж розглядають як наслідок затримки та депонування жовчних кислот. Проте, навіть за допомогою точних біохімічних методів не вдається виявити кореляцію між вираженістю свербіння і концентрацією ендogenous жовчних кислот в сироватці і шкірі. Більш того, в термінальній стадії печінкової недостатності шкірний свербіж може зникати,

тоді як концентрація жовчних кислот в сироватці залишається високою.

Шкірний свербіж найчастіше виявляється при закупорці загального жовчного протоку пухлиною. L. T. Schoenfeld виявив шкірний свербіж у 75% хворих з екстрапечінковим холестазом. Шкірний свербіж супроводжує холестаза і, як вважається, пов'язаний з затримкою жовчних обструкцій злоякісними пухлинами і у 50% – при екстрапечінковій закупорці непухлинного генезу. За його даними, на свербіж, зумовленим внутріпечінковим холестазом, страждають 20% хворих з хронічним гепатитом, 10% хворих макро- і мікронодулярними цирозами печінки і 75% хворих на первинний біліарний цироз.

Дані експериментальних досліджень на тваринах і результати випробувань лікарських препаратів дозволяють доприпускати роль ендogenous опіодних пептидів в розвитку свербіжу. У тварин з холестазом розвивається стан анальгезії унаслідок накопичення ендogenous опіатів.

Випадіння волосся в пахвових ділянках і на лобку є характерним для хронічних захворювань печінки. Гінекомастія і жіночий тип обволосіння – часті симптоми значних порушень функції печінки в чоловіків, зумовлені гіперестрогенемією.

Розширені вени на передній черевній стінці є анастомозами між системами воротної вени і нижньої і верхньої порожнистих вен. Анастомози навколо пупка називають "голова медузи". За колатераліями у черевній стінці, що розташовані вище пупка, кров із воротної вени поступає в верхню порожнисту вену, по колатераліям

нижче пупка – в нижню порожнисту вену. При утрудненні потоку крові по нижній порожнистій вені розвиваються колатералі між системами нижньої і верхньої порожнистих вен, котрі розташовані у бокових відділах черевної стінки.

Зміни шкіри при різних хворобах печінки.

Вірусні гепатити супроводжуються жовтяницею із гіпербілірубінемією змішаного типу з переважанням прямої фракції пігменту, інтенсивність різна: від субіктеричності склер до яскравого жовтого забарвлення шкіри.

При хронічних вірусних гепатитах можуть виникати різноманітні зміни шкіри [3,4]. Типовими є ураження судин у вигляді васкулітів [5,6].

Вірусний гепатит С розглядається як основна причина кріоглобулінемічного васкуліту (рис. 2, 3). Найчастіші ознаки: пальпуема пурпура на нижніх кінцівках, сітчасте ліведо, кропивниця та інші різноманітні васкулітні шкірні прояви [6].

Такі хворі погано переносять холод, в них розвивається акроціаноз (рис. 4), часто виникає ураження нирок. У сироватці крові виявляють холодові преципітуючі білки (кріоглобулінемія змішана, частіше 3-го типу) [7,8]. Кріоглобулінемія та кріоглобулінемічні васкуліти є підставою для обстеження на гепатит С.

Підставою для обстеження на гепатит С також є *червоний плоский лишай*: у 16 % хворих з ураженням шкіри та у 30% хворих з висипанням на слизових оболонках при обстеженні виявляють anti-HCV [9]. Близько 15% пацієнтів із вірусним гепатитом С мають шкірний свербіж.

Гепатит В також може спричиняти кріоглобулінемічні васкуліти, проте частота їх є значно меншою. Ураження судин при гепатиті В частіше пояснюють ушкоджуючою дією імунних комплексів, які містять антигени HBV і антитіла до них [10].

Сімейна гіперхолестеринемія – аутосомно-домінантне захворювання, зумовлене відсутністю гена, що кодує рецептор ліпопротеїнів низької щільності на клітинній мембрані. В осіб, які страждають на це захворювання, розвиваються шкірні ксантоми; більшість гомозигот гинуть від ішемічної хвороби серця до 30-річного віку.

Квашиоркор. У дітей синдром білкового дефіциту носить назву «квашиоркор». Він трапляється у всьому світі, особливо в тропіках і субтропіках, в перенаселених районах, в популяціях з низьким рівнем економічного розвитку. У Європі та інших регіонах з помірним кліматом квашиоркор трапляється рідко.

Дитина виглядає виснаженою, відбувається затримка росту і генералізовані набряки. Виявляється своєрідна депігментація волосся, яке тьмяніє, стає тоншим, перестає витися і втрачає жорсткість. У паху і промежині (місця контакту з підгузником) розвивається характерний дерматоз, який розповсюджується на інші ділянки шкіри, що піддаються натисканню і подразненню. З'являються темно-червоні плями, шкіра блідне і лущитья.

При асциті шкіра хворих, зазвичай, має землистий колір, суха, помітні ознаки обезводнення і виражена м'язова атрофія. Тонкі кінцівки і збільшений живіт роблять хворого схожим на павука. На шкірі живота можуть



Рисунок 1. Ксантоми у хворої на первинний біліарний цироз.



Рисунок 2. Геморагічний некротизуючий васкуліт у хворої на хронічний гепатит С.



Рисунок 3. Кріоглобулінемія, геморагічний васкуліт у хворої на хронічний гепатит С.



Рисунок 4. Кріоглобулінемія, акроціаноз у хворої на HBeAg-негативний хронічний гепатит В.

утворитися стрії.

Гострий алкогольний гепатит, холестатичний варіант. Характерні зловживання алкоголем, значне збільшення і ознаки токсичного ураження печінки – часто супроводжуються множинними судинними зірочками на шкірі.

Первинний біліарний цироз (ПБЦ) – захворювання невідомої етіології, при якому поступово руйнуються внутрішньопечінкові жовчні протоки. Через високий рівень холестерину в сироватці та наявності ксантом на шкірі, захворювання також називають ксантоматозним біліарним цирозом.

Часто спостерігаються ксантоми на шкірі, які іноді з'являються гостро, проте у багатьох випадках хвороба протікає без утворення ксантом; у термінальній стадії захворювання ксантоми можуть зникнути.

Шкіра на пальцях, кісточках і голічках потовщується і стає грубшою. Ксантоматоз може спричинити пери-

феричну поліневропатію, яка виявляється болями в пальцях рук і ніг. На спині може зберігатися ділянка непошкодженої шкіри у вигляді крил метелика, до якого неможливо дотягнутися і на якій немає слідів розчухування.

Інші супутні шкірні ураження включають *імунокомплексний капілярит і червоний плоский лишай*. Автоімунний тиреоїдит розвивається приблизно в 20% випадків. Описаний розвиток дифузного токсичного зобу.

При поширеному гранулематозі тканин можна припускати *холестатичний варіант саркоїдозу*. При саркоїдозі в 75% випадків шкірна проба Квейма–Зільцбаха позитивна, а АМА не виявляються.

Отже, ми спробували окреслити клінічні аспекти можливих змін шкіри при хронічних захворюваннях гепатобілірної зони. Безперечно, вони можуть бути цінною клінічною ознакою у діагностиці та лікуванні таких хворих.

Література

1. Савчак В., Галнікіна С. Хвороби шкіри. Хвороби, що передаються статевим шляхом: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 508с.
2. Шерлок Ш., Дулі Дж. Заболевания печени и желчных путей / Перевод с англ.– М.: Геотар Медицина, 1999.– 859 с.
3. Schwaber MJ, Zlotogorski A. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection // International journal of dermatology.–1997.– Vol.36.– P.251–254.
4. Parsons ME, Russo GG, Millikan LE. Dermatologic disorders associated with viral hepatitis infections // International journal of dermatology.–1996.– Vol. 35.– P.77-81.
5. Hearsh-Holmes M et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C // American journal of medicine.– 1991.– Vol. 90.– P. 65–66.
6. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шишкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
7. Чоп'як В.В., Господарський І.Я., Герасун Б.А. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулінемічний синдром (методичні рекомендації). – К., 2005. – 33 с.
8. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред Г. Лолора-младшего, Т. Фишера и Д. Адельмана / Пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
9. Jubert C et al. Lichen planus and hepatitis C virus related chronic active hepatitis Archives of dermatology. – 1994. – Vol 130. – P.73-76.
10. Герасун Б.А. Вірусний гепатит В. НВ–вірусна інфекція.– Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009.– 260 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.36-002-022

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У
НОН-РЕСПОНДЕРІВ

Л.В. Мороз, О.А. Оліпер, В.М. Дудник, Ф.А. Чабанов, О.О. Попович, С.М. Куляс

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: хронічний гепатит С, нон-респондери, противірусна терапія.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У
НОН-РЕСПОНДЕРОВ

Л.В. Мороз, О.А. Оліпер, В.М. Дудник, Ф.А. Чабанов, О.О. Попович, С.М. Куляс

В статье проведена оценка эпидемиологического, клинического течения у больных ХГС с 1v генотипом, не ответивших на противовирусную терапию. Установлено, что нон-респондеры имели высокий индекс массы тела и повышенную вирусную нагрузку, в 1,3 раза большую чем больные респондеры. Клиническое течение ХГС у больных нон-респондеров сопровождалось преобладанием желтухи и гепатомегалии в сравнении с группой больных респондеров.

Ключевые слова: хронический гепатит С, нон-респондеры, противовирусная терапия.

Peculiarities of CHC course in non-respondents

L.V. Moroz, O.A. Oliper, V.M. Dudnik, F.A. Chabanov, O.O. Popovych, S.M. Kulyas

This article is dedicated to evaluation of epidemiological and clinical course peculiarities. In CHC patients with 1 v genotype, who did not respond to antiviral therapy. It was determined, that non-respondents had a high body mass index and 1,3 times higher body mass index, than sick respondents. The clinical course of CHC in non-respondents was accompanied by prevalence of jaundice and hepatomegalia, comparing to sick respondents' group.

Key words: chronic hepatitis C, non-respondents, antiviral therapy.

Вступ. HCV-інфекція залишається однією з основних проблем сучасної гепатології та є чинником розвитку хронічного гепатиту, цирозу печінки і первинної гепатоцелюлярної карциноми. За останніми даними ВООЗ у світі інфіковано майже 3 % населення, що складає понад 170 млн. людей [1-4]. При хронічному гепатиті С (ХГС) прогноз захво-

рювання обумовлений, насамперед, швидкістю формування цирозу печінки, а саме: темпами фіброзування печінкової тканини. З цієї точки зору HCV-інфекція може розглядатися як хвороба, основними характеристиками якої є інтенсивність запалення та фіброзування печінкової тканини.

За даними реєстраційних клінічних досліджень, частота відсутності відповіді на сучасну протівірусну терапію (ПВТ) пегельованим інтерфероном- α та рибавірином складає 31–35%, частота рецидивів протягом 24 тижнів спостереження після закінчення лікування – 11–13 % [5–7]. Згідно з прогнозами до 2015 року кількість хворих, які не відповіли на лікування або продемонстрували рецидив після сучасної комбінованої ПВТ, зрівняється з кількістю первинних хворих на ХГС, котрі раніше не отримували лікування. В останні роки розробляються алгоритми індивідуалізації ПВТ, що дозволить, в ряді випадків, скоротити термін лікування, за умови збереження високого шансу на виліковування, або, навпаки, пролонгувати лікування з метою підвищення частоти досягнення вірусологічної відповіді. У лікуванні хворих, які не відповіли на попередній курс терапії, або з рецидивом після нього, активно вивчаються комбінації інгібіторів протеази або полімерази з комбінованою ПВТ.

Незважаючи на успіхи в проведенні ПВТ, у хворих на ХГС залишаються невирішеними питання пошуків предикторів її ефективності. При регресійному аналізі всієї популяції хворих, які отримували комбіновану

ПВТ, до підтверджених несприятливих факторів на шляху досягнення стійкої вірусологічної відповіді віднесено 1-й генотип вірусу, негроїдну расу пацієнтів, стеатоз печінки (8 – 10). Роль інших факторів у відсутності вірусологічної відповіді на лікування в даний час дискутується.

Рутинними показниками ефективності ПВТ слугують нормалізація активності печінкових ферментів та елімінація вірусної РНК з сироватки крові. Проте з урахуванням важливості морфологічної перебудови тканини печінки, особливу актуальність набуває дослідження біоптатів печінки та оцінка динаміки гістологічних показників на фоні ПВТ.

Метою дослідження було встановлення особливості перебігу ХГС у хворих, які не відповіли на комбіновану протівірусну терапію.

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням на першому етапі дослідження знаходилось 210 хворих на ХГС, інфікованих 1в генотипом вірусу, які отримували комбіновану ПВТ. Серед обстежених чоловіків було 125 (59,5 %), жінок 85 (40,5 %), середній вік пацієнтів $37 \pm 9,8$ років.

Всі хворі знаходились на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в Вінницькому міському гепатологічному центрі (інфекційне відділення №2, МКЛ №1 м. Вінниці), Рівненському міському гепатологічному центрі, в гепатологічних відділеннях м. Києва та Полтави. Групу зіставлення склали 31 практично здорових жителів Подільського регіону, відбір яких проводився на базі науково-дослідного

центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України. Середній вік їх становив $35,8 \pm 1,9$ років.

Верифікація діагнозу проводилась на основі вивчення епідеміологічного анамнезу, фізикального обстеження хворих (зокрема, визначення індексу маси тіла), комплексу загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-біологічних, інструментальних та морфологічних методів досліджень. Діагноз ХГС був підтверджений виявленням HCV-RNA в сироватці крові хворих на тест-системах фірми АмпліСенс (Росія). Всім хворим на ХГС визначали вірусне навантаження (низьке вірусне навантаження – ≤ 600000 МО/мл, високе вірусне навантаження – >600000 МО/мл) на початку та на 12-му тижні ПБТ на діагностичних тест-системах НПФ "ДНК-Технологія" (Росія). Дослідження здійснювались в Українському лікувально-діагностичному центрі (м. Київ).

Ступінь біохімічної активності патологічного процесу, згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994), визначали за рівнем підвищення активності АлАТ. Синдром цитолізу оцінювали шляхом визначення активності АлАТ та АсАТ уніфікованими методами Райтмана-Френкеля; синдром холестазу – по рівню активності ЛФ, ГГТП за швидкістю вивільнення 4-нітроаніліну з γ -глутамілнітроаніліду та вмісту білірубину, який визначали уніфікованим методом Єндрасика-Гроф; синдром печінково-клітинної недостатності

оцінювали уніфікованими методами за вмістом загального білка (мікробіуретовий метод), альбуміну, холестерину та з врахуванням протромбінового індексу. Для оцінки наявності та інтенсивності автоімунного компоненту застосовували визначення антинуклеарних антитіл (ANA) у сироватці крові методом ІФА на тест-системах Трініті Біотех (США). Вміст α -фетопротеїну для оцінки ризику виникнення ГЦК визначали методом ІФА.

УЗ-обстеження органів черевної порожнини виконувались на УЗ сканері "Toshiba SSA-220A" (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц.

Всім 210 хворим на ХГС, які були інфіковані 1 генотипом вірусу, на першому етапі призначалась комбінована ПБТ, згідно Європейського консенсусу 2002 р. Вона включала застосування пегельованого інтерферону альфа-2а по 180 мкг/тиждень або пегельованого інтерферону альфа-2в у дозі, що залежала від маси тіла хворого, та рибавіріну, також в залежності від маси тіла, щоденно.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з отриманими даними відсутність відповіді на комбіновану ПБТ (по результатах ПЛР на 12 тижні лікування) спостерігалась у 84 (40 %) хворих на ХГС. Серед нон-респондерів було 54 (64,29 %) чоловіків та 30 (35,71 %) жінок. Аналіз розподілу пацієнтів обох груп за віком встановив, що серед хворих нон-респондерів переважали особи старшого віку. Більше половини хворих нон-респондерів було в віці старших 40 років – 60,71 %, а серед хворих

старших 50 років нон-респондерів було в 5 разів більше, ніж пацієнтів респондерів (33,33 % та 6,35 % відповідно). Середній вік хворих з групи нон-респондерів складав $43,88 \pm 1,29$ років та був вищий, ніж у пацієнтів респондерів, де цей показник становив $34,16 \pm 1,35$ років ($p < 0,001$). У хворих на ХГС, що не відповіли на ПВТ, індекс маси тіла становив $29,9 \pm 0,05$ кг/м² і був більшим ніж у хворих респондерів, в яких становив $23,4 \pm 0,2$ кг/м² ($p < 0,001$).

Найчастіше хворі обох груп інфікувались під час різноманітних парентеральних маніпуляцій. На такий механізм зараження вказували 45,24% респондерів та 39,29 % нон-респондерів. Гемотрансфузії в анамнезі були виявлені у 28,57 % пацієнтів з групи, які не відповіли на ПВТ, що майже вдвічі більше, ніж серед хворих, які відповіли на терапію (15,08%).

Зіставлення рівнів вірусного навантаження в групах хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли на лікування, виявило, що серед останніх в 1,3 рази більше осіб з високим вірусним навантаженням.

Серед хворих нон-респондерів переважали особи з тривалістю хвороби понад 5 років (69,05 %), тоді як серед респондерів їх було 38,89 %. Середня тривалість ХГС в групі нон-респондерів складала $6,38 \pm 1,17$ років, тоді як серед респондерів – $4,67 \pm 0,67$.

Клінічне обстеження пацієнтів з ХГС встановило, що незалежно від відповіді на попередню ПВТ, у хворих обох груп найчастіше спостерігались ознаки астено-вегетативного

синдрому. Так, на підвищену втомлюваність скаржились 92,06 % хворих з групи респондерів та 91,67 % нон-респондерів. Загальне нездужання турбувало 81,75 % пацієнтів, які відповіли на терапію, та 80,95 % хворих, що не відповіли на ПВТ. Переважна кількість хворих на ХГС відмічала наявність симптомів диспепсичного синдрому, при цьому найчастішими скаргами були відчуття важкості в правому підребер'ї (у 67,46% пацієнтів, які відповіли на терапію, та 66,67 % хворих, які не відповіли на ПВТ). Ознаки артралгічного синдрому були виявлені у 16,67 % хворих з групи респондерів та у 16,66 % пацієнтів нон-респондерів.

Ми встановили, що ознаки жовтяниці у вигляді субіктеричності склер та видимих слизових оболонок, вірогідно частіше зустрічались в пацієнтів, які не відповіли на ПВТ. Так, жовтяниця спостерігалась у 9,52% нон-респондерів проти 3,17 % у пацієнтів з групи респондерів ($p < 0,01$).

Вірогідно, частішим виявилось збільшення розмірів печінки, за результатами фізикального обстеження та УЗ-дослідження органів черевної порожнини, у хворих з групи нон-респондерів, порівняно з пацієнтами, які відповіли на терапію. За нашими даними, гепатомегалія спостерігалась у 86,90% хворих нон-респондерів та лише у 74,60% респондерів. Спленомегалія фіксувалась відповідно у 36,90 % та 19,84 % обстежених пацієнтів.

У незначної частини хворих з обох груп була супутня патологія, при чому кількість таких хворих у групах

майже не відрізнялась. Проте компенсований цукровий діабет (4,76 %) зареєстровано лише у хворих, які не відповіли на терапію.

Важливо, що інтенсивність синдрому цитолізу суттєво відрізнялась в залежності від відповіді на лікування. Так, серед хворих нон-респондерів значно частіше зустрічались особи з нормальним рівнем АлАТ та АсАТ у сироватці крові, порівняно з групою хворих на ХГС, які відповіли на терапію (табл. 1).

Підвищені рівні ЛФ та ГГТ в 4 рази частіше виявлялись у групі хворих нон-респондерів.

Рівень α -фетопроतेїну в групі нон-респондерів у 3,6 разів перевищував його вміст у сироватці крові здорових людей, в той час як аналогічний показник у респондерів становив лише 1,9. В цілому рівень α -фетопроतेїну у хворих, які відповіли на терапію, був в 1,8 разів вищим порівняно з групою респондерів.

Зниження рівня гемоглобіну в 2,5 рази частіше спостерігалось у хворих, які не відповіли на ПВТ, порівняно з групою пацієнтів, що відповіли на терапію. Зменшення кількості еритро-

цитів вірогідно частіше (в 1,5 рази) зустрічалась в групі нон-респондерів. Найбільше відрізнялась кількість тромбоцитів: їх зниження було виявлено в 3 рази частіше у хворих, які не відповіли на терапію.

Висновки:

1. У 40 % хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу спостерігалась відсутність відповіді на протівірусну терапію в кінці 12 тижня лікування. Серед хворих нон-респондерів переважали особи старші 40 років (60,71 %) та із тривалістю хвороби понад 5 років (69,05 %). До того ж хворі нон-респондери мали високий індекс маси тіла та велике вірусне навантаження в 1,3 рази частіше ніж респондери.

2. Клінічний перебіг ХГС у хворих нон-респондерів супроводжувався переважанням жовтяниці та гепатомегалії у порівнянні з групою респондерів (відповідно, на 6,35 % та 12,3 %), крім того, в 6,4 та 3,9 рази частіше зустрічались особи з нормальним рівнем АлАт та АсАТ в сироватці крові. Підвищені рівні ЛФ та ГГТ в 4 рази частіше виявлялись в групі хворих нон-респондерів.

Таблиця 1.

Показники синдрому цитолізу в хворих на ХГС, залежно від відповіді на лікування

Показники	Здорові люди, n=31	Хворі на ХГС, які відповіли на протівірусну терапію n=126	Хворі на ХГС, які не відповіли на протівірусну терапію n=84
АлАТ (ммоль/л)	0,34±0,11*	2,10±0,28*	1,02±0,16*
АсАТ (ммоль/л)	0,23±0,10	0,80±0,03	0,67 ±0,09
ЛДГ (ммоль/год/л)	1,81±0,13	4,62±1,1	5,12±0,25

Примітка. * - $p < 0,01$ між хворими респондерами та нон-респондерами

Література

1. Возіанова Ж. І., Голубовська О. А., Корчинський Н. Ч. Експрес-визначення деяких маркерів вірусних гепатитів В і С // Лабораторна діагностика. – 2005. - № 4. – Т. 34. - С. 56-59.
2. Гураль А. Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. та ін. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні // Інфекційні хвороби. – 2007.– № 3. – С. 23–30.
3. Кульорова Б.М. Качество жизни больных гепатитом С при разных видах лечения // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. - № 3. – С. 36–37.
4. Ахминеева А. Х. Фенотип НЛА и особенности клинического течения хронических вирусных гепатитов: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни». Астрахань, 2008. – 20 с.
5. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // J. Hepatology. – 2006. – Vol. 44.– P. 97– 103
6. Боброва И. А., Боброва А. О., Шевчук В. Б. Тактика применения препарата «Пегасис» при хроническом гепатите С // Сучасна гастроентерологія. – 2006.– № 1 (27).– С. 11-21.
7. Baleriola C., Rawlinson W., Cheverot S. Impact of low-level hepatitis C viraemia at week 24 on HCV treatment response in genotype 1 patients // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol.50, Supp. №1. - P. 220.
8. Poynard T. Cost effectiveness of pegylated interferon alpha 2b and ribavirin combination in chronic hepatitis C // Gut. - 2003. - Vol. 52. - P. 1532.
9. Marcellin P. Management of Patients with Viral Hepatitis. – Paris: АРМАНВ, 2004. – 300 p.
10. Thomopoulos K. C., Theocharis G. J., Tsamantis A. C. et al. Liver steatosis an independent risk factor for treatment failure in patients with chronic hepatitis C // Eur. J. Gastroenterology, Hepatol. – 2005. – Vol. 17. – P. 149-153.

УДК 616.36-002:576.343-57.05.12

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФІТОПРЕПАРАТУ БОНДЖИГАР У МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С НИЗЬКОГО СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

В.М. Фролов, Я.А. Соцька, І.В. Санжаревська

Луганський державний медичний університет

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, хронічний некалькульозний холецистит, медична реабілітація, бонджигар, система глутатіону.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТА БОНДЖИГАР ПРИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С НИЗКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

В.М. Фролов, Я.А. Соцкая, И.В. Санжаревская

Изучена эффективность комбинированного фитопрепарата бонджигара в медицинской реабилитации больных хроническим вирусным гепатитом С низкой активности на фоне хронического некалькулезного холецистита. Установлено, что включение современного фитопрепарата бонджигар в комплекс медицинской реабилитации способствует улучшению клинической симптоматики и нормализации показателей системы глутатиона.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, хронический некалькулезный холецистит, медицинская реабилитация, бонджигар, система глутатиона.

Efficiency of phytopreparation bonjigar at the medical rehabilitation of the patients with chronic hepatitis C with low degree activity, combined with chronic cholecystitis

V.M. Frolov, Ya.A. Sotskaya, I.V. Sanzharevskaya

The efficiency of Bonjigar phytopreparation in course of medical rehabilitation of patients with chronic hepatitis C with a low activity degree (LAD), on the background of chronic noncalculous cholecystitis (CNC) was studied. It was determined, that the inclusion of a contemporary Bonjigar fitopreparation into a complex of medical rehabilitation of patients with CNC, assists to improvement of clinical symptomatics, and normalization of of glutation system' indexes.

Key words: chronic viral hepatitis C, chronic noncalculous cholecystitis, medical rehabilitation, bonjigar, glutation system.

Вступ. За останні десятиріччя в Україні та інших країнах СНД відмічається суттєве підвищення частоти хронічної патології печінки та жовчовивідних шляхів (ЖВШ), та особливо, хронічного гепатиту С (ХГС) та хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ), які нерідко мають характер сполученої (коморбідної) патології [1]. Слід зазначити, що у багатьох хворих ХГС перебігає з низьким рівнем вірусної реплікації, та нерідко навіть нормальною активністю сироваткових амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ). Проте тривале диспансерне спостереження свідчить, що в подальшому у частини пацієнтів з такою коморбідною патологією все ж таки відбувається прогресування патологічного процесу з розвитком фіброзу печінки [2].

Тактика лікування та медичної реабілітації хворих на коморбідну патологію гепатобіліарної системи (ГБС) є складною, потребує застосування значної кількості препаратів, що впливають на різні ланки патогенезу, та водночас уникнення негативного впливу поліпрагмазії на паренхіму печінки [3].

Протягом багатьох років ми вивчаємо різні підходи до лікування та медичної реабілітації хворих на ХГС, поєднаний з хронічними запальними захворюваннями ЖВШ, зокрема із некалькульозним холециститом. Нашу увагу привернули комбіновані фітопрепарати, які сприяють покращенню імунних та метаболічних процесів у організмі вцілому, а також функціонального стану печінки та всієї ГБС. Вважається, що раціональна фітотерапія з використанням комбінованих фітозасобів та похідних лікарських рослин

з гепатопротекторною, антиоксидантною детоксуючою, протизапальною та жовчогінною активністю, зокрема фосфогліву та препаратів гліциризинової кислоти, може сприяти суттєвому покращенню функціонального стану печінки та ЖВШ у хворих із хронічними гепатитами різноманітного походження, в тому числі поєднаних з хронічною патологією жовчного міхура, тобто коморбідними захворюваннями ГБС [4, 5, 6].

Нашу увагу привернула можливість використання у комплексі медичної реабілітації хворих на ХГС низького ступеня активності на тлі ХНХ сучасного комбінованого фітозасобу бонджигару (БДГ) [7]. БДГ – це фітозасіб, до складу якого входить добре збалансоване по фармакологічній дії сполучення лікарських рослин, внаслідок чого цей фітопрепарат має гепатопротекторні, антиоксидантні протизапальні властивості, покращує функціональний стан печінки та сприяє відтоку жовчі й знешкодженню токсинів [8]. БДГ вважається ефективним при гострих та хронічних ураженнях печінки різного генезу: жировій інфільтрації паренхіми, при ураженнях внаслідок використання гепатотоксичних препаратів, а також при наявності хронічних системних інфекцій, які сприяють формуванню неспецифічної патології печінки та ЖВШ [8, 9]. До складу БДГ входять екстракти з лікарських рослин: вербени білої (*Eclipta alba*), пікоризи курроа (*Picrorrhiza kurroa*), пасльону чорного (*Solanum nigrum*), цикорію звичайного (*Cichorium intybus*), солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*), тамарикса двудомного (*Tamarix gallica*), редьки посівної

(*Rapbanus sativus*), барбарису остистого (*Berberis aristata*), розторопші плямистої (*Silybum marianum*), сферантуса індійського (*Sphaeranthus indicus*), берхавії розлогої (*Boerhavia diffusa*) [8].

Патогенетичні механізми БДГ при хронічній патології ГБС ще недостатньо відомі. Зокрема, залишається невивченим вплив БДГ на стан системи глутатіону, в той час як саме глутатіон вважається вельми важливим компонентом антиоксидантної системи печінки та шлунково-кишкового тракту.

Фітозасіб БДГ зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення №UA/1061/02/01) та дозволений до клінічного застосування в якості лікарського препарату (наказ МОЗ України № 18 від 22.01.07 р.) [9].

Мета роботи – оцінити вплив комбінованого фітозасобу БДГ на показники системи глутатіону при медичній реабілітації хворих на ХГС низького ступеня активності, на тлі ХНХ.

Матеріали та методи дослідження.

Під спостереженням знаходилося 150 хворих на ХГС на тлі ХНХ, на початку обстеження знаходилися у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії. Для реалізації мети дослідження обстежені пацієнти були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та частотою загострень хронічної патології ГБС. Основну групу склали 82 особи, які в комплексі медичної реабілітації отримували комбінований фітозасіб БДГ по 2 капсули 3 рази на день після їжі протягом 30-40 діб поспіль. До групи зіставлення увійшло 68 осіб, які в комплексі медичної реабілітації одержували лише загальноприйняті препарати (есенціале Н, гепабене

або карсил) у середньо терапевтичному дозуванні.

Діагноз патології встановлювався експертним шляхом з урахуванням анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини.

НСV-інфекцію встановлювали шляхом виявлення маркерів вірусу гепатиту С (НСV) у сироватці крові методом ІФА з наступним підтвердженням діагнозу методом ланцюгової полімеразної реакції. У дослідження включали лише хворих на ХГС з помірним цитолізом (активність АлАТ не перевищувала 2,0 ммоль/л.год, АсАТ – не більше 4 ммоль/л.год) при вірусному навантаженні до 300 тис/мл копій RNA НCV та з ознаками помірного загострення хронічного запального процесу.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Функціональний стан печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів. Визначали наступні біохімічні показники: рівень загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ та екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) і γ -глутамілтранспептидази (ГГТП); вміст холестерину та γ -ліпопротеїдів у крові; показник тимолової проби.

У всіх обстежених хворих аналізували вміст відновленого глутатіону (ВГ) і окисленого глутатіону (ОГ) у сироватці крові [10] з підрахуванням ко-

ефіцієнта ВГ/ОГ та вивчали активність специфічних ферментів: глутатіонпероксидази (ГТП) [11], глутатіонредуктази (ГТР) [10] та глутатіонтрансферази (ГТТ) за методами [12].

Результати дослідження та їх обговорення. На початку дослідження переважна більшість обстежених пацієнтів висували скарги, пов'язані з помірним загостренням або нестійкою ремісією хронічних захворювань ГБС, а також наявністю залишкових явищ чергового загострення ХНХ. Так, привертали увагу досить часті скарги хворих на підвищену втомлюваність, зниження працездатності та емоційного

тону, а також підвищену дратівливість, емоційну нестійкість, що нерідко досягала ступеня експлозивності. Майже у третини обстежених пацієнтів були порушення сну у вигляді пізнього засинання, раннього пробудження, поверхневого сну з частим пробудженням та водночас підвищеної сонливості вдень. Крім того, хворі з розладами сну нерідко скаржилися на часту апатію та байдужість до оточуючого, відчуття запаморочення, поганий настрій. Суб'єктивна симптоматика у хворих на ХГС низького ступеня активності (на тлі ХНХ) відображені у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка суб'єктивної симптоматики в обстежених хворих на ХГС низької активності на тлі ХНХ

Суб'єктивна симптоматика	Групи обстежених хворих			
	основна (n=82)		зіставлення (n=68)	
	до початку медичної реабілітації	після завершення медичної реабілітації	до початку медичної реабілітації	після завершення медичної реабілітації
загальна слабкість	78/95,1	2/2,4	63/92,6	32/47,0
нездужання	76/92,7	2/2,4	62/91,2	32/47,0
підвищена втомлюваність	76/92,7	2/2,4	62/91,2	30/44,1
зниження працездатності	71/86,7	2/2,4	57/83,8	29/42,6
зниження емоційного тону	63/76,8	3/3,6	51/75,0	27/39,7
підвищена подразливість	42/51,2	4/4,9	36/52,9	22/32,3
емоційна лабільність	68/82,9	5/6,1	56/82,3	32/47,0
експлозивність	32/39,0	6/7,3	30/44,1	15/22,0
тужливо-тривожний настрій	23/28,0	2/2,4	22/32,3	13/19,1
зниження апетиту	44/53,7	2/2,4	35/51,5	18/26,4
порушення сну	25/30,4	3/3,6	23/33,8	14/20,6
підвищена сонливість вдень	21/25,6	4/4,9	18/26,5	12/17,6
дифузний головний біль	31/37,8	2/2,4	24/35,3	16/23,5
апатія та байдужість	23/28,0	2/2,4	18/26,5	15/22,0
запаморочення	21/25,6	3/3,6	16/23,5	12/17,6
важкість у правому підбер'ї	71/86,5	6/7,3	60/88,2	28/41,2
важкість в епігастрії	25/30,4	2/2,4	20/29,4	13/19,1
гіркота у роті	36/43,9	2/2,4	30/44,1	22/32,3
металевий присмак у роті	9/11,0	1/1,2	8/12,2	8/11,8

Примітка: у табл. 1-2 та 6 в чисельнику абсолютна кількість хворих з даною ознакою, у знаменнику – їх відсоток.

Найчастіше порушення психоемоційного стану мало місце у пацієнтів з частими загостреннями (4 та більше протягом року). При порівняльному аналізі було встановлено, що до початку медичної реабілітації частота суб'єктивної симптоматики (скарг хворих на стан здоров'я) в обох групах (основній та зіставлення) була практично однаковою ($P > 0,05 - 0,1$), що свідчило про однотиповість цих двох груп. Проте після завершення основного курсу реабілітації з використанням комбінованого фітозасобу БДГ частота скарг на стан здоров'я суттєво зменшувалась. Загальна кількість хворих, які на час завершення медичної реабілітації скаргилися на стан здоров'я, наведена у таблиці 1. Отже, як видно з цієї таблиці, частота скарг у хворих основної групи після завершення курсу медичної реабілітації була значно меншою, ніж у групі зіставлення, а саме: загальної слабкості та нездужання – в 19,6 рази, підвищеної втомлюваності – в 18,4 рази, зниження розумової та фізичної працездатності – в 17,8 рази, зменшення загального емоційного тону – в 11 разів, підвищеної подразливості – в 6,6 рази, емоційної лабільності – в 7,7 рази, експлозивності – в 3 рази, тужливо-тривожного настрою – в 8 разів, зниження апетиту – в 11 разів, порушень нічного сну – в 5,7 рази, підвищеної сонливості в денний час – в 3,6 рази, дифузного головного болю – в 9,8 рази, загальної апатії та байдужості до оточуючого – в 9,2 рази, запаморочення – в 4,9 рази, наявності важкості у правому підбер'ї – в 5,6 рази, важкості в епігастрії – в 8 разів, гіркоти у роті – в 13,5 рази, металевого присмаку у роті – в

9,8 рази. Отже, при використанні комбінованого фітозасобу БДГ в комплексі медичної реабілітації відмічається суттєве зменшення частоти суб'єктивної симптоматики, яка свідчить про наявність хронічної патології ГБС, а також симптомів астено-невротичного характеру до ступеня межових з, так званим, синдромом хронічної втоми. У пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті засоби медичної реабілітації, позитивна динаміка була суттєво меншою. Більш ніж у третини з них зберігалася чітко виражена суб'єктивна симптоматика, яка свідчила про незавершеність загострення хронічного запального процесу ГБС.

До початку медичної реабілітації в обстежених хворих були симптоми, які характерні для хронічної патології ГБС: гепатомегалія, субіктеричність склер, у частини пацієнтів – також блакитність склер (позитивний симптом Високовича). З «малих» печінкових симптомів постійними були телеангіоектазії, пальмарна еритема, розширення дрібних судин шкіри (табл. 2).

Показово, що більш ніж у третини хворих виявлений позитивний симптом Кера та дещо рідше – симптом Ортнера, що свідчить про наявність хронічного запального процесу у жовчовивідних шляхах. Серед обстежених осіб також реєструвалася чітко виражена мармуровість долонь та передпліч, яка часто співпадала з похолоднанням кінцівок та нерідко – із наявністю холодного липкого поту, тривалий червоний або змішаний дермографізм та інші ознаки, характерні для дисбалансу вегетативного відділу нервової систе-

Об'єктивна симптоматика в обстежених хворих на ХГС низького рівня активності на тлі ХНХ

Суб'єктивна симптоматика	Групи обстежених хворих			
	основна (n=82)		зіставлення (n=68)	
	до початку медичної реабілітації	після завершення медичної реабілітації	до початку медичної реабілітації	після завершення медичної реабілітації
гепатомегалія:	66/80,4	40/48,8	54/79,4	32/47,0
в тому числі – 2 – 3 см	44/66,7	32/39,1	29/53,7	
– 4 – 5 см	22/33,3	8/9,7	25/46,3	
нездужання	76/92,7	2/2,4	62/91,2	32/47,0
підвищена втомлюваність	76/92,7	2/2,4	62/91,2	30/44,1
зниження працездатності	71/86,7	2/2,4	57/83,8	29/42,6
зниження емоційного тону	63/76,8	3/3,6	51/75,0	27/39,7
підвищена подразливість	42/51,2	4/4,9	36/52,9	22/32,3
емоційна лабільність	68/82,9	5/6,1	56/82,3	32/47,0
експлозивність	32/39,0	6/7,3	30/44,1	15/22,0
тужливо-тривожний настрій	23/28,0	2/2,4	22/32,3	13/19,1
зниження апетиту	44/53,7	2/2,4	35/51,5	18/26,4
порушення сну	25/30,4	3/3,6	23/33,8	14/20,6
підвищена сонливість вдень	21/25,6	4/4,9	18/26,5	12/17,6
дифузний головний біль	31/37,8	2/2,4	24/35,3	16/23,5
апатія та байдужість	23/28,0	2/2,4	18/26,5	15/22,0
запаморочення	21/25,6	3/3,6	16/23,5	12/17,6
важкість у правому підбер'ї	71/86,5	6/7,3	60/88,2	28/41,2
важкість в епігастрії	25/30,4	2/2,4	20/29,4	13/19,1
гіркота у роті	36/43,9	2/2,4	30/44,1	22/32,3
металевий присмак у роті	9/11,0	1/1,2	8/12,2	8/11,8

ми. Дуже характерним було також обкладення язика білим або сірим брудним нальотом, що виявлялося у всіх обстежених хворих та свідчило про негаразди у системі травлення; у 63,2-65,8% випадків відмічалось значне потріскання червоної облямівки губ, ймовірно пов'язане із полігіповітамінозом. Крім того, був виявлений симптом Туголукова, що характерний для хронічного в'ялоперебігаючого панкреатиту. Важливо, що частота об'єктивної симптоматики у хворих основної групи та групи зіставлення була практично однаковою ($P > 0,05-0,1$).

При аналізі об'єктивної клініч-

ної симптоматики після завершення основного курсу медичної реабілітації було встановлено, що найбільш виражена позитивна динаміка клінічних показників також була характерною для хворих основної групи, пацієнти якої отримували комбінований фітозасіб БДГ (табл. 2).

З таблиці 2 видно, що при завершенні медичної реабілітації частота гепатомегалії в основній групі була в 1,6 рази меншою, ніж у хворих групи зіставлення, субіктеричності склер – у 3 рази, блакитності склер (позитивна ознака Високовича) – в 1,4 рази, позитивних симптомів Кера – в 3,8 рази

та Ортнера – в 4,5 разів меншою. У групі зіставлення частіше зберігалися такі ознаки як мармуровість долонь, зниження тургору шкіри (у 3,2 рази). Отже, встановлено, що у разі включення комбінованого фітозасобу БДГ до комплексу заходів медичної реабілітації у хворих на ХГС низької активності на тлі ХНХ відмічається значно більша тенденція до ліквідації або зменшення інтенсивності клінічної симптоматики, яка свідчить про загострення хронічної патології ГБС.

При лабораторному обстеженні до початку медичної реабілітації у хворих були помірно виражені зсуви біохімічних показників, характеризуючи функціональний стан печінки. З таблиці 4 видно, що в обох групах пацієнтів до початку реабілітації були

практично однакові зміни біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки. В середньому загальна концентрація білірубину крові була біля верхньої межі норми, проте, вміст прямого (зв'язаного) білірубину у більшості хворих був помірно підвищеним ($P < 0,05$) та складав $10,4 \pm 0,15$ мкмоль/л. Середня активність АЛАТ та АсАТ перевищувала верхню межу норми (показник цитолізу). Це саме стосується показників тимолової проби та активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП ($P < 0,05$), тобто, крім синдрому цитолізу, наявний синдром часткового внутрішньопечінкового холестазу. Це підтверджується підвищенням рівня холестерину ($P < 0,05$) та β -ліпопротеїдів ($P < 0,05$) у сироватці крові хворих. (табл. 3).

Таблиця 3

Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих на ХГС низької активності на тлі ХНХ ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих			
		основна (n=82)		зіставлення (n=68)	
		до початку медичної реабілітації	після завершення медичної реабілітації	до початку медичної реабілітації	після завершення медичної реабілітації
Білірубін заг. (мкмоль/л)	12,2–20,5	21,3 \pm 1,5	16,4 \pm 0,3	21,2 \pm 1,6	20,8 \pm 0,4
прямий	3,2–5,5	10,6 \pm 0,8	3,3 \pm 0,1	10,3 \pm 0,7	6,0 \pm 0,15*
непрямий	9,0–15,0	10,7 \pm 0,9	13,3 \pm 0,2	10,9 \pm 0,8	14,8 \pm 0,35
АЛАТ (ммоль/л)	0,3 – 0,68	1,68 \pm 0,16**	0,66 \pm 0,03	1,52 \pm 0,19**	0,82 \pm 0,05*
АсАТ (ммоль/л)	0,25–0,54	1,09 \pm 0,09**	0,46 \pm 0,02	1,04 \pm 0,08**	0,68 \pm 0,03*
Тимол. проба (од.)	0,5 – 5	6,25 \pm 0,18*	3,8 \pm 0,2	6,3 \pm 0,15*	6,1 \pm 0,2*
ГГТП (нмоль/л)	42,5 \pm 4,1	51,2 \pm 4,2*	42,9 \pm 3,8	51,4 \pm 4,3*	47,1 \pm 3,9
Холестерин (ммоль/л)	4,2–5,6	6,5 \pm 0,2*	5,3 \pm 0,2	6,2 \pm 0,18*	6,0 \pm 0,1*
β -ліпопротеїди (г/л)	3,26 \pm 0,05	4,9 \pm 0,22*	3,2 \pm 0,2	4,6 \pm 0,21*	4,2 \pm 0,18*
Заг. білок (г/л)	70 – 89	75,6 \pm 3,2	83,5 \pm 2,2	75,6 \pm 3,9	76,4 \pm 2,1
Альбуміни (г/л)	40 – 59	38,4 \pm 2,5	53,5 \pm 2,1	39,6 \pm 2,4	42,4 \pm 1,8
Глобуліни (г/л)	20,9 – 38	37,2 \pm 2,1	30,0 \pm 1,6	35,8 \pm 2,2	34,0 \pm 1,6
А/Г	1,7 – 1,9	1,03 \pm 0,05***	1,78 \pm 0,03	1,1 \pm 0,09***	1,25 \pm 0,06**

Примітка: в табл. 3-5 ймовірність розбіжностей відносно показників норми при * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$.

Відомо, що серед антиоксидантних властивостей крові та біологічних рідин організму значна роль належить системі глутатіону, а саме, вмісту у сироватці ВГ та активності ферментів редокс-системи глутатіону, які забезпечують відновлення глутатіону з окисленої форми. Тому ми вважали доцільним вивчити стан системи глутатіону в обстежених хворих в період медичної реабілітації.

При проведенні біохімічного обстеження було встановлено, що до початку лікування в обох групах хворих на ХГС низької активності на тлі ХНХ мали місце подібні зміни у системі глутатіону (табл. 4).

З таблиці 4 видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіол-вмісних ферментів та стабілізуюче впливає на вміст високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів, в основній групі був зниженим в середньому в 1,7 рази ($0,58 \pm 0,03$ ммоль/л), а в групі зіставлення – в 2 рази ($0,49 \pm 0,04$ ммоль/л, $P < 0,05$); концентрація ОГ у хворих основної групи була вище норми в середньому в 3,56 рази і складала $0,57 \pm 0,03$ ммоль/л (при нормі $0,16 \pm 0,02$; $P < 0,001$ ммоль/л); в групі зіставлення – в середньому в 3,62 рази й становила $0,58 \pm 0,02$ ммоль/л ($P < 0,001$). В результаті коефіцієнт співвідношення ВГ/ОГ становив у хворих основної групи $1,02 \pm 0,02$, а в групі зіставлення – $1,11 \pm 0,02$, що було відповідно в 6,1 та 5,63 рази нижче показника норми ($6,25 \pm 0,02$; $P < 0,001$). Отже, встановлено, що у хворих із даною хронічною коморбідною патологією ГБС має місце дисбаланс у системі глутатіону, пов'язаний із збільшенням споживан-

ня ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації, при цьому зсуви були однотиповими в обох групах обстежених хворих.

При дослідженні активності ферментів системи глутатіону було встановлено, що у більшості хворих обох груп мало місце вірогідне зниження активності ГТП, ГТР та ГТТ, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ. Як видно з таблиці 4, активність ГТП у хворих на ХГС на тлі ХНХ, до початку лікування була знижена в основній групі в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$) та в групі зіставлення – в середньому в 1,35 рази ($P < 0,05$). Активність ГТР була меншою в основній групі в середньому в 1,7 рази порівняно з показником норми ($P < 0,01$) та в групі зіставлення – в 1,56 рази ($P < 0,01$). Кратність зниження активності ГТТ відносно норми до початку реабілітації складала в основній групі 1,5, ($P < 0,01$) а в групі зіставлення – в 1,43 ($P < 0,01$). При цьому показники активності всіх вивчених специфічних ферментів системи глутатіону до початку лікування в обох групах відрізнялися несуттєво ($P > 0,1$). Отже, можна вважати, що суттєве зниження вмісту ВГ в обстежених хворих пов'язано саме з недостатньою активністю ферментів системи глутатіону, які забезпечують відновлення ОГ та поповнення внаслідок цього пулу ВГ у крові.

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що під впливом проведеної реабілітації у хворих основної групи спостерігалася чітко виражена позитивна динаміка показників системи глутатіону. (табл. 5).

Таблиця 4

Показники системи глутатіону в обстежених хворих на ХГС низької активності на тлі ХНХ до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Показники СГ	Норма	Групи хворих	
		основна (n=82)	зіставлення (n=68)
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,58±0,03*	0,49±0,04*
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,57±0,03***	0,58±0,02***
ВГ/ОГ	6,25±0,02	1,02±0,02***	1,11±0,02***
ГТП, нмоль ГВ/хв•г Нб	156,2±6,3	112,4±6,4*	115,7±6,6*
ГТР, мкмоль НАДФ2/хв•г Нб	35,4±1,5	21,2±2,1**	22,6±1,3**
ГТТ, нмоль ГВ/хв•г Нб	139,5±5,4	94,6±4,6**	97,5±4,7**

Таблиця 5

Показники системи глутатіону в хворих на ХГС НСА на тлі ХНХ після завершення реабілітації (M±m)

Показники СГ	Норма	Групи хворих	
		основна (n=82)	зіставлення (n=68)
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,96±0,04*	0,72±0,04*
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,17±0,03***	0,41±0,03***
ВГ/ОГ	6,25±0,03	5,65±0,05***	1,76±0,05***
ГТП, нмоль ГВ/хв•г Нб	156,2±6,3	154,2±4,1*	130,7±3,5*
ГТР, мкмоль АДФ/хв•г Нб	35,4±1,5	34,6±1,3**	26,2±1,1**
ГТТ, нмоль ГВ/хв•г Нб	139,5±5,4	136,7±4,6**	114,3±3,2**

Таблиця 6

Частота досягнення клініко-біохімічної ремісії при проведенні медичної реабілітації в осіб з хронічними захворюваннями ГБС (абс. кількість і %)

Клінічна ефективність реабілітації	Групи обстежених хворих	
	основна (n=82)	зіставлення (n=68)
Повна клініко-біохімічна ремісія	76/92,7	25/36,8
Часткова клініко-біохімічна ремісія	4/4,9	10/14,7
Відсутність досягнення ремісії	2/2,4	33/48,5

З таблиці 5 видно, що в основній групі хворих концентрація ВГ у крові збільшилася в середньому в 1,65 рази відносно початкового рівня, водночас вміст ОГ знизився в 3,35 рази, коефіцієнт ВГ/ОГ у хворих основної групи збільшився в середньому в 5,5 рази відносно вихідного рівня (P<0,001). В той же час у групі зіставлення відмічена менш виражена позитивна динаміка вивчених показників. Дійсно, рівень ВГ у групі зіставлення збіль-

шився лише в 1,47 рази відносно початкового значення та складав в середньому 0,72±0,04 ммоль/л, що було в 1,4 рази нижче норми (P<0,05) та в 1,3 рази менше відповідного показника основної групи (P<0,05). Концентрація ОГ у хворих групи зіставлення хоча і зменшилась порівняно з вихідним рівнем в середньому в 1,4 рази та становила 0,41±0,03 мкмоль/л, залишалася в 2,6 рази вище норми (P<0,05) та в 2,4 рази вище відповідного показ-

ника в основній групі ($P < 0,05$).

При повторному біохімічному обстеженні після завершення курсу медичної реабілітації було встановлено, що у хворих основної групи, які отримували комбінований фітозасіб БДГ, мала місце чітко виражена позитивна динаміка активності усіх вивчених специфічних ферментів (ГТП, ГТР, ГТТ), як це представлено в таблиці 5. Так, в основній групі хворих активність ГТП збільшилася в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$), ГТР – в 1,6 рази ($P < 0,05$) та ГТТ – в 1,4 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення, в якій медична реабілітація проводилася лише із застосуванням загальноприйнятих препаратів, відмічалася менше зростання активності досліджених ферментів, а саме ГТП в середньому в 1,13 рази ($P < 0,05$), ГТР – в 1,16 рази ($P < 0,05$) та ГТТ – в 1,17 рази ($P < 0,05$) відносно вихідного рівня; залишався нижче за норму ГТП в середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$) ГТР – в 1,35 рази ($P < 0,05$) та ГТТ – в 1,22 рази ($P < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать про позитивні зміни в основній групі. Це проявляється нормалізацією вмісту ВГ у крові хворих, суттєвим підвищенням коефіцієнта ВГ/ОГ та тенденцією до нормалізації активності ферментів: ГТП, ГТР та ГТТ. З урахуванням клінічних (суб'єктивних та об'єктивних) симптомів та результатів біохімічного обстеження хворих було встановлено, що частота досягнення клініко-біохімічної ремісії залежала від обраного засобу медичної реабілітації.

Дійсно, повна клініко-біохімічна ремісія хронічної патології ГБС була досягнута в 92,7% випадків при вико-

ристанні БДГ та лише в 36,8% випадків при застосуванні загальноприйнятої терапії, тобто в 2,5 рази менше ($P < 0,01$).

Отже, отримані дані свідчать, що використання сучасного комбінованого фітозасобу БДГ для медичної реабілітації хворих з хронічною патологією гепатобіліарної системи у вигляді ХГС з низькою активністю на тлі ХНХ, у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії патологічного процесу, сприяє покращенню клінічної (суб'єктивної та об'єктивної) симптоматики та лабораторних (біохімічних) показників та обумовлює досягнення клініко-біохімічної ремісії сполученої хронічної патології печінки та жовчного міхура. Отже, включення фітозасобу БДГ до комплексу реабілітаційних заходів у хворих зі сполученою патологією ГБС патогенетично обгрунтовано, доцільно та клінічно перспективно і може бути рекомендовано для широкого застосування в клінічній практиці.

Висновки:

1. У хворих на ХГС низького ступеня активності на тлі хронічного некалькульозного холециститу в період загострення відмічається поєднання диспепсичного, больового, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного симптомокомплексів. Для хворих з цією коморбідною патологією характерні часті тривалі загострення запального процесу у ЖМ та паренхімі печінки (4 рази на рік та більше), а також антено-невротичні або астено-депресивні прояви, які можуть мати характер синдромів підвищеної втомленості і

навіть хронічної втоми.

2. Для хворих на ХГС низької активності на тлі хронічного некалькульозного холецистити, характерні помірні зміни біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, у вигляді незначного підвищення рівня загального білірубину за рахунок фракції прямого білірубину, збільшення активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ та АсАТ, тимолової проби, активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, а також збільшення вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів. У більшості хворих на НСВ на тлі ХНХ рівень ВГ був зниженим в середньому в 1,7 рази в основній групі та в середньому в 2,0 рази в групі зіставлення, коефіцієнт ВГ/ОГ в середньому в 6,1 рази та в 5,63 рази відповідно. Одночасно концентрація ОГ була вищою за норму в середньо-

му в 3,56 рази в основній групі та в 3,62 рази – у групі зіставлення. Активність специфічних ферментів системи глутатіону в обстежених пацієнтів в цей період обстеження була вірогідно знижена – ГТП в середньому в 1,4 та в 1,35 рази, ГТР в 1,7-1,56 рази і ГТТ в 1,51-1,43 рази в основній групі та групі зіставлення відповідно. Це свідчило про функціональну недостатність системи глутатіону і відповідно суттєве зменшення протиокислювальних властивостей крові.

3. Включення сучасного комбінованого фітозасобу БДГ до комплексу медичної реабілітації хворих на ХГС низької активності на тлі ХНХ сприяє покращенню клінічної (суб'єктивної та об'єктивної) симптоматики та лабораторних (біохімічних) показників, що характеризують функціональний стан печінки.

Література

1. Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю., Петречук Л.М. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
2. Chen S.L., Morgan T.R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection // Int. J. Med. Sci. – 2006. – № 3. – Р. 47 – 52.
3. Карпов С.Ю., Крель П.Е. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности // Клиническая медицина. – 2005. – № 1. – С. 14-19.
4. Арчаков А.И., Сельцовский А.П., Лисов В.И. Фосфоглив: механизм действия и эффективность применения в клинике // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48, вып. 2. – С. 139 – 151.
5. Жаров С.Н. Применение глицирризиновой кислоты в терапии больных хроническим гепатитом С // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 1 – 6.
6. Опыт применения фосфоглива в терапии хронического гепатита С / Н.Н. Воробьева, Г.Г. Ларионова, Л.М. Наумова, В.И. Фризен: материалы I ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 30 марта – 1 апреля 2009 г.) / Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7. – С. 45.
7. Ефективність комбінованого фітозасобу бонджигару в медичній реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності, сполучений з хронічним холециститом / Я.А. Соцька, Т.П. Гарник, І.О. Санжаревська та інші. // Український медичний альманах. – 2009. – Том 12, № 5. – С. 45-47.
8. Бонджигар на защите вашей печени // Провизор. – 2007. – № 15. – С. 17-18.
9. Камолова Н. Бонджигар в терапии больных патологией печени и желчнокаменной болезни // Проблемы гастроэнтерологии (Душанбе). – 2007. – № 4. – С. 124 – 126
10. Мещишен И.Ф., Петров И.В. Окисление и восстановление глутатиона // Укр. биохим. журн. – 1983. – Т. 55, № 4. – С. 571 – 573.
11. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69-72.
12. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови // Применение ферментов в медицине: материалы докладов научной конференции. – Симферополь, 1987. – С. 135 - 136.

**ВПЛИВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ НА МОРФО-
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ЇЇ ХРОНІЧНОМУ
УШКОДЖЕННІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ**

О.М. Гаврилюк, І. М. Гаврилюк, І.П. Чикайло

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота, фіброз печінки, тетрахлорметан.

**ВЛИЯНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА МОРФО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ
ХРОНИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ**

Е.М. Гаврилюк, И.М. Гаврилюк, И.П. Чикайло

В экспериментах на крысах изучена способность урсохола предупреждать развитие патогистологических и биохимических изменений в печени на фоне ее хронического повреждения тетрахлорметаном. Установлено, что урсодезоксихолева кислота в дозе 15 мг/кг массы тела при одновременном введении с тетрахлорметаном уменьшает степень повреждения паренхиматозных элементов и ослабляет проявления фиброза печени.

Ключевые слова: урсодезоксихолева кислота, фиброз печени, тетрахлорметан.

**Influence of ursochol on hepatic morphological and biochemical changes associated with
chronic carbon tetrachloride liver injury**

О.М. Gavrilyuk, I.М. Havrylyuk, I.P. Chikajlo

In experiments on rats the ability of ursodesoxycholoic acid to prevent the development of pathohistological and biochemical changes in liver, on the background of its chronic injury by Tetrachlormethan – has been investigated. It was established, that ursodeocholoic acid at a dose 15 mg/ day/ kg of body weight administered concurrently with carbon tetrachloride decreases the degree of parenchimatous elements injury and reduces the cases of liver fibrosis.

Key words: ursodeoxycholoic acid, liver fibrosis, tetrachlormethan.

Вступ. Урсодезоксихолева кислота (УДХК) вважається одним з основних засобів лікування холестатичних розладів печінки. Її використовують для лікування первинного біліарного цирозу печінки, первинного склерозуючого холангіту, холестазу вагітних, ураження печінки при муковісцидозі, прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу, ушкодження печінки при

реакції відторгнення трансплантату, а також холестази, зумовленому парентеральним харчуванням. В механізмі дії УДХК виділяють 3 основні аспекти: захист холангіоцитів та гепатоцитів від токсичних гідрофобних жовчних кислот; стимуляція гепатобілярної секреції; пригнічення апоптозу клітин печінки [1, 2].

Більш суперечливими є результати досліджень щодо ефективності урсодезоксихолевої кислоти при нехолестатичних ушкодженнях печінки. Встановлено, що УДХК не викликає цитопротективного ефекту при ураженні печінки ацетамінофеном, α -нафтилізотіоціанатом та ішемічною реперфузією [3,4]. Водночас УДХК запобігає порушенням структури і функції мітохондрій при хронічній алкогольній інтоксикації [5,6], стабілізує мікросомальні мембрани і запобігає дефіциту есенціальних жирних кислот і простагландинів при алкогольному стеатозі [7], запобігає розвитку мітохондріальної дисфункції у щурів з алоксановим діабетом [8]. УДХК позитивно впливає на структуру органел гепатоцитів у щурів з хронічним ушкодженням печінки тетрахлорметаном [9]. В дослідках на щурах [10] застосування УДХК зменшувало морфологічний ступінь фіброзу, рівень гідроксипроліну у печінці, знижувало рівень ТІМР-1 і підвищувало ММР-13, посилювало апоптоз зірчастих клітин печінки після її хронічного ушкодження тетрахлорметаном; встановлено ефективність УДХК у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатозом та неалкогольною жировою хворобою печінки [11,12]. На сьогодні вважають, що лікувальний ефект УДХК при нехолестатичних ушкодженнях пе-

чінки зумовлений, в першу чергу, її антиапоптозною [13], антиоксидантною [14] та антифібротичною активністю [15]. Однак багато аспектів механізму дії УДХК та її застосування у клінічній практиці на даний час залишаються нез'ясованими і потребують подальших експериментальних та клінічних досліджень.

Мета. Вивчити в експерименті на щурах здатність урсохолу запобігати розвитку патогістологічних змін та біохімічних розладів у печінці на фоні її хронічного ушкодження тетрахлорметаном.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження були виконані на 18 статево-зрілих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г, яких утримували у віварії за стандартних умов розміщення, харчування та санітарно-гігієнічних норм. Тварини були поділені на три групи (по шість щурів у кожній). Перша група тварин – контрольна. Другій групі тварин з метою моделювання хронічного токсичного ушкодження печінки вводили інтрагастрально тетрахлорметан у вигляді 20% олійного розчину в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла два рази на тиждень впродовж 30 днів. Для вивчення ефективності УДХК тваринам з третьої групи вводили інтрагастрально тетрахлорметан у вигляді 20% олійного розчину в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла два рази на тиждень і щодня інтрагастрально урсохол в дозі 15 мг/кг маси тіла впродовж 30 днів. Біологічний матеріал (кров та печінку) забирали на третю добу після останнього введення тетрахлорметану шляхом декапітації на фоні ефірного наркозу.

З метою оцінки функціонального стану печінки визначали вміст аспартамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфа-

тази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) у сироватці крові тварин за допомогою біохімічного аналізатора BTS-370 (Іспанія).

Для морфологічного дослідження тканина печінки фіксувалась у 10% розчині формаліну, після чого підлягала рутинній обробці. Основні гістологічні зміни досліджувались при забарвленні гематоксилін-еозином, для виявлення колагену застосовувався аніліновий синій (трихром Массона). Для достовірної оцінки фіброзу використовувалась модифікована напівкількісна шкала, запропонована Rivera С.А. (2001) [18]: 1 – розширення портальних трактів з поодинокими короткими, тонкими септами; 2 – множинні септи з поодинокими з'єднаннями між портальними трактами; 3 – множинні порто-портальні з'єднання з формуванням псевдочасточок; 4 – чітка нодулярність з втратою ознак тканинної організації (цироз). Інші морфологічні прояви (пошкодження гепатоцитів) оцінювались за спрощеною схемою – незначно, помірно або значно виражені.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Statistica, для порівняння вибірок використовували t-критерій Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Аналіз вмісту ферментів у сироватці крові дозволив виявити відмінності активності аспаратамінотрансферази,

аланінамінотрансферази, лужної фосфатази та γ -глутамілтранспептидази у досліджуваних групах тварин (табл. 1).

Введення тетрахлорметану два рази на тиждень призводило до статистично достовірного збільшення активності АлАТ, АсАТ та ЛФ і не впливало на активність ГГТП. При гістологічному дослідженні виявлено виражені ознаки пошкодження паренхіматозних елементів печінки. Спостерігались групи клітин, цитоплазма яких виповнена однією великою або множинними дрібними, зливними вакуолями, з витісненням ядра на периферію; в деяких клітинах цитоплазма містила дрібні вакуолі. В частині гепатоцитів, особливо, в перипортальних та перисептальних ділянках, визначалось нерівномірне просвітлення цитоплазми (імовірно нагромадження глікогену). Крім того виявлялись ознаки загибелі печінкових клітин – фокальний лізис, моноцелюлярний коагуляційний некроз та фігури апоптозу, які розміщувались переважно вздовж сполучнотканинних прошарків. Процеси загоєння морфологічно проявлялись утворенням довгих фіброзних септ нерівномірної товщини, які обмежували досить чіткі, невеликого розміру псевдочасточки – цироз (4 ступінь фіброзу за шкалою Rivera С.А., 2001).

Застосування урсохолу на фоні введення тетрахлорметану запобігало підвищенню активності АлАТ та АсАТ:

Таблиця 1

Активність ферментів сироватки крові в досліджуваних групах тварин

Групи тварин	АлАТ (од/л)	АсАТ (од/л)	ЛФ (од/л)	ГГТП (од/л)
1 група -контроль	155,0±30,1	171,6±24,5	275,1±49,6	39,8±17,4
2 група -тетрахлорметан	327,5±89,8*	359,9±79,9*	769,9±126,3*	38,2±18,7
3 група -тетрахлорметан + урсохол	178±96,3**	167,±94,2**	864,1±84	28,3±11,5

Примітки: * - вірогідна різниця в порівнянні з 1 групою (контроль) $p < 0,01$; ** - вірогідна різниця в порівнянні з 2 групою (тетрахлорметан) $p < 0,05$.

рівень ферментів був значно меншим, ніж у групі нелікованих тварин і майже не відрізнявся від показників у групі контролю. Активність ЛФ перевищувала показники у групі контролю і несуттєво відрізнялась від показників у тварин, які не отримували урсохолу.

Мікроскопічне дослідження дозволило виявити менш виражені зміни паренхіматозних елементів печінки. Великовакуольні ураження спостерігались з такою ж частотою, як і в попередній групі; дрібновакуольні зміни були дрібновогнищевими; а клітини з просвітленням цитоплазми практично не виявлялись. Незворотне пошкодження

клітин – моноцелюлярний некроз та апоптоз – були менш поширеними (помірний ступінь вираженості). Виявлені ознаки загоєння – тонкі фіброзні септи різної довжини та формування нечітко обмежених псевдочасточок різного розміру були оцінені як циротична трансформація (3 ступінь фіброзу за шкалою Rivera С.А.).

Висновки. В експерименті на щурах урсохол в дозі 15 мг/кг маси тіла при одночасному застосуванні з тетрахлорметаном зменшує ступінь пошкодження паренхіматозних елементів та послаблює прояви фіброзу печінки.

Література

1. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. // *Hepatology*. – 2002. – 36. – P. 525–31
2. Copaci I., Micu L., Iliescu L., Voiculescu M. New Therapeutical Indications of Ursodeoxycholic Acid // *Romanian Journal of Gastroenterology*. – 2005. – 14 (3). – P.259–266
3. Trauner M., Graziadei I.W. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases // *Aliment Pharmacol Ther* – 999. – 13. – P.979–995.
4. Fiorucci S., Antonelli E., Distrutti E., Mencarelli A., Farneti S., Soldato P.D., Morelli A. Liver delivery of NO by NCX-1000 protects against acute liver failure and mitochondrial dysfunction induced by APAP in mice // *British Journal of Pharmacology*. – 2004. – 143. – P. 33–42.
5. Tabouy L., Zamora A.J., Oliva L., Montet A.-M., Beauge F., Montet J.-C., Ursodeoxycholate protects against ethanol-induced liver mitochondrial injury // *Life Sci*. – 1998. – 63. – P.2259–2270.
6. Montet A.-M., Oliva L., Beauge F., Montet J.-C. Bile salts modulate chronic ethanol-induced hepatotoxicity // *Alcohol & Alcoholism*. – 2002. – 37(1) – P.25–29.
7. Lukivskaya O.Y., Maskevich A.A., Buko V.U. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver // *Alcohol*. – 2001. – 25(2). – P.99–105.
8. Lukivskaya O., Patsenker E., Buko V.U. Protective effect of ursodeoxycholic acid on liver mitochondrial function in rats with alloxan-induced diabetes: link with oxidative stress // *Life Sci*. – 2007. – 80(26). – P.2397–2402.
9. Mas T., Tasci I., Comert B., Ocal R., Mas M.R. Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis // *World J Gastroenterol*. – 2008. – 14(7). – P.1108–1111.
10. Tasci I., Mas M.R., Vural S.A., Comert B., Alcigir G., Serdar M., Mas N., Isik AT, Ates Y. Rat liver fibrosis regresses better with pegylated interferon alpha2b and ursodeoxycholic acid treatments than spontaneous recovery // *Liver Int*. – 2006. – 26(2). – P.261–268.
11. Santos V.N., Lanzoni V.P., Szejnfeld J., Shigueoka D., Parise E.R. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2003. – 36. – P.723–729
12. Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic Options in Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). Are all Agents Alike? Results of a Preliminary Study // *J Gastrointest Liver Dis* – 2007. – 16 (1). – P.39–46
13. Amaral J.D., Viana R.J.S., Ramalho R.M., Steer C.J., Rodrigues C.M.P. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // *J. Lipid Res*. – 2009. – 50 (9). – P.1721–1734.
14. Mitsuyoshi H., Nakashima T., Sumida Y., Yoh T., Nakajima Y. Ursodeoxycholic acid protects hepatocytes against oxidative injury via induction of antioxidants // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1999. – 263. – P.537–542.
15. Peterson TC, Slysz G, Isbrucker R. The inhibitory effect of ursodeoxycholic acid and pentoxifylline on platelet derived growth factor-stimulated proliferation is distinct from an effect by cyclic AMP. // *Immunopharmacology* . – 1998. – 39. – P.181– 191

КОНФЕРЕНЦІЇ

ДРУГА СЕСІЯ

«ПРОГРАМИ ПОСТІЙНОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ GUIDE»

О.Б. Герасун

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Компанія "Шерінг-Плау", послідовно дотримуючись рішення щодо поширення наукової інформації серед лікарів, організувала другу сесію «Програми постійної медичної освіти GUIDE (reGintron continUous medIcal eDucation programmE)» – черговий освітній захід, метою якого є підвищення кваліфікації медичних працівників. Як зазначалось у попередньому повідомленні, ця програма присвячена проблемі парентеральних вірусних гепатитів з акцентом на сучасні методи терапії та стратегію ведення таких хворих. В рамках GUIDE передбачено кілька послідовних освітніх заходів, на яких учасники мають нагоду ознайомитись з досвідом провідних спеціалістів у галузі гепатології, а також поділитися власним.

Друга сесія відбулася 2–3 жовтня 2009 у Криму. Делегацію зі всієї України гостинно прийняв відпочинковий комплекс "Кичкине" (м. Ялта), що займає територію колишньої літньої резиденції Великого князя Дмитра Романова. З огляду на те, що базові проблеми гепатології розглядались на першій сесії GUIDE, засідання другого циклу були повністю присвячені питанням сучасного лікування хронічного гепатиту С та лікарській тактиці в тих чи інших випадках. Суттєвих

змін дістала побудова занять. Тепер після кількох прочитаних лекцій, у невеличких групах лектори проводили і практичні заняття, які продовжували тематику доповідей. У групах з 10-12 чоловік обговорювались клінічні приклади, приймалися рішення щодо ведення хворих; для кращого запам'ятовування деякі лектори використовували тактику рольових ігор. На жаль, через насичену програму часу для практичних було обмаль, але тактично робота з клінічними прикладами у малих групах себе виправдала: обговорення було жвавим, цікавим і значно покращувало сприйняття матеріалу.

Ранок 2 жовтня зустрів «школярів» яскравим сонечком, привітанням представників компанії та обіцяв бути насиченим: шість лекцій та шість практичних занять чекали на учасників GUIDE. Цілком логічно було розпочати лекцією «Визначення шансів пацієнта на одужання до початку лікування». Доповідач Д.Є. Телегін (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького) алегорично порівняв процес лікування з вітрильником, що вирушає в плавання. У морі кораблю можуть зустрітися вітри, що перешкоджають успішному плаванню – предиктори, що негативно відбива-

ються на формуванні стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Ці предиктори «штурман» поділив на фактори вірусу: 1 та 4 генотип та високе вірусне навантаження; та фактори пацієнта: вік > 40 років, расова приналежність, чоловіча стать, надмірна маса тіла, перевантаження залізом, фіброз F3–F4, зловживання алкоголем, наркоманія, мікст-інфекції, імуносупресія, відсутність комплаєнсу, недотримання схеми та дози лікування. Зазначивши, що частина предикторів СВВ належить до змінюваних, Д.Є. Телегін побажав усім успіхів у навігації та попутнього вітру.

На початку наступної доповіді О.М. Ізюмська (Українська медична стоматологічна академія, Полтава) наголосила на тому, що еволюція у противірусній терапії (ПВТ) ХГС значно підвищує ймовірність досягнення СВВ: у разі індивідуального підходу з оцінкою ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) у 90% пацієнтів вдається досягти стійкої відповіді. Саме тому цю доповідь було присвячено моніторингу відповіді на лікування. Відповідь на ПВТ може бути біохімічна (нормалізація АлАТ/АсАТ), гістологічна (зниження ІГА та\або ІФ), та найбільшій ролі О.М. Ізюмською було надано вірусологічній відповіді, при чому СВВ розглядається як одужання. Контрольними точками вірусологічного моніторингу вважаються:

1. 0 тиждень – визначення вихідного рівня вірусного навантаження (ВН);
2. 4-й тиждень – швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) – відсутність HCV-RNA у крові пацієнта;
3. 12-й тиждень – рання вірусологічна відповідь (повна – відсутність HCV-RNA у крові пацієнта; часткова – зниження ВН > 2 log 10; відсутність РВВ – зниження ВН < 2 log 10);

логічна відповідь (повна – відсутність HCV-RNA у крові пацієнта; часткова – зниження ВН > 2 log 10; відсутність РВВ – зниження ВН < 2 log 10);

4. 24-й тиждень – повільна вірусологічна відповідь (ПВВ) – відсутність HCV-RNA у крові пацієнта;

5. 48 тижнів лікування – безпосередня вірусологічна відповідь г–відсутність HCV-RNA у крові пацієнта на момент завершення лікування;

6. 72 тижні – стійка вірусологічна відповідь – відсутність HCV-RNA у крові пацієнта протягом 24-ох тижнів з моменту закінчення лікування.

Використання вірусологічного моніторингу дозволяє прогнозувати відповідь на лікування, індивідуалізувати тривалість терапії і, в такий спосіб, зменшити кількість побічних ефектів, зменшити витрати на лікування та підвищити його ефективність.

Тематика наступних двох лекцій безпосередньо стосувалась індивідуалізації терапії у пацієнтів з хронічним гепатитом С, 1 генотипом ВГС (Г.М. Дубинська; Українська медична стоматологічна академія, Полтава) та 2/3 генотипом (О.М. Ізюмська). Учасники GUIDE змогли почерпнути для себе, зокрема, наступне: у хворих з 1 генотипом ВГС, низьким вірусним навантаженням та ШВВ тривалість лікування скорочується до 24 тижнів; при тому ж генотипі вірусу та ПВВ лікування рекомендовано продовжити до 72 тижнів; для хворих з 2/3 генотипом вірусу, низьким ВН та ШВВ, враховуючи терапевтичну та економічну доцільність, а також можливість отримання хороших результатів при повторному

лікуванні, доцільно скоротити тривалість ПВТ до 14 – 16 тижнів. Щодо продовження лікування хворих з 2/3 генотипом у випадку відсутності ШВВ, не зважаючи на те, що терапія протягом 48 тижнів знижує частоту рецидивів, рішення про тривалішу ПВТ у цьому випадку ще не схвалено (до отримання остаточних результатів проспективного дослідження NSCORE).

Л.В. Дударь (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ) ознайомила слухачів з причинами виникнення та шляхами визначення відсутності відповіді на терапію. Зокрема, у доповіді зазначалось, що є наступні варіанти відповіді на ПВТ: відсутність вірусологічної відповіді, часткова вірусологічна відповідь, повернення вірусемії (вірусний «прорив»), рецидив, СВВ. За даними найбільших рандомізованих досліджень, на невідповідачів на Пег-ІНФ + Рибавірин припадає 31–35%, і 11–13% – на рецидиви. Фактори, що сприяють відсутності СВВ майже збігаються з негативними предикторами стійкої вірусологічної відповіді. Методи їх визначення та шляхи корекції детально розглядались у лекції.

Вельми насичений лекціями та доповнений практичними заняттями перший день, завершувала доповідь Г.М. Дубинської – «Повторна терапія пацієнтів з відсутністю відповіді або рецидивом». Після ґрунтового теоретичного вступу було дано практичні рекомендації, залежно від ситуації. Так, у випадку рецидиву або відсутності відповіді після монотерапії або комбінованої терапії ІНФ короткої дії запропоновано повторне лікування

пегельованими ІНФ з рибавірином. При рецидиві після застосування пегельованих ІНФ з рибавірином можливі кілька варіантів: 1) повторна терапія Пег-ІНФ- α 2а та рибавірином – 72 тижні; повторна терапія Пег-ІНФ- α 2b та рибавірином – 48 тижнів; підтримуюча монотерапія низькими дозами Пег-ІНФ- α 2 – до 5 років (остання тактика потребує подальшого дослідження); для хворих на цироз печінки, які не відповідають на Пег-ІНФ- α 2b та рибавірин, – довготривала підтримуюча монотерапія низькими дозами Пег-ІНФ- α .

Як і минулого разу, фірма-організатор створила максимально комфортні умови як для роботи, так і для неофіційного спілкування поза аудиторіями. Велика гарна територія бази відпочинку, архітектура, зокрема палац великого Князя, збудований у неомавританському стилі, лагідне осіннє сонечко, тепле море, якомога краще сприяли «самостійній роботі». А ввечері, після напруженого дня учасників проекту чекала традиційна дружня вечеря. Не лише аперитиви та різноманітний вишуканий стіл вабили присутніх. Надзвичайно цікава та весела відпочинкова програма була насичена танцями, співами та конкурсами, такими як «вгадай мелодію» тощо.

Наступного дня передбачалось ще три лекції, які були присвячені небажаним явищам протівірусної терапії. Про гематологічні побічні ефекти ПВТ розповів у своїй лекції Д.Є. Телегін. Йшлося про анемію, нейтропенію, тромбоцитопенію, способи їх корекції, як шляхом модифікації дози ПВТ, так і за допомогою препаратів: еритропое-

тинів (зокрема, пегельованих), що дозволяє не знижувати дозу рибавіріну; колонієстимулюючих факторів. Для корекції тромбоцитопенії сьогодні застосовують переливання тромбомаси, емболізацію селезінкової артерії, спленектомію, трансюгулярне внутрішньо-печінкове портосистемне шунтування; на стадії досліджень знаходяться такі препарати як агоністи рецепторів тромбопластину та цитокіни, що стимулюють тромбоцитоз.

Дуже важливу та невелику висвітлену у літературі тему психіатричних небажаних явищ протівірусної терапії подала до уваги слухачів О.Б. Ворожбит (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького). Про актуальність цієї проблеми свідчать вже самі дані про поширеність депресії: 6–10% серед популяції і 24–70% – серед пацієнтів з ХГС. Лікування ПВТ значно підвищує ризик розвитку депресії, але якщо в анамнезі хворого було діагностовано депресивний стан або наркотичну залежність, варто провести лікування антидепресантами ще до початку ПВТ. Якщо ж психічні небажані явища виникли під час ПВТ, рекомендовано вживати препарати групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, курс лікування триває не менше 6 тижнів.

Лекцією, що завершувала другу сесію GUIDE була доповідь Л.В. Дудар, яка стосувалась актуальної проблеми – метаболічних та ендокринних небажаних явищ протівірусної терапії. Ішлося про порушення вуглеводно-

го обміну (порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу), порушення ліпідного обміну (підвищення рівня тригліцеридів, холестерину, зниження ЛПВЩ), порушення електролітного обміну. З ендокринних порушень особливої уваги було приділено патології щитоподібної залози. Запропоновано визначення інсулінорезистентності за індексом НОМА, лікування бігуанідами, інсуліновими синтетайзерами або препаратами, що підвищують чутливість інсулінових рецепторів; великої ролі надається дієті та зниженню маси тіла. Ураження щитоподібної залози, що прийнято об'єднувати терміном «інтерферон-індукована тиреопатія», включає три хвороби: автоімунний тиреоїдит (Хашимото), дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) і деструктивний тиреоїдит. Л.В. Дудар особливо наголосила на тому, що при лікуванні автоімунного тиреоїдиту корекція дози ІНФ не потрібна, достатньо замісної терапії. Після лекції відбулося підведення підсумків.

І ось, зігріті кримським сонцем, загартовані морським вітром здружені учасники програми прощаються, часто звучать слова подяки на адресу компанії "Шерінг-Плау" та її окремих представників, які змогли поєднати плідну роботу та приємний відпочинок протягом цих кількох днів другої сесії GUIDE. Лікарі вирушають у різні куточки України, щоб застосувати набуті знання на практиці.

Третя сесія відбудеться навесні 2010