

Established, that liprilum is an active antihypertensive preparation, has a positive effect on the clinics of illness, it is tolerated by patients, keeps functional and morphologic indexes of heart and the state of haemodynamics in norm. Long-term use of liprilum has not negative influence on liver and kidney function and carbohydrate exchange.

**Key word:** arterial hypertension, liprilum, cardiohaemodynamics

УДК 616.9:612.017

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТУПЕНЯ ФІБРОЗООУТВОРЕННЯ В ПЕЧІНЦІ ТА ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ПОЛ/АОС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Чабан Т.В.

*Одеський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, м. Одеса*

**РЕЗЮМЕ:** обстежено 120 хворих на хронічний гепатит С з різним ступенем активності гепатиту. Розроблений індекс декомпенсації антиоксидантної системи. Проведено розподіл хворих залежно від значень індексу декомпенсації та індексу фіброзу за дискримінантною лічильною шкалою. Використання цих показників дозволяє оцінити ступінь активності патологічних змін у печінці, оцінити ефективність терапії.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, фіброзоутворення, оцінка

**Вступ.** Одним із найважливіших діагностичних критеріїв у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) є оцінка ступеня фіброзоутворення в печінковій тканині. Тривалий час з цією метою використовувалося прижиттєве морфологічне дослідження печінки. Для проведення прижиттєвої біопсії печінки застосовують наступні методи: сліпа черезшкірна пункційна біопсія, транс'югулярна пункційна біопсія, прицільна пункційна біопсія та хірургічна біопсія [1, 2, 7].

Однак клініцистами, що проводили пункційну біопсію печінки, виявлено не лише позитивні, але і негативні сторони цього методу. По-перше, мова йде про різноманітні ускладнення, які можуть виникати внаслідок проведення маніпуляції: фібринозний плеврит або перигепатит; кровотеча внаслідок поранення атипово розташованих кровоносних судин у ділянці воріт печінки, а також в разі розриву капсули печінки, грубої травматизації печінки. Слід відзначити і такі ускладнення, як жовчний перитоніт, гемобілія, поранення сусідніх органів. Крім того, можливе інфікування за умов недотримання правил асептики та антисептики [1, 3, 4, 5, 7, 9, 10].

По-друге, існують так звані помилки попадання внаслідок нерівномірного розвитку фіброзу в печінковій тканині, кількості портальних трактів, що потрапили в біоптат. У процесі лікування часто необхідно оцінювати динаміку фіброзу, що потребує проведення повторних біопсій. Все це обумовлює підвищений інтерес дослідників до пошуку неінвазивних засобів оцінки фіброзу, зокрема до вивчення біохімічних маркерів, які відображують активність і стадію фіброзоутворення в печінці [3, 5, 6, 8, 9].

Альтернативою прижиттєвого морфологічного дослідження печінки є неінвазивні методи оцінки фіброзу, в основі яких знаходиться виявлення молекулярних сполук, що беруть участь у процесах утворення позаклітинного матриксу або є активаторами фіброгенезу. Перспективним напрямком є

використання різних діагностичних шкал – проводиться оцінка деяких параметрів, які можуть свідчити про інтенсивність фіброзування в печінці [3, 7]. Однак у наведених дослідженнях не врахована активність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які відіграють суттєву роль в процесах пошкодження гепатоцитів та фіброзоутворення в печінці. Не виявлено значення антиоксидантної системи (АОС), яка виконує захисну функцію в відношенні агресії надлишкових продуктів ПОЛ. На наш погляд, таке дослідження дозволить не лише більш повно створити уявлення про основні процеси фіброзоутворення, які відбуваються в печінковій тканині, а також буде сприяти призначенню адекватної та ефективної терапії.

**Метою роботи** було виявлення залежності ступеня фіброзування в тканині печінки від порушень в системі ПОЛ/АОС у хворих на ХГС.

**Матеріали і методи.** В дослідженні брали участь 120 хворих на ХГС та 30 практично здорових. Діагноз ХГС встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних даних, підтверджували наявністю у сироватці крові пацієнтів маркерів HCV. Розміри, стан печінки та селезінки визначали за допомогою ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Обстежених хворих розділено на 4 групи (в залежності від показника активності АлАТ): I група (30 хворих) – мінімальна активність гепатиту, II група (30 хворих) – слабка активність гепатиту, III група (30 хворих) – помірна активність гепатиту, IV група (30 хворих) – виражена активність гепатиту.

В сироватці крові всіх обстежених визначали концентрацію кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі та вміст відновленого глутатіону (G-SH) – за Ф.Є. Путиліною.

Для визначення стадії фіброзу та цирозу печінки застосовували ДЛШ, запропоновану М. Bonacini (1997). При цьому використовували наступні критерії: кількість тромбоцитів; протро-

мбіновий час у вигляді Міжнародного нормалізованого відношення (INR); співвідношення АлАТ/АсАТ. Діапазон оцінки складав 0 – 11 балів. Результати індексу фіброзу за ДЛШ оцінювали наступним чином: 0-3 бали – слабкий фіброз; 4-6 – помірний фіброз; 7 і більше – цироз печінки.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як видно з таблиці 1, у хворих на ХГС зафіксовано підвищення концентрації МДА, ступінь якого корелював з активністю гепатиту. Так, у хворих І групи (нормальна активність АлАТ) спостерігало-

ся збільшення кількості МДА в 1,4 разу; у хворих ІІ групи (активація АлАТ до 3 разів) – в 1,6 разу; у хворих ІІІ групи (активація АлАТ в 3-10 разів) – в 1,7 разу в порівнянні з показником практично здорових ( $p < 0,05$ ). Найбільш високі цифри МДА зафіксовані у хворих ІV групи спостереження (виражена активність гепатиту, активація АлАТ більш, ніж у 10 разів). Вміст цього продукту ПОЛ в сироватці крові пацієнтів підвищувався в 1,9 разу в порівнянні з фізіологічною величиною ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

Концентрація МДА та G-SH в сироватці крові хворих на ХГС у залежності від активності гепатиту (M±m)

Групи спостереження	Показники	МДА, нмоль/л сироватки	G-SH, мг/мл сироватки
Хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=30)		359,14 ± 10,236*	94,08 ± 6,827*
Хворі зі слабо вираженою активністю гепатиту (n=30)		404,31 ± 7,825*	88,25 ± 7,443*
Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=30)		428,47 ± 12,641*	70,29 ± 5,752*
Хворі з вираженою активністю гепатиту (n=30)		483,19 ± 13,574*	49,01 ± 3,204*
Практично здорові (n=30)		254,82 ± 6,719	127,53 ± 7,281

Примітка: \* – вірогідна різниця в порівнянні з показниками здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

При обчислюванні коефіцієнта кореляції встановлено прямий кореляційний зв'язок МДА та АлАТ, коефіцієнт кореляції (r) дорівнював 0,923, що свідчить про виражену силу такого зв'язку, активну участь процесів ПОЛ у механізмах деструкції клітин печінки.

Аналіз отриманих даних показав існування принципової різниці реагування процесів вільнорадикального окислення та реакцій АОС у відповідь на дію вірусу гепатиту С. Якщо кількість МДА збільшувалася у міру активації запального процесу в печінці, то концентрація G-SH набувала свого поступового зменшення (див. табл. 1). У хворих із мінімальною активністю гепатиту вміст G-SH знижувався в 1,3 разу; у хворих із слабою активністю гепатиту – в 1,4 разу в порівнянні з результатом здорових обстежених ( $p < 0,05$ ). Значне зменшення кількості відновлених еквівалентів глутатіону зареєстровано в групах хворих із помірною (в 1,8 разу) та вираженою активністю гепатиту (в 2,6 разу).

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією МДА та G-SH в сироватці крові хворих на ХГС ( $r = -0,963$ ). Тобто, глутатіонова протиперекисна система стає неспроможною протистояти ушкодуючій дії надлишкових продуктів пероксидації.

За даними статистичних досліджень нами розроблено індекс, який характеризує появу ознак декомпенсації в АОС. З цією метою розраховували співвідношення концентрації G-SH та вмісту МДА в сироватці крові хворих на ХГС. Отримані ре-

зультати показали наступні значення індексу декомпенсації (G-SH / МДА):  $> 0,2$ ; 0,19 – 0,16 та  $< 0,15$ , які трактували таким чином. Співвідношення G-SH / МДА більше 0,2 свідчить про наявність фізіологічної рівноваги ПОЛ/АОС. Такий стан АОС оцінюється, як компенсація.

У випадку, коли показник G-SH / МДА знаходиться в межах 0,19 – 0,16, виникають ознаки субкомпенсації в АОС. Відбувається накопичення продуктів ПОЛ, на яке АОС відповідає посиленням функціональної активності. Але тривалість такого процесу недовга, розвивається зрив у системі антиоксидантного захисту, внаслідок чого її компоненти спроможні лише частково забезпечити нейтралізацію надлишкових перекисних радикалів. Клінічно це проявляється ознаками інтоксикаційного, диспепсичного синдрому, спостерігається активація амінотрансфераз, посилюється фіброзоутворення в печінковій тканині.

Величина індексу G-SH / МДА менше 0,1 свідчить про наявність значних змін із боку АОС. Робота в напруженому режимі всіх ланок та компонентів АОС на початку розвитку патологічного процесу є адаптаційною захисною реакцією. Однак АОС не спроможна функціонувати тривалий час у надмірному неадекватному напруженні, настає виснаження АОС. До того ж, інтенсифікація ПОЛ поглиблює функціональну нездатність і ферментів АОС. Все це призводить до розвитку декомпенсації в системі АОС, внаслідок чого клітини залишаються практично незахищеними від руйнівальної дії продуктів пероксидації, відбувається

суттєвий ушкоджуючий вплив перекисів на структуру біомембран гепатоцитів, що призводить до апоптозу клітин та фіброзоутворення в печінці. У таких хворих стають більш вираженими ознаки інтоксикації, диспепсичного синдрому, виникає жовтяниця, спостерігається значна активація маркерів цитолізу гепатоцитів, прискорюються процеси фіброзування в тканині печінки, розвивається цироз.

Враховуючи отримані результати, нами проведено розподіл обстежених хворих на ХГС залежно від активності гепатиту, індексу декомпенсації АОС (таблиця 2) та індексу фіброзу за ДЛШ. Як видно з таблиці 2, із ростом активності гепатиту збільшується кількість хворих з ознаками декомпенсації в АОС.

Таблиця 2

Розподіл хворих на ХГС залежно від активності гепатиту та індексу декомпенсації АОС

Групи спостереження	Індекс декомпенсації АОС		
	> 0,2	0,19 – 0,16	< 0,15
I група – хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=30)	6	22	2
II група – хворі зі слабо вираженою активністю гепатиту (n=30)	3	23	4
III група – хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=30)	2	9	19
IV група – хворі з вираженою активністю гепатиту (n=30)	1	4	25

Визначення індексу фіброзу за ДЛШ виявило наступні результати (таблиця 3). До групи з мінімальною активністю гепатиту ввійшли хворі, у яких спостерігався нормальний рівень АлАТ. У 8 пацієнтів мала місце тромбоцитопенія; у 9 – INR перевищував 1,0. Індекс фіброзу ДЛШ у 17 хворих цієї групи знаходився в межах 0-3 балів, що відпо-

відає слабкому фіброзу (таблиця 3). Привертає увагу той факт, що при мінімальній активності гепатиту встановлено ознаки помірного фіброзу (у 12 хворих) та цирозу печінки (у 1 хворого). Зниження показника G-SH / МДА спостерігалось у 24 пацієнтів (у 22 хворих визначали стан субкомпенсації, у 2 – стан компенсації АОС).

Таблиця 3

Розподіл хворих залежно від індексу фіброзу за ДЛШ

Групи спостереження	Індекс фіброзу		
	0 – 3 (слабкий фіброз)	4 – 6 (помірний фіброз)	7 і більше (цироз)
I група – хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=30)	17	12	1
II група – хворі зі слабо вираженою активністю гепатиту (n=30)	16	13	1
III група – хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=30)	12	15	2
IV група – хворі з вираженою активністю гепатиту (n=30)	6	21	3

Група зі слабо вираженою активністю гепатиту представлена хворими, у яких активність АлАТ підвищувалася до 3 разів. У 12 хворих зафіксовано зниження показника співвідношення АлАТ/АсАТ. Тромбоцитопенія різного ступеня вираженості виявлена у 13 хворих. Дані ДЛШ трактувалися як слабкий фіброз у 16 обстежених, як помірний фіброз – у 13 обстежених, як цироз печінки – у 1 представника цієї групи. Розрахунок індексу декомпенсації АОС показав наступні результати: у 3 пацієнтів встановлено стан компенсації АОС, у 23 – стан субкомпенсації, у 4 – стан декомпенсації.

В групі хворих із помірною активністю гепатиту спостерігалися наступні зміни. Активність АлАТ підвищувалася в 3-10 разів у всіх представників цієї групи, зменшення показника

АлАТ/АсАТ (< 0,17) зафіксовано у 16 хворих. У більшій кількості пацієнтів (18 обстежених) спостерігалася тромбоцитопенія. Дані ДЛШ розцінювали як слабкий фіброз у 12 хворих, як помірний – у 15 хворих; у 2 пацієнтів цієї групи встановлено ознаки цирозу печінки. За результатами G-SH / МДА встановлено: стан компенсації АОС – у 2 пацієнтів, субкомпенсації – у 9 пацієнтів та декомпенсації – у 19 пацієнтів.

У всіх хворих із вираженою активністю гепатиту активність ферменту АлАТ підвищувалася більше, ніж у 10 разів, що суттєво впливало на формування показника співвідношення АлАТ/АсАТ. У більшості хворих встановлювали тромбоцитопенію (26 пацієнтів) та зниження INR (23 пацієнти). Проведений аналіз показав, що у 24 пацієнтів

цієї групи зміни в печінковій тканині слід розглядати як помірний фіброз або цироз за даними ДЛШ. У 25 пацієнтів виявлено стан декомпенсації АОС.

Встановлено зворотний зв'язок між індексом декомпенсації АОС та індексом фіброзу за ДЛШ: зменшення показника G-SH / МДА супроводжується підвищенням індексу фіброзу за ДЛШ і клінічно проявляється збільшенням кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки за ДЛШ.

**Висновки.**

1. У хворих на ХГС відбувається значна недостатність у функціонуванні системи антиоксидан-

тного захисту. Дисбаланс у системі ПОЛ/АОС може бути відповідальним за прогресування захворювання, розвиток фіброзу та цирозу печінки.

2. Враховуючи безпосередню участь процесів ПОЛ та АОС у механізмах апоптозу гепатоцитів, індекс декомпенсації АОС може бути використаний як можливий критерій прогнозування фіброзоутворення в печінковій тканині.

3. Використання індексу декомпенсації АОС та індексу фіброзу за ДЛШ дозволяє оцінити ступінь активності патологічних змін у печінці, оцінити ефективність терапії.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Хомерики С.Г. и др. Клиническое значение пункционной биопсии печени // Гепатология. – 2003. – № 6. – С. 42-48.
3. Логинов А.С., Аруин Л.И., Шепелева С.Д., Ткачев В.Д. Пункционная биопсия в диагностике хронических заболеваний печени // Тер. архив. – 1996. – Т. 68, № 2. – С. 5-7.
4. Минушкин О.Н., Леонтьев С.И., Масловский Л.В. и др. Применение дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброобразования в печени у больных с хроническими гепатитами // Гепатология. – 2005. – № 1. – С. 16-23.
5. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х. и др. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 1. – С. 9-16.
6. Falk-Ytter Y., McCullough. The Risk of Percutaneous Liver Biopsy // To the Editors. Lzncet, 2000. – P.764.
7. Gadranel J.F., Rufat P., Degos F. Practices of Liver Biopsy in France: Result of a Prospective Natiowide Survey // Hepatology. – 2000. – Vol. 32, № 3. – P. 477-481.
8. Mc Gill D.B., Rakela J., Zinsmeister A.R. et al. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 99. – P. 1396.
9. Regev A. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2614-2618.
10. Thampanitchawong P., Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors // World J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 5. – P. 301 – 304.
11. Tobkes A.L., Nord H.J. Liver biopsy: review of methodology and complications // Digestion. – 1995. – Vol. 13. – P. 267.

**SUMMARY**

**ROLE OF LIPID PEROXIDATION IN MECHANISMS OF FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**

**Chaban T.V.**

120 patients with different activity of chronic hepatitis C were examining. Disbalance in LP/AOS was established. AOS decompensate index is worked. Depending on value of AOS decompensate index and fibrosis index of discriminate account scale all patients were regulated. Using of such indexes let see activity stage of pathological changes in liver and therapy effectiveness.

**Key words:** chronic hepatitis C, fibrosis, appraisal

**УДК 615.22 + 615.273 + 616 – 08 + 616.12 – 009.72**

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ СИМВАСТАТИНУ ТА КВЕРЦЕТИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ**

**Чаплинська Н.В.**

*Івано-Франківський державний медичний університет, кафедра терапії та сімейної медицини ФПО, м.Івано-Франківськ*

**РЕЗЮМЕ:** у статті вивчається клінічна ефективність поєднаного застосування препаратів симвастатину і кверцетину для лікування хворих на прогресуючу стенокардію на основі показників систолічної функції лівого шлуночка, ВЕМ, ЕКГ. Доводиться доцільність такої комбінації медикаментозних середників для зменшення частоти повторних госпіталізацій із приводу дестабілізацій ІХС.

**Ключові слова:** прогресуюча стенокардія, симвастатин, кверцетин

**Вступ.** Серед всіх причин смерті від захворювань серцево-судинної системи майже 50% припадає на гострі коронарні синдроми. Крім цього, після дестабілізації ішемічної хвороби серця (ІХС) у