

**Є.М. Нейко, І.М. Шевчук**

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА  
ЕФЕКТИВНІСТЬ  
АНТИОКСИДАНТІВ ТА  
ДЕЗАГРЕГАНТІВ  
ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ**

**Тернопіль  
“Укрмедкнига”  
2000**

УДК 616.36-002+616-092+612.13

ББК 54.13

Н 45

**Нейко Є.М., Шевчук І.М.**

Н 45 Клініко-патогенетична ефективність антиоксидантів та дезагрегантів при хронічному гепатиті: – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 212 с.

**ISBN 966-7364-51-8**

В монографії представлено комплексне лікування різних форм хронічного гепатиту з використанням антиоксидантів та дезагрегантів. Застосований метод лікування дозволяє створити умови оптимальної гепатопроекції, антиоксидантного захисту та гемодинамічного забезпечення гепатоцитів, що позитивно впливає на функціональний стан печінки і проявляється редукцією клінічної симптоматики та стримання прогресування захворювання.

Для гастроентерологів, гепатологів, практичних лікарів терапевтичного профілю, студентів.

# Зміст

Вступ .....	7
<b>Розділ 1</b>	
<b>СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ .....</b>	<b>9</b>
1.1. Етіологічні та патогенетичні аспекти становлення і перебігу хронічних гепатитів .....	9
1.2. Сучасні підходи до терапії хронічного гепатиту .....	29
1.3. Клініко-фармакологічна характеристика тіотриазоліну .....	34
1.4. Клініко-фармакологічна характеристика пентоксифіліну .....	36
<b>Розділ 2</b>	
<b>ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>39</b>
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих на хронічний гепатит .....	39
2.2. Характеристика лікувальних комплексів, які застосовуються у лікуванні хворих на хронічний гепатит .....	42
2.3. Комплекс використаних методик при спостереженні за хворими на хронічний гепатит .....	43
2.3.1. Методики оцінювання функціонального стану печінки .....	44
2.3.2. Метод визначення малонового діальдегіду та хемілюмінесцентні методи дослідження .....	44
2.3.3. Методика визначення активності ферментів антиоксидантної системи. ....	46
2.3.4. Методика дослідження агрегатного стану крові .....	48
2.3.5. Метод дослідження стану печінкового кровотоку .....	49
2.3.6. Морфологічна діагностика хронічного гепатиту .....	49
2.3.7. Методика морфометричного аналізу біоптатів печінки .....	50
2.3.8. Методика аналізу інтерфазних ядер соматичних клітин .....	51
2.3.9. Методика статистичного аналізу результатів дослідження .....	52
<b>Розділ 3</b>	
<b>КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ, БІОХІМІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ .....</b>	<b>53</b>
3.1. Аналіз показників функціонального стану печінки у хворих на хронічний гепатит .....	53

3.2. Стан показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит .....	57
3.3. Особливості тромбоцитарної ланки гемостазу та реології крові у хворих із різними варіантами перебігу хронічних гепатитів .....	63
3.4. Стан печінкового кровотоку у хворих на хронічний гепатит .....	65
3.5. Морфологічна характеристика змін у печінці при хронічному гепатиті .....	68
3.6. Морфометричне дослідження біоптатів печінки .....	78

## **Розділ 4**

### **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ТІОТРИАЗОЛІНОМ**

#### **ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ .....**

4.1 Динаміка загальноклінічних обстежень хворих на хронічний гепатит .....	90
4.2. Динаміка змін функціональних проб печінки під впливом терапії тіотриазоліном .....	92
4.3. Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії з включенням тіотриазоліну .....	98
4.4. Динаміка показників кількості та агрегації тромбоцитів під впливом терапії тіотриазоліном у хворих на хронічний гепатит .....	109
4.5. Динаміка стану печінкового кровотоку у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії тіотриазоліном .....	110
4.6. Регуляція активності функціонального стану геному за допомогою тіотриазоліну .....	114

## **Розділ 5**

### **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ПЕНТОКСИФІЛІНОМ У**

#### **ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ .....**

5.1. Динаміка змін загальноклінічного обстеження хворих на хронічний гепатит .....	118
5.2. Динаміка функціональних проб печінки у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії пентоксифіліном .....	120
5.3. Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії з додаванням пентоксифіліну .....	124
5.4. Динаміка показників кількості та агрегації тромбоцитів під впливом терапії пентоксифіліном у хворих на хронічний гепатит .....	133
5.5. Динаміка стану печінкового кровотоку у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії пентоксифіліном .....	136

5.6. Регуляція активності функціонального стану геному за допомогою пентоксифіліну .....	142
---	-----

## **Розділ 6**

### **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ТІОТРИАЗОЛІНОМ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНОМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ .....**

6.1. Динаміка загальноклінічних симптомів під впливом комплексної терапії з використанням тіотриазоліну та пентоксифіліну у хворих на хронічний гепатит .....	145
6.2. Динаміка функціональних проб печінки у хворих на хронічний гепатит під впливом комплексної терапії із застосуванням тіотриазоліну та пентоксифіліну .....	147
6.3. Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит під впливом комплексної терапії з використанням тіотриазоліну і пентоксифіліну .....	151
6.4. Динаміка показників кількості та агрегації тромбоцитів у хворих на хронічний гепатит у процесі застосування комплексної терапії тіотриазоліном і пентоксифіліном .....	160
6.5. Динаміка стану печінкового кровотоку у хворих на хронічний гепатит під впливом комплексного лікування тіотриазоліном і пентоксифіліном у хворих на хронічний гепатит .....	164
6.6. Регуляція активності функціонального стану геному за допомогою тіотриазоліну і пентоксифіліну .....	168
Заключення .....	171
Список використаної літератури .....	185

## Перелік умовних скорочень

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АОЗ	– антиоксидантний захист
АОС	– антиоксидантна система
АсАТ	– аспаратамінотрансфераза
АТ	– агрегація тромбоцитів
ДНК	– дезоксинуклеїнова кислота
МДА	– малоновий діальдегід
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
РГГ	– реогепатографія
РНК	– рибонуклеїнова кислота
ТФ	– трансферин
ФСГ	– функціональний стан геному
ХГ	– хронічний гепатит
ХВГ(м)	– хронічний вірусний гепатит з мінімальною активністю
ХВГ(п)	– хронічний вірусний гепатит з помірною активністю
ХЛ	– хемілюмінесценція
цАМФ	– циклічний аденозин-3',5'-монофосфат
цГМФ	– циклічний гуанозин-3',5'-монофосфат
ЦП	– церулоплазмін

## ВСТУП

Для хвороб органів травлення характерна значна поширеність серед різних груп населення, особливо осіб найбільш працездатного віку. За даними Центру медичної статистики МОЗ України за 1996-1997 роки питома вага захворювань органів травлення складає 9,2%. Вони займають 4-е рангове місце після захворювань органів дихання, системи кровообігу, нервової системи та органів чуття [207]. У їх структурі істотну питому вагу (більше 40%) займають захворювання печінки та гепатобіліарної системи, які знаходяться на десятому місці серед всіх причин смерті [55]. Експерти ВООЗ прогнозують тенденцію до різкого зростання захворюваності на хронічний гепатит (ХГ), що на фоні недостатньої ефективності фармакотерапії виголошує одну з найактуальніших проблем сучасної гепатології [38].

Необхідно зазначити, що, за даними ВООЗ (1994), на ХГ страждає 2,1% населення Земної кулі. Найбільш поширеним є ХГ, асоційований із вірусом гепатиту В [75, 77, 200, 268]. Понад 2 млрд. людей в цілому світі інфіковані цим вірусом, а щороку до цієї кількості додаються від 10 до 30 млн. нових випадків. Близько 350 млн., тобто одна людина з 20, є носієм вірусу і, звичайно, представляє потенційну небезпеку для інших людей. Очікується, що до 2000 р. буде 400 млн. носіїв вірусу. Навіть у порівнянні з ВІЛ-інфекцією, небезпека ураження вірусом гепатиту В у 100 разів більша, адже він значно стійкіший і має легший шлях передачі [157, 269]. У 10% хворих, що перенесли гострий вірусний гепатит В, розвиваються хронічні захворювання печінки, причому у 3% з них – з прогресуючим перебігом [157]. Окрім того, у 7% людей, які приймали ліки, виникає медикаментозний гепатит. Будь-яка важка екзоагресія у вигляді хімічного, інфекційного чи іншого впливу теж супроводжується порушенням функцій печінки [55]. Все це потребує пошуку і розробки нових та вдосконалення існуючих схем лікування хронічного гепатиту, які б сприяли зниженню активності процесу і регресії захворювання шляхом впливу на патогенетичні ланки розвитку недуги.

Мікроскопічна структура печінки – це лабіринт порожнин, які з усіх сторін омиваються кров'ю. Цю трьохвимірну клітинну структуру набагато важче зрозуміти, ніж будову людського мозку [55]. Сучасні уявлення про тонкі патогенетичні механізми розвитку недуги

печінки неповні, іноді суперечливі. У зв'язку з досягненнями останніх років у вивченні патологічних проявів ХГ наголошується на важливості таких патогенетичних ланок, як інтенсифікація вільнорадикального окислення та антиоксидантна недостатність [101, 108, 228], гемодинамічні порушення [132], зміни реологічних властивостей формених елементів крові [31, 126] і, як наслідок, розвиток капіляротрофічної недостатності та дестабілізації мембран гепатоцитів [60]. Зростає необхідність виявити ранні патогенетичні механізми, які призводять до порушення метаболізму і структури клітинних мембран гепатоцитів у цілому. В зв'язку з цим, виникає потреба з'ясувати роль перекисного окислення ліпідів при ХГ, вивчити їх вплив на антиоксидантні системи, зв'язок із гемодинамічними розладами, з патологічними зрушеннями в тромбоцитарній ланці гемостазу, станом проникності мембран гепатоцитів та ступенем активності ХГ.

Упродовж останніх років актуальною є потреба створення лікарських середників, які б могли позитивно впливати на функціональну активність генома [174], адже саме в розумінні молекулярно-біологічних процесів, які протікають в печінковій клітині, лежить ключ до розуміння механізмів дії медикаментозних середників. Тому лікувальна тактика ХГ повинна їх враховувати, а в медикаментозні комплекси необхідно включати препарати, які б відповідним чином впливали на ці патологічні прояви. Серед таких препаратів у терапевтичній практиці останніх років широко використовуються гепатопротектори, зокрема, вітчизняний препарат – тіотріазолін. Його клінічна ефективність як антиоксиданта доведена при багатьох захворюваннях внутрішніх органів. Він має здатність стабілізувати цитоплазматичну мембрану гепатоцитів, активізувати антиоксидантну систему ферментів, поліпшувати реологічні характеристики крові [27, 56]. Його застосування, залежно від варіанта ХГ, може значно поліпшити клінічний перебіг захворювання, що потребує розробки диференційованих схем терапії.

Іншим напрямком лікування ХГ є призначення пентоксифіліну. Вибір препарату зумовлений його властивістю гальмувати активність фосфодієстерази ц-АМФ в клітинах гладких м'язів судин, еритроцитах і тромбоцитах, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення циклічних нуклеотидів і, відповідно, розслаблення гладком'язових волокон судинної стінки, збільшення схильності еритроцитів до деформації та пригнічення агрегації тромбоцитів. Це зумовлює збільшення перфузії та зниження в'язкості крові [85, 151]. Разом з тим, поєднане застосування тіотріазоліну і пентоксифіліну поки що не знайшло глибокого наукового обґрунтування.



## Розділ 1

# СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ

---

### 1.1. Етіологічні та патогенетичні аспекти становлення і перебігу хронічних гепатитів

Хронічний гепатит – це рецидивуючий дифузний деструктивно-запальний процес, який триває без поліпшення більше 6 місяців і характеризується персистенцією некрозів, запаленням, фіброзом при збереженні загальної архітекτονіки без трансформації в цироз печінки [83, 133, 219, 229]. Велике значення в прогресі вчення про гепатити мало виявлення в 1963 р. В.Blumberg et al. [239, 312] у аборигенів Австралії поверхневого антигену (HBsAg) вірусу сироваткового гепатиту В (HBV) [239, 313]. В 1970 р. D.Dane вперше ідентифікував повний віріон HBV, який включає в себе HBsAg, HBcAg і фермент DNA-р (ДНК-полімераза). Останній одержав назву частинки Dane [302, 313]. Наступним етапом у становленні вчення про гепатити було виділення в 1975 р. трансфузійного вірусу, який є збудником як гострого, так і хронічного гепатиту. В 1989 р. вчені встановили, що він є РНК-вірусом гепатиту С (HCV) – одним із раніше не ідентифікованих вірусів – ні А, ні В [271, 287]. В 1977р. M.Rizetto et al. виявили дельта-вірус (HDV), який є співвірусом гепатиту В [268]. Він здатний викликати гепатит тільки в присутності HBV, який виконує відносно D-вірусу “хелперну” функцію [186, 341].

За останні три десятиліття встановлено існування гепатитів А, В, С, Д, і Е [13, 26, 219, 273]. Однак в етіології хронічного гепатиту доведена роль тільки вірусів В, С і D-вірусів [13, 103, 162, 176, 274]. За свідченням ряду авторів, хронічний гепатит В

відносять до найбільш поширених хронічних вірусних інфекцій людини [77, 268, 269]. Своєрідним є гепатит С, який при відносно легкому перебізі дає високий відсоток переходу в хронічні форми і стимулює канцерогенез [205, 260, 270, 286, 302].

Не однозначне ставлення науковців до ролі вірусу гепатиту А в хронізації гострого гепатиту [21, 98, 159, 246, 256]. Зокрема, А.С. Логінов (1991), вважає, що гострий вірусний гепатит А не переходить у хронічні форми [99].

За даними Я.С. Циммермана (1996), черговими в списку вірусних гепатитів стануть вірусні гепатити F (HFV) і G (HGV), які виявлені за клініко-епідеміологічними даними та методами специфічної серологічної діагностики [220]. Гепатит F (HFV), ймовірно, належить до захворювань, які передаються через кров і в результаті тісних побутових контактів [13], інфікування ж HGV відбувається тільки парентеральним шляхом [7]. Встановлено також, що гепатит G тісно пов'язаний з клітинними мембранами гепатоцитів і здатний формувати в печінці синцитіальні гігантоклітинні структури, характерні для тканин, уражених параміксовірусами [13, 117, 212]. Для пояснення гепатотропності вірусів запропонована теорія молекулярної мімікрії, згідно з якою існує подібність антигенної структури вірусних і тканинних аутоантигенів, що призводить до утворення перехресно реагуючих антитіл [234].

Сучасний етап вивчення хронічного гепатиту починається з 1968 р., коли Європейською асоціацією з вивчення захворювань печінки було запропоновано розподіл хронічного гепатиту на персистуючу і агресивну форми [8]. Він базується на морфологічному принципі, однак не передбачає диференціації захворювання за етіологією, клінічними синдромами та перебігом. У зв'язку з цим, в 1974 р. на Міжнародному конгресі гепатологів в Акапулько (Мексика) зроблена спроба виділити не тільки гістологічні, а й клініко-функціональні критерії з визначенням етіологічного чинника. Також прийнято доцільним замінити термін “агресивний” гепатит на “активний”, як більш прийнятний з точки зору деонтології [103, 159, 219]. Ці ж методичні підходи до формування діагнозу ХГ стверджені в 1978 р. ВООЗ.

На конгресах Всесвітньої асоціації гепатологів (1989) і Європейської асоціації гастроентерологів (1988) у Римі були виділені три основні етіологічні групи хронічного гепатиту: вірусні, автоімунні і токсичні (наркотики, алкоголь, медикаменти), при цьому підкреслено, що гістологічна характеристика сама по собі не може бути єдиним критерієм класифікації захворювання [275, 333].

На сьогоднішній день питання класифікації хронічного гепатиту залишається дискусійним. Так, в 1992 р. Міжнародна група експертів з вивчення захворювань печінки запропонувала, щоб у діагнозі хронічного гепатиту була відображена етіологія або головний патогенетичний механізм розвитку захворювання [234, 334], що й отримало своє підтвердження в класифікації хронічних гепатитів, яка була прийнята в 1994 р. на Міжнародному конгресі гастроентерологів в Лос-Анджелесі (США) [181, 327, 343]. Основна ідея класифікації полягає у визнанні факту, що хронічний гепатит – це клінічний і морфологічний синдроми різного ступеня вираженості, які в своєму розвитку проходять декілька стадій і відображають динаміку процесу [83, 219, 320, 334].

Нова класифікація гепатитів адаптована до практики і враховує три категорії оцінки: етіологію, ступінь активності процесу і стадію захворювання. Крім того, виділено окремо медикаментозно-індукований та автоімунний гепатит, виникнення якого не пов'язане з вірусною інфекцією [76, 281, 327]. Виключено з класифікації хронічний алкогольний гепатит, хоч ряд авторів підтримують інші позиції [8, 111, 158]. В ряді етіологічних чинників хронічного гепатиту друге місце, після вірусної інфекції, займає алкоголь [115, 293, 305, 315]. Ступінь патологічного ураження печінки залежить від дози алкоголю і тривалості його вживання [224, 233, 290, 214]. Вважають, що слід розрізняти три категорії хронічного гепатиту: викликаний етанолом, вірусом і поєднанням етанолу і вірусу [321]. Патогенез хронічного алкогольного гепатиту окремі автори пов'язують із приєднанням імунopatологічних реакцій сенсibiliзації Т-клітин до алкогольного гіаліну [224].

Несприятливі екологічні чинники, а саме забруднення атмосфери пилом, окисом вуглецю, двоокисом азоту, свинцем, що у 8-12 разів перевищують максимально допустимі концентрації,

сприяють формуванню атипових форм гепатиту та зтяжному перебігові хвороби у 21,4% осіб проти 12,3%, що проживають в чистій зоні [19, 202, 304]. Значно рідше зустрічаються медикаментозні гепатити, які можуть бути викликані прийомом ліків, що належать до групи факультативних гепатотоксинів як прямої, так і непрямой гепатотоксичної дії [213, 229, 259]. Вони складають 9,5% усіх випадків розвитку побічних медикаментозних реакцій і не завжди залежать від тривалості прийому ліків [52, 112, 224].

Хронічна дія малих доз іонізуючого випромінювання у 20-45% випадків також супроводжується розвитком хронічних захворювань печінки. Характерний паралелізм між рівнем інкорпорованих радіонуклідів у тканинах печінки і ступенем порушення її функції [42, 49, 113]. При цьому, на думку Д.І. Лазаревої (1990), порушується фармако-метаболична функція печінки, що сприяє розвитку кумулятивного й інших побічних ефектів [73, 93].

При дії ряду ендогенних (метаболичних) чи екзогенних чинників виникають реактивні зміни печінки, які призводять до виникнення так званого хронічного реактивного гепатиту (ХР) [105, 159]. F.Shaffner and H.Popper в 50-х роках для характеристики змін, які виникають у печінці при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, запропонували термін “неспецифічний реактивний гепатит” [132, 161]. У більшості випадків ХР виникає при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба, хронічний холецистит, хронічний панкреатит, неспецифічний виразковий коліт) і має синдромне значення або розглядається як ускладнення основного захворювання [105, 161].

А.С. Логінов і Ю.Е. Блок (1987) вказують на можливість розвитку ХР у хворих і з злоякісними пухлинами ще до метастазування в печінку [105]. Патогенез ХРГ пов'язують із фільтраційною функцією печінки відносно різноманітних антигенів і токсинів, які надходять із током крові через систему ворітної вени або печінкової артерії [193, 341]. Зокрема, Г.Й.Бурчинський (1992) розглядає патогенез ХРГ як прояв особливостей органів травлення, які реагують як єдина функціональна система, що підтверджує концепцію О.А.Остроумова про фізіологічний взаємозв'язок внутрішніх органів у патологічних умовах [21].

В.В. Серов і співавт. (1997) стверджують, що неспецифічний реактивний гепатит, який з високою частотою виявляється при загостренні виразкової хвороби, може призводити до формування цирозу печінки, а при пілородуоденальних виразках – і до цирозу-раку [51, 180]. Із врахуванням можливої промоторної ролі гастрину в розвитку раку травної системи зв'язуючою ланкою цих двох видів патології можна вважати гіпергастринемію [180]. Із морфологічних методів у диференційній діагностиці хронічних гепатитів, при захворюваннях органів травлення та вторинних уражень печінки, використовують лапароскопію і біопсію тканини печінки [128, 171, 248, 255, 339].

Порушення кровообігу в печінці при ХРГ на фоні хронічного холециститу пов'язують з явищами від'ємної зворотної дії патології жовчних шляхів на структурний і функціональний стан печінки. Даному процесу сприяє анатомічна близькість, спільність іннервації, крово- та лімфообігу, а також токсичний вплив на гепатоцити запального процесу в жовчних шляхах [138].

Велике значення в літературі відводиться проблемі хронізації захворювань печінки, яка зумовлена розладами процесів перекисного окислення ліпідів через посередництво вільних радикалів [229, 329], реологічних властивостей крові та порушенням внутрішньопечінкового кровообігу [126, 129, 131, 188].

Основним органом, в якому відбувається синтез та обмін ліпідів, є печінка. Адже саме ліпіди відіграють головну роль у пластичних і регуляторних процесах, здійсненні функції клітинних мембран, передачі нервових імпульсів у синаптичних структурах, реалізації генетичної інформації, функції ферментів, а також використовуються як енергетичний матеріал. Ю.П. Нікітін і співавт. (1985) вважають, що будь-який патологічний процес, що призводить до порушення функції печінки, в тій чи іншій мірі відображається на обміні ліпідів і структурній організації мембран гепатоцитів [136].

Базуючись на результатах своїх досліджень, ряд авторів [107, 331] вважають, що одним із універсальних механізмів порушення структури і функції клітин печінки, є інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів. Мембранні ліпіди відіграють роль регуляторів основних проявів життєдіяльності клітини [29].

Протягом останніх років велику увагу приділяють вивченню вільнорадикального окислення ненасичених жирних кислот ліпідів біологічних мембран, так званому перекисному окисленню ліпідів (ПОЛ) або ліпопероксидації [156]. В гепатології ця проблема сприяла розширенню уявлення про суть уражень печінки, викликаних численними зовнішніми факторами, і зумовила необхідність пошуку нових підходів до захисту клітинних і субклітинних мембран від пошкоджувальної дії на них продуктів ліпопероксидації.

Дослідники вважають, що вільні радикали і продукти ПОЛ викликають пошкодження мембран клітин, змінюючи їх проникність і структуру, фізичні та хімічні властивості [194, 317]. Перекисний розпад ліпідів у клітинах призводить також до пошкодження тканини на молекулярному і клітинному рівні з одного боку, а з іншого – є способом репарації фосфоліпідних компонентів біологічних мембран, тобто бере участь в оновленні мембранних фосфоліпідів [29, 108]. Вільний радикал є атомом або молекулою, що володіє вільним зарядом на зовнішній орбіті. Це хімічно активна речовина, яка намагається вилучити зі свого оточення протилежно заряджену частинку і цим самим створити більш стабільну сполуку. Молекула, за рахунок якої відбувається цей процес, стає вільним радикалом і започатковує ланцюгову реакцію [173].

У вільнорадикальному окисленні основними радикальними формами кисню є супероксидний аніон-радикал ( $O_2^-$ ), пероксид водню ( $H_2O_2$ ), гідроксильний радикал (ОН), які виділяються при активації фагоцитарних клітин [258, 264]. Усі вони є продуктами клітинного метаболізму і, водночас, сильними медіаторами як гострого, так і хронічного запалення [279]. При ініціації вільнорадикального окислення в клітинах і позаклітинному середовищі накопичуються первинні (гідроперекиси) і кінцеві (малоновий діальдегід) продукти цих перекисів. За влучним висловом D.R. Blake and J. Lunec (1985) гідроксильні радикали за їх найбільшу токсичність назвали “світowymi злодіями” [238]. Вони мають токсичну дію за рахунок незворотної ініціації ферментів, пошкодження мембран, зумовлюючи виникнення запальних та дистрофічних змін, порушення мітозу з подальшим некрозом та лізісом

клітин [84, 122, 317]. Дослідження окремих авторів показали, що найбільш токсичними є гідроксильні радикали, які викликають деполімеризацію гіалуронової кислоти, а також окислюють білки, нуклеїнові кислоти та сульфгідрильні групи [285, 297].

Згідно з експериментальними даними С.Г. Вайнштейна, С.А. Звершхановського (1987), у тварин, на фоні іммобілізаційного стресу за Бродьє, спостерігається підвищення вмісту малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат, збільшення перекиснеутворення [68], а також накопичення кінцевих продуктів перекисного окислення – основ Шиффа, що ще раз доводить важливу роль вільних радикалів у патогенезі найрізноманітніших недуг [152].

Перекисне окислення ліпідів має велике патогенетичне значення при різних фізіологічних і патологічних процесах, які відбуваються в організмі [1, 122, 123]. Зокрема, основним субстратом ПОЛ при хронічному гепатиті є ненасичені жирні кислоти. Базуючись на результатах своїх досліджень, А.С. Логінов і співавт. (1985), вважають, що ненасичені жирні кислоти можуть зазнавати вільнорадикального окислення, знаходячись у складі мембранних фосфоліпідів, а також після гідролізу фосфоліпідів фосфоліпазами (типу  $A_2$ ). Окислення ненасичених жирних кислот у складі фосфоліпідів призводить до утворення ряду продуктів ПОЛ, які мають важливе значення в процесах реконструкції біологічних мембран. В іншому випадку утворюються групи фізіологічно активних сполук – простагландини, тромбосани, простаглініни і лейкотрієни [148, 261].

Продукти ПОЛ змінюють процеси поділу і росту клітин, викликають набухання, склеювання і навіть розпад мітохондрій, інактивують тіолові ферменти, які беруть участь у диханні і гліколізі, окислюючи SH-групи білків, токоферолі, фосфоліпіди. Через свою високу активність продукти ліпопероксидації порушують обмін речовин. Посилюючи розпад білків, вони сприяють звільненню тканинних токсинів (гістаміну, холіну), викликають жирову дистрофію паренхіматозних органів, особливо печінки, яка найбільш чутлива до дії токсичних продуктів ПОЛ [29, 184].

Інтенсифікація процесів ПОЛ при гепатитах призводить до підтримання мезенхімального запалення, некрозу гепатоцитів, їх

лізису, розладів печінкової гемодинаміки, ступінь яких визначається тривалістю захворювання та активністю патологічного процесу в печінці [132]. Має місце також пригнічення процесів тканинного дихання, чим і зумовлене прогресування запальних і дистрофічних змін у печінковій тканині [156].

Пошкоджувальна дія вільних радикалів і перекисних сполук на клітини органів і тканин регулюється складною багатокомпонентною антиоксидатною системою (АОС). Досліджуючи можливі шляхи відповіді АОС на ініціацію процесів перекисного окислення ліпідів доведено, що АОС включає три етапи захисту: перший – це система, яка локалізована в клітинах ендотелію судин і безпосередньо руйнує окислювачі (каталазу, глутатіон, пероксидазу і супероксиддисмутазу);

другий – це система ліквідації продуктів перекисного окислення біомолекул, особливо ліпідів, основою якої є токоферол та його аналоги;

третій – система репарації пошкоджених окислювачами біополімерів, ДНК і білків, яка включає складний комплекс ферментів [249]. Наявність у всіх тканинних ліпідів антиоксидантної активності свідчить, що антиокислювальна дія є універсальною біологічною властивістю живих тканин [145].

Антиоксидантна система утворена комплексом гідрофільних і гідрофобних біологічних речовин, ферментів і антиперекисних ензимів [10]. Антиоксиданти, які функціонують у живому організмі, називаються біоантиоксидантами. Їх поділяють на жиророзчинні (вітаміни А, Е і К, стероїдні гормони, фосфоліпіди), водорозчинні (глутатіон, адреналін, серотонін, аскорбінова кислота), а також білки, активність яких визначається сульфгідрильними групами [190, 297].

Саме жиророзчинні (ліпідні) антиоксиданти здійснюють захист структурних компонентів біологічних мембран, які утворені фосфоліпідами і занурені в ліпідний шар білків. Водорозчинні біоантиоксиданти проявляють свою захисну роль у цитоплазмі клітин і в плазмі крові [72]. Їх антирадикальна активність визначається наявністю рухомого атома водню, зв'язок якого з



вуглеводом є значно послабленим. Радикал біоантиоксиданта продовжити ланцюгову вільнорадикальну реакцію не може, що пояснюється слабкою реакційною активністю [184].

Біоантиоксиданти переривають ланцюжок ПОЛ, попереджують деструкцію біомембран, стабілізують їх від пошкодження фосфоліпазами, попереджують від розрушення мембранні ферментні комплекси. Відповідно до гіпотези Є.Б. Бурлакової (1982), механізми регуляції процесів ПОЛ здійснюються за принципом зворотного зв'язку [20]. Поряд з цим функціонують спеціалізовані ферментні системи, які дезактивують певні продукти вільнорадикального окислення. Провідну роль у цьому процесі відіграють високомолекулярні біоантиоксиданти, такі як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, каталаза [216, 265]. Однак ці системи діють у нормальних умовах функціонування і мають обмежену резервну потужність. Загальна сума біоантиоксидантів створює в тканинах “буферну АОС”, яка володіє певною ємністю, а співвідношення проантиоксидантних і антиоксидантних систем визначає так званій “антиоксидантний статус організму” [165].

Розрізняють два механізми функціонування антиоксидантної системи: антирадикальний і антиперекисний. Антирадикальний забезпечує пригнічення процесів утворення вільних радикалів і їх ліквідацію, що здійснюється за допомогою атомів водню, тоді як антиперекисний механізм забезпечує пригнічення вільних радикалів і продуктів вільнорадикальних процесів [184].

Печінка відіграє важливу роль у метаболізмі таких мікроелементів, як мідь та залізо. Обидва мікроелементи містяться в сироватці крові у вигляді металопротейдів: мідь – у вигляді окислювального ферменту – церулоплазміну (ЦП), а залізо входить до складу транспортного глікопротеїну трансферину (ТФ) [78].

У функціонуванні антиоксидантної системи важливу роль відіграє церулоплазмін – мідьвмісна оксидаза крові людини, яка бере участь у транспорті й утилізації міді, нейроендокринній регуляції, кровотворенні, регулюванні рівня біогенних амінів [167, 177]. Він є головним плазменним антиоксидантом, бере участь у виведенні продуктів розпаду із вогнища запалення [227, 244]. В останні

роки виявлена антиоксидантна дія церулоплазміну, яка пов'язана із здатністю окислювати прооксидантне залізо в тривалентне, що зумовлює зниження рівня активних метаболітів кисню або дисмутацію його активних форм. Саме з нею пов'язують пригнічувальну дію зазначеного білка на процеси ПОЛ в хіломікронах та ліпопротеїнах [345]. Неспецифічна антиоксидантна активність ЦП зумовлена утворенням комплексних сполук із міддю, а також запобіганням їх участі в реакціях Хабера-Вейса [332].

Транферин також володіє антиоксидантною активністю. Його дія носить неспецифічний характер, що зумовлене зв'язуванням іонів заліза [244, 257, 262, 280]. Між функціями трансферину і церулоплазміну існує певний зв'язок. Церулоплазмін окислює двовалентне залізо до тривалентного. Утворене тривалентне залізо вмонтовується в молекулу апотрансферину. Фероксидазна активність церулоплазміну забезпечує насиченість трансферину залізом, який транспортує останній у кістковий мозок, де проходить синтез гему [177].

Не дивлячись на численні дослідження рівня металопротеїдів при захворюваннях печінки, дані про ступінь порушення активності церулоплазміну і трансферину при хронічних гепатитах не однозначні [50, 240, 319, 344].

Отримані в останні роки відомості про узгоджену дію антиоксидантів плазми крові ЦП і ТФ дозволили виділити нову АОС – церулоплазмін-трансферин. При фізіологічних концентраціях ЦП і ТФ інгібують ПОЛ приблизно 50%. Отже, на думку дослідників, співвідношення ЦП/ТФ відбиває сумарну антиокислювальну активність цих білків [5].

Із вищезазначеного можна зробити висновок, що в патогенезі хронічного гепатиту відіграє надмірну роль активація процесів перекисного окислення ліпідів на фоні антиоксидантної недостатності. Це створює найбільш сприятливі умови для розвитку патологічних реакцій, оскільки захисні системи організму виснажені і не можуть перешкодити руйнівній дії радикалів, перекисів, вторинних токсичних продуктів.

Протягом останнього часу для оцінки активності хронічного гепатиту ряд авторів використовують визначення титру Р-білків.

Р-білки – це позаклітинні ділянки рецепторів мембран гепатоцитів, які циркулюють у крові. Підвищення їх рівня вище норми (норма 1: 6000-8000) вказує на некроз гепатоцитів і є маркером активності некрозапального процесу в печінці [58]. І.В. Маянська і співавт. (1994) висунули припущення, що Р-білки виконують роль автоантигенів і беруть участь у розвитку автоімунного процесу, відіграючи роль у патогенезі хронічного гепатиту. Не виключено, що Р-білки мають регулюючий вплив і на процеси колагеноутворення в печінці [54]. На думку Т.Lissos et al. (1992), печінкові ліпоцити самі несуть відповідальність за гіперсекрецію колагену та формування вузлів-регенератів, що зумовлює хронізацію процесу [294].

За останні роки зібраний великий фактичний матеріал відносно провідної ролі гемодинамічних порушень у печінці щодо розвитку процесів хронізації при гепатиті [34, 64, 192, 200, 245]. За даними Є.І. Зайцевої і співавт. (1988), гемодинамічні порушення в печінці виявляються значно раніше, ніж формуються в ній морфологічні зміни [66]. Так, дослідженнями В.Є. Нейко (1980) встановлено, що при експериментальному гепатиті відбувається порушення проникності капілярів печінки і її нормалізація після застосування етимізолу [131]. Зниження ефективності печінкового кровотоку пропорційне ступеню зміни печінкової тканини, що визначається тривалістю захворювання і активністю патологічного процесу [129, 188]. Базуючись на результатах власних спостережень, С.Д. Подимова і співавт. (1990), вважають, що складні розлади гемостазу, які наявні при хронічному гепатиті, характеризуються тенденцією до гіперкоагуляції крові в судинному руслі печінки [126].

Результати досліджень А.М.Петруни (1995) також підтверджують дані про важливе значення у формуванні хронічного гепатиту розладів у системі мікроциркуляції. Автор вказує, що у хворих на хронічний гепатит у період загострення наявні виражені ураження всіх відділів мікроциркуляторного русла. Ступінь вираженості і тривалість збереження мікроциркуляторних розладів залежать від виду і важкості перебігу хронічного гепатиту [153].

В.М. Фролов і співавт. (1996) вказують, що значення розладів мікрогемодинаміки при хронічних гепатитах, а також їх зв'язок із процесами ліпопероксидації та імунологічною реактивністю хворих на сьогоднішній день залишається ще недостатньо вивченим. Також не розроблена при цьому і ефективна патогенетична терапія [210].

На думку В.П. Дядик (1986), набухання і набряк гепатоцитів у результаті підвищеної проникності мембран, рух рідини за градієнтом концентрації та їх цитоліз призводять до порушення кровообігу в печінці і розвитку циркуляторної гіпоксії, яка сприяє посиленню процесів ПОЛ мембран гепатоцитів. Ішемія печінки призводить також до зниження антиоксидантного захисту крові [60, 114].

Розвиток хронічного гепатиту зумовлений не тільки змінами печінкової паренхіми і кровоносних судин, але і динамічною недостатністю лімфатичної системи печінки [314]. Збільшення проникності мембран синусоїдів при підвищенні капілярного тиску у хворих на гепатит призводить до значного збільшення лімфоутворення [282]. Якщо на перших етапах розвитку патологічного процесу підвищення лімфоутворення компенсується за рахунок розширення і збільшення кількості лімфатичних судин, то в подальшому рівновага між утворенням лімфи і відведенням її по лімфатичних судинах порушується і розвивається резорбтивна недостатність лімфообігу [71]. Простори Діссе, периацінозні простори і лімфатичні судини розширюються, в них накопичуються білкові продукти і кислі глікозаміноглікони, які беруть участь в утворенні колагенових волокон. Фібробласти секретують проколаген, який у позаклітинному просторі перетворюється в колаген і агрегує в фібрилярну форму [90, 231].

Висока фібропластична активність – особливість будь-якого запального процесу в печінці [206, 230, 303]. Наслідком фіброгенетичних процесів у печінці є порушення кровопостачання гепатоцитів, яке пов'язане з фіброзом її паренхіми і порушенням печінкової мікроциркуляції, а також із фіброзною облітерацією венонних судин. Окрім того, в генезі даних порушень відіграють певну роль утворення, які з'єднують центральні вени з портальними

полями, внаслідок чого більша частина крові, що надходить у печінку, потрапляючи в систему печінкових вен, мінає тканину печінки і прямує в загальний кровотік [35, 104, 217].

Печінка бере активну участь у гемостазі, оскільки в ній синтезуються більшість факторів згортання крові. Природньо, що ураження печінки супроводжується розладами гемостазу у вигляді тромбоутворення або геморагій. Однак, до цього часу ще немає єдиної думки про патогенез цих станів. Зокрема, дослідження багатьох учених свідчать, що при хронічних гепатитах розвивається внутрішньосудинне мікрозгортання крові, яке виникає в результаті дисбалансу між згортальною і протизгортальною системами крові, їх активаторами й інгібіторами тромбосан-простациклінового балансу, калікреїн-кінінової системи і системи комплементу [32, 33]. Внутрішньосудинне мікрозгортання крові – особливий тип порушення згортання крові, коли при надлишку тромбіну в кровообігу трансформація фібриногену у фібрин переривається на стадії розчинного фібрину-мономера й утворення згустків відбувається на рівні капіляра. Суть даного синдрому полягає в прижиттєвому утворенні найдрібніших тромбоцитарних і фібринових згустків у системі гемомікроциркуляції [18, 69]. Діагностика базується на клінічних даних, лабораторних та інструментальних показниках гемостазу і може бути підтверджена морфологічною картиною уражених органів при виявленні фібринових нашарувань і мікротромбів в артеріолах, капілярах і венулах. Проведені Ю.Г. Мітеревим і співавт. (1985) дослідження адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів в печінково-ворітній крові свідчать, що в ній переважають функціонально активні тромбоцити, у зв'язку з чим створюються передумови для звільнення катехоламінів і серотоніну, які мають пресорний вплив на сфінктери в синусоїдах печінки. Наслідком цього є динамічні розлади кровообігу в печінці аж до розвитку судинних кризів. Звільнення аденозиндифосфорної кислоти сприяє посиленню агрегації тромбоцитів, що погіршує мікроциркуляцію в печінці [130].

Встановлено, що пероксидація ліпідів порушує баланс вмісту простогландинів та стимулює агрегацію тромбоцитів (АТ) [251],

впливаючи на функціональні властивості їх мембран [250, 316, 328]. Активація процесів ПОЛ у тромбоцитах сприяє розвитку локального тромбозу в судинах печінки [31, 126]. Відомо, що започатковує тромбоутворення активація тромбоцитів [299]. Тромбоцити, поряд з безпосередньою участю в тромбоутворенні, є своєрідним нагромадженням цілого ряду факторів гемостазу та біологічно активних речовин, таких як катехоламіни, серотонін, аденозиндифосфорна кислота, фактор активації тромбоцитів, тромбоксан  $A_2$ , тромбоцитарний фактор росту та ін. [24, 62, 309]. Біологічно активні речовини виділяються з тромбоцитів при їх агрегації та “реакції звільнення”. Регуляція їх концентрації може здійснюватися цими клітинами шляхом зворотного захоплення, адсорбції та депонування [92, 189]. Ефекти біологічно активних речовин на клітинному рівні пов’язані з модуляцією вмісту циклічних нуклеотидів – універсальних внутрішньоклітинних регуляторів: циклічних аденозин-3',5'-монофосфату (цАМФ) і гуанозин-3',5'-монофосфату (цГМФ) та кальцію. Циклічні нуклеотиди і кальцій є основними регуляторами функціональної активності тромбоцитів, а кальцій, крім цього, контролює процеси агрегації та дезагрегації тромбоцитів [204].

За фізіологічних умов тромбоцити, які циркулюють у крові є дисками, позбавленими ядер. Дископодібна форма тромбоцитів забезпечується цитоскелетом – мікротубулярним кільцем, що стабілізує мембрану. Під мембраною розташована система трубочок, в якій концентруються іони  $Ca^{2+}$ . Індуктори агрегації викликають контракцію тромбоцитів, їх мембрана стає менш напруженою, здатною до деформації. Запаси  $Ca^{2+}$  надходять із системи щільних каналців до цитоплазми, активуються АТФ-аза, тромбастенін, які забезпечують індукцію контрактильної хвилі. При взаємодії кількох тромбоцитів формується тромбоцитарний агрегат [37, 85, 195].

Агрегація тромбоцитів – це кінцевий етап ланцюга біохімічних процесів, які включають рецепцію індуктора агрегації на зовнішній мембрані клітини, передачу сигналу в системі вторинних посередників, активацію рецепторів фібриногену й утворення міжклітинних фібриногенових зв'язків [226]. Все це призводить до

формування тромбоцитарного тромбу, фіксації його на ендотеліальних клітинах за допомогою фактора Віллебранда, фібрिनогену та інших глобулярних білків плазми з одночасним включенням у ланцюг процесів гемостазу тромбоцитарного фактора III, який активує плазменні фактори згортання крові [309].

Для релаксації тромбоцитів необхідна реінтеграція іонів  $Ca^{2+}$  з цитоплазми тромбоцитів до системи щільних каналців.  $Ca^{2+}$  зв'язується з фосфатними групами специфічного білка. Процес фосфорилування стимулюється протеїнкіназою, яка, в свою чергу, залежить від цАМФ. Збільшення запасів цАМФ в тромбоцитах призводить до їх релаксації. Накопичення цАМФ у тромбоцитах залежить від аденілатциклази та фосфодіестерази. Збільшення запасів внутрішньоклітинного цАМФ пов'язане або з пригніченням фосфодіестерази, або із стимуляцією аденілатциклази. Фізіологічним стимулятором аденілатциклази є простациклін [85], що синтезується як неушкодженим ендотелієм судинної стінки, так і тромбоцитами [119, 267]. Простациклін – основний продукт розпаду арахідонової кислоти – найбільш сильний ендогенний інгібітор агрегації тромбоцитів та розчинник вже існуючих агрегатів. Окрім того, простациклін володіє і цитопротекторними властивостями [338].

За сучасними поглядами ендотелій розглядається як ендокринний орган, який має значення в регуляції проникності судинної стінки, скорочення гладких м'язів судин [144], гемостазу та клітинної проліферації [324]. За повідомленням Warner T.D. et al. (1989), ендотеліальні клітини синтезують простациклін, тканинний активатор плазміногену, гепарин та фактор релаксації ендотелію, який за хімічною структурою є окисом азоту (NO) [342].

У даний час з'являються численні повідомлення про роль NO в медіації функцій окремих систем [166, 308]. В публікаціях останніх років NO розглядається як первинний представник нового класу сигнальних молекул, що здійснюють міжклітинну комунікацію та регуляцію багатьох функцій у різних тканинах і системах організму. В журналі "Science" ця молекула названа молекулою року (Koshland D.E.Jr., 1992). Великий інтерес викликає визначення ролі NO в механізмах гіпо- і гіпертензії, атеросклерозу,

тромбозу. Також багато досліджень присвячено питанням регуляції судинного тонусу та кровообігу, зокрема в ШКТ. Важлива роль цієї системи заключається в тому, що саме через NO, як вторинного посередника, забезпечуються вазодилататорні ефекти блукаючого нерва та багатьох вазоактивних речовин [308]. Відомо, що NO забезпечує адекватне нутритивне кровопостачання тканин, оскільки розслабляє артеріоли, протидіє симпатичним адренергічним вазоконстрикторним впливам, а також потенціює вазодилататорний ефект інших вазоактивних речовин [166].

Ендотеліальний окис азоту активує гуанілатциклазу гладких м'язових клітин судин, що призводить до збільшення цГМФ і зменшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію. Окрім вазодилататорного ефекту, фактор релаксації ендотелію гальмує агрегацію тромбоцитів [242]. Окис азоту синтезується також і тромбоцитами, його вміст пропорційний його кількості та активності. Співвідношення між окисом азоту, що синтезується ендотеліоцитами і тромбоцитами, відіграє провідну роль у підтримці судинного тонусу і кровотоку [346].

Упродовж останніх років отримані нові дані про важливу роль APO-1 / Fas-рецепторів у розвитку хронічного гепатиту. Експериментальні дані свідчать, що стимуляція цих рецепторів у мишей призводить до смерті тварин, в основі якої лежить апоптична загибель клітин печінки. Даний напрям досліджень є надзвичайно важливим і для клініки, оскільки блокатори APO-1 / Fas-рецепторів призупиняють загибель клітин при дії на печінку різноманітних цитотоксичних субстанцій [74].

Печінка людини дуже чутлива до агоністів вказаних рецепторів. Ще 5 років тому аксіомою було те, що механізм загибелі гепатоцитів при вірусній інфекції заключається в розвитку некрозу. Основні стадії некробіотичних змін мають певну послідовність (рис.1.1).

У клітині виникає ряд змін: з'являється цитоплазматична складчатість, набухають органели, пікнотизується хроматин, клітинні органели концентруються навколо ядра і, як наслідок, відбувається лізис цитоплазматичної оболонки і загибель клітинних органел. Як правило, навколо клітин виникає запалення, яке потім трансформується у фіброзні зміни.



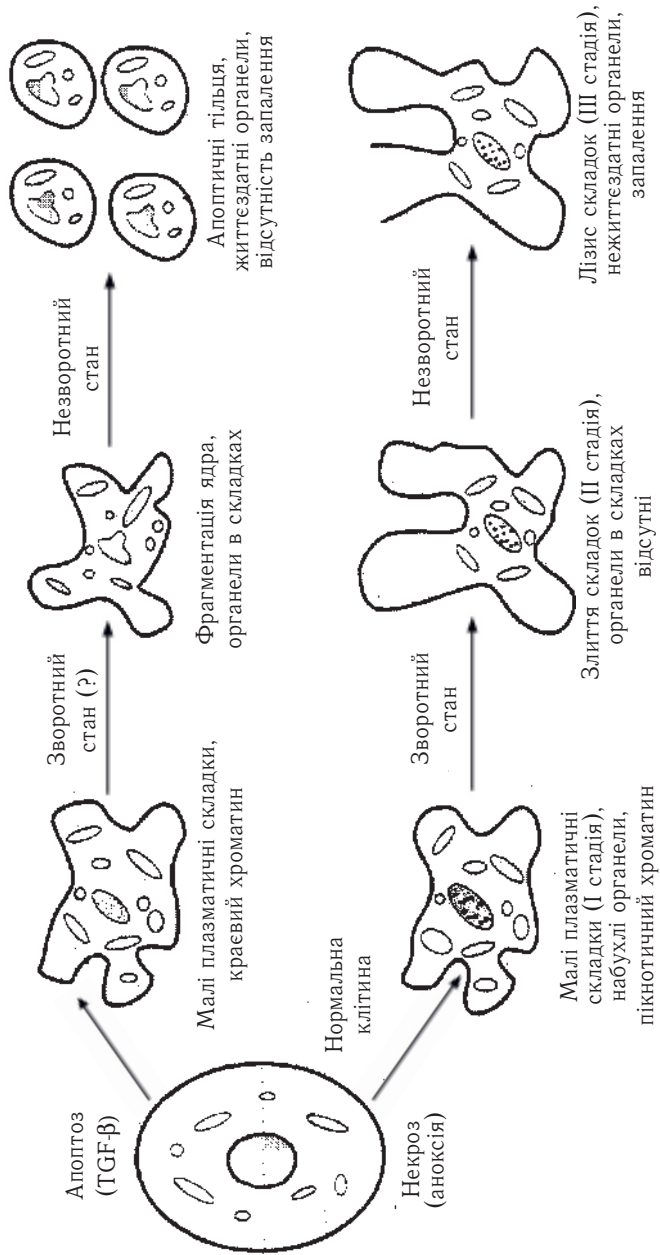


Рис.1.1. Морфологічні ультраструктурні зміни механізмів некрозу і апоптозу в процесі загибелі клітини (Rosser B., Gores G.,1995).

У даний час активно вивчається інший механізм загибелі клітини – апоптоз (самозапрограмована смерть клітини). У випадку патології апоптоз може індукуватися інтерлейкінами, лімфокінами тощо. Найкраще вивченим є трансформуючий фактор росту (TGF). Під дією TGF (див.рис.1.1) з'являються цитоплазматичні вирости, хроматин розподіляється по периферії ядра, яке фрагментується, органели розподіляються по цитоплазматичних складках. Потім клітина фрагментується з утворенням апоптичних тілець, які протягом тривалого часу можуть зберігати життєздатність. Навколо таких фрагментованих частинок клітини, як правило, не виникає ознак запалення. Прикладом апоптичних тілець є тільця Каунсілмена [191].

До недавнього часу більшість експериментальних та клінічних досліджень, в яких вивчалися реакції вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та їх ролі в розвитку патологічних процесів в організмі людини та тварин, стосувались мембранних структур різних клітин. При цьому, як наголошує Ю.І. Губський (1997), не брали до уваги можливість утворення вільних радикалів та, відповідно, їх взаємодія із структурними елементами ядерного хроматину, який за своєю будовою є складним супрамолекулярним нуклеїново-білково-ліпідним комплексом [44]. Однією з найважливіших особливостей структурної організації ядерного геному є його “оформлення” у вигляді хроматину. До складу останнього входить носій генетичної інформації – ДНК, кількість якого у хроматині не перевищує 30%, а також велика кількість білків (гістонових та негістонових), ліпідів, вуглеводів, мікроелементів [15, 218]. Регуляція генів клітин організму знаходиться під впливом нейроендокринного контролю [14], а названі компоненти є відповідальними за передачу та реалізацію нейроендокринного сигналу. Зміна структурних властивостей біомембран (плазматичної, мітосомальної, ядерної тощо) здійснюється під дією нейроендокринних чинників через систему вторинних посередників, які у кінцевому рахунку моделюють реакції зчитування генетичної інформації у ядерному хроматині [178]. Наслідком цього є модифікація білкового синтезу, яка реалізується у збільшенні або зменшенні кількості вже існуючих та появою нових білків. Як результат перебігу даних реакцій відбуваються адаптивні зміни клітинних функцій [14].

Публікації останніх років свідчать про підвищену увагу до ліпідів хроматину у зв'язку з їхньою участю в реакціях вільнорадикального окислення, насамперед, у реакціях перекисного окислення ліпідів [3, 96]. Реакції ПОЛ, в основному, відбуваються в біомембранах, з участю певних ферментативних систем. Крім того, існують також реакції неферментативного ПОЛ, які ініціюються аскорбатом та іонами  $Fe^{2+}$  [29, 266, 284, 289]. Реакції ПОЛ спричиняють появу продуктів, багатьом з яких притаманна пошкоджувальна дія на біомембрани та ядерний генетичний апарат клітини [283]. Загальновідомо, що до проміжних продуктів ПОЛ належать дієнові кон'югати, а до кінцевих – малоновий діальдегід і його похідні. Визначення вмісту цих продуктів у тканинах і субклітинних фракціях широко використовується для вивчення процесів ПОЛ та оцінки їх інтенсивності при ряді патологічних станів [46, 94, 183].

Модифікація ПОЛ призводить до порушення структури біомембран, що зумовлює зміни в процесах транспорту іонів  $Ca^{2+}$  [46, 288]. Також доведено, що  $Ca^{2+}$  може безпосередньо брати участь у регуляції реакцій ПОЛ [243]. На думку Ю.І. Губського та Е.Л. Левицького (1990), зміни процесами ПОЛ обміну внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  може призвести до розбалансування функціональної активності геному та, як наслідок, до пошкодження ядерного хроматину [96].

Процеси ПОЛ, які відбуваються в основному в біомембранах, можуть зв'язуватися з біологічно активними компонентами хроматину, внаслідок чого може змінюватися швидкість перебігу процесів зчитування та реалізації генетичної інформації [96, 147]. В ядерному хроматині існує система аналогічних реакцій перекислення ліпідів. Проте ліпідний компонент хроматину має специфічний склад, порівняно з мембранними ліпідами, окрім того, ліпіди хроматину швидко реагують на дію хроматинпошкоджувальних факторів [140]. Безпосередня участь реакцій ПОЛ у пошкодженні структурних компонентів хроматину доведена зв'язуванням проміжних та кінцевих продуктів цих реакцій із компонентами хроматину. При цьому встановлено, що подібне зв'язування призводить до ураження хроматину [263]. Окрім ядерного геному,

вільнорадикальне пошкодження внаслідок модифікації реакцій ПОЛ може бути завдане ДНК мітохондрій [277]. Подібні структурові зміни призводять до порушень найважливіших функцій хроматину – реплікації та транскрипції, оскільки структурово та функціонально неповноцінний хроматин не здатний до належного здійснення своєї ролі в клітині [53, 147].

Ядерний геном (хроматин) має складну молекулярну структуру, основними компонентами якої є ДНК, білки, РНК та ліпіди. Основна маса хроматину знаходиться в репресованому (конденсованому) стані, що утруднює процеси реплікації та транскрипції. Однак вздовж геному знаходяться ділянки з релаксованою (відкритою) структурою, що полегшує перебіг цих процесів. Структурні відмінності між репресованим та транскрипційно активним хроматином зумовлені в основному особливостями природи і комплектування білків та ліпідів, що входять до його складу [15]. Нерівноцінність структурової організації репресованого та транскрипційно активного хроматину визначає неоднакову чутливість цих фракцій ядерного хроматину до дії пошкоджувальних агентів. Менш щільне комплектування транскрипційно активного хроматину робить його ДНК доступнішим, в результаті чого ступінь його ушкодження вищий, ніж репресованого хроматину [47].

Грунтуючись на власній концепції про визначальну роль модифікації ПОЛ у хроматині в механізмах його ушкодження, Ю.І.Губський та ін. зробили спробу визначити принципи фармакологічної корекції вільнорадикальних уражень ядерного геному [15, 46, 47, 95]. На їх думку, захисну щодо ядерного хроматину (генопротекторну) дію повинні проявляти антиоксиданти – препарати, які знижують концентрацію вільних радикалів у клітині. Якнайповніше ці механізми вивчені на прикладі  $\alpha$ -токоферолу, який одночасно є як ендогенним (входячи до складу біомембран та хроматину), так і екзогенним антиоксидантом (як лікарський препарат токоферол-ацетат – вітамін Е). Такий ефект визначається, перш за все, антиоксидантним впливом  $\alpha$ -токоферолу, що відбивається у нормалізації спонтанного та індукованого ПОЛ у фракціях репресованого та транскрипційно активного хроматину [30]. Випробовано відомі фармакологічні препарати – верапаміл (блокатор

кальцієвих каналів) та атропін (М-холінолітик) [127]. Встановлено, що атропіну притаманна виражена генопротекторна дія з частковою корекцією структурно-функціональних характеристик хроматину, а верапаміл, навпаки, виявляв прооксидантний вплив на процеси ПОЛ [170]. Окрім згаданих препаратів, вивчено антиоксидантні властивості фітокомпозицій з троянди дамаської та реп'яха звичайного. При цьому встановлено, що у фракції транскрипційно активного хроматину настій троянди виявляє антиоксидантну активність в аскорбатзалежній системі ПОЛ [4, 25].

Таким чином, у сучасній фармакології наростає необхідність створення лікарських засобів, які б позитивно впливали на ланки порушеного в результаті патології клітинного метаболізму. Відомо, що будь-яке захворювання призводить до патологічних змін на клітинному рівні. В першу чергу це виявляється в порушенні окремих етапів регуляції обміну речовин, а також супроводжується розладами процесів реалізації спадкової інформації геному, що спричиняє зміни його функціонального стану [44].

## **1.2. Сучасні підходи до терапії хронічного гепатиту**

Стратегія лікування хронічних гепатитів відноситься до складних і до кінця не вирішених питань сучасної гепатології [101, 176, 225, 241, 254, 276]. Б.І. Шулушко (1995) наголошує, що при вирішенні питання терапії ХГ необхідно враховувати специфіку патологічного процесу в печінці, а також універсальну роль печінки в загальному метаболізмі, участь у травленні та метаболізмі ліків [229].

Зважаючи на сучасні погляди про етіологію та патогенез ХГ лікування повинно бути комплексним, перманентним і довготривалим [179, 291, 296, 311]. Основними принципами лікування хронічних гепатитів вважають ліквідацію етіологічного чинника, корекцію імунної відповіді та стабілізацію клітинних мембран [91, 142, 160, 247]. В.П. Дядик (1986) вказує на необхідність призначення засобів, які б могли покращувати порушений кровообіг у печінці [60]. Інші автори вказують на потребу в призначенні препаратів для стимуляції регенеративних процесів у печінці

та корекцію метаболічних розладів [65, 196, 295, 300]. Окрім того, поведінка, режим та дієта хворих обов'язково повинні створювати сприятливі умови для функціонування гепатоцитів та печінки в цілому [112].

Режим є важливим фактором, який дозволяє підтримувати компенсацію функцій печінки. Насамперед, необхідно створити для хворих на ХГ фізичний та психічний спокій [163]. Важливо виключити будь-яке надмірне фізичне навантаження, яке різко підвищує метаболізм у печінці [229]. При загостренні процесу ліжковий режим створює найбільш сприятливі умови для функції печінки, яке досягається за рахунок збільшення печінкового кровотоку в горизонтальному положенні [163].

Для хворих на ХГ показана дієта №5 за М.І. Певзнером, яка передбачає легкозасвоюване та енергетично повноцінне харчування. Основна мета дієти – це збереження та покращення функції печінки, а також зменшення можливості жирової інфільтрації, корекція обмінних розладів та стимуляція регенеративних процесів у печінці. Раціональним вважається введення 50% тваринних і 50% рослинних білків. При такому співвідношенні створюються оптимальні умови для синтезу необхідних амінокислот. Слід обмежити вживання вуглеводів до 4-6 г/кг маси тіла, солі – 4-5 г/добу, жири вводяться в кількості до 1,5 г/кг маси тіла. Бажані молочні, рослинні, ненасичені жири, оскільки вони мають ліпотропну дію [229]. Загальна енергетичність їжі повинна складати – 2000-2800 ккал [224]. Безумовно, центральне місце в лікуванні ХГ займає медикаментозна терапія, однак до цього часу ефективно етіотропне лікування ще достатньо не розроблене, а імуномодуюча терапія, незважаючи на патогенетичну обґрунтованість, малоефективна [102]. Медикаментозні засоби умовно можна поділити на три великі групи: перша – противірусні засоби, друга – препарати протизапальної та імунокорегуючої дії, третя – ліки, які поліпшують обмін у гепатоцитах.

До групи препаратів з антивірусною активністю належать хіміотерапевтичні засоби, інтерферони, а також імунні препарати (гіперімумний  $\gamma$ -глобулін і вакцини). Однак, їх застосування не дало очікуваного ефекту. Спроби вплинути на імунну відповідь

і змінити сприятливі для вірусу умови, що призводять до тривалої персистенції, виявилися практично марними [41].

На даний час інтерферон залишається основним засобом етіотропної терапії вірусних гепатитів. Широко використовується як нативний (лейкоцитарний), який одержують із культури лейкоцитів людини, так і генноінженерний  $\alpha$ -інтерферон, які проявляють свою клітинну активність шляхом зв'язування із специфічними рецепторами на поверхні клітини. Результати досліджень показують, що діючи на клітинну мембрану, інтерферон запускає серію внутрішньоклітинних реакцій, а також активує деякі ферменти [157, 306, 325]. Оскільки препарат гальмує розмноження вірусу в клітині, його призначення показано тільки у фазу реплікації вірусу [272, 336].

Проте більшість дослідників заперечують терапевтичний ефект або стриманно оцінюють позитивні результати інтерферону. Довготривала терапія  $\alpha$ -інтерфероном викликає продукцію антитіл, а в деяких хворих – автоімунні захворювання [231, 298]. Даний препарат не завжди добре переноситься хворими, викликаючи ряд побічних реакцій [318]. Вивчаються нові противірусні препарати: флуороїдо-арабіно-фуранозил-урацил і 3'-тіоцидин. Однак оцінка їх тривалого застосування потребує подальшого вивчення [229].

Особливу увагу в лікуванні хворих на ХГ привертає проблема імунокорегуючої терапії. Серед імунодепресантних препаратів виділяють дві групи: 1-глюкокортикоїдні засоби; 2-негормональні імунодепресанти (цитостатики). Однією з цінних сторін імуносупресивної терапії є здатність пригнічувати імунне запалення, а негативною – індукція реплікації вірусу [162].

За даними літератури останніх років, найефективнішими серед імунодепресантів є глюкокортикоїди. Уперше, з метою терапії дифузних захворювань печінки, їх почали використовувати в 1956 р., коли А.С.Веарн помітив ефект від застосування кортизолу при цирозі печінки. Дія глюкокортикоїдів на організм різноманітна за своїм механізмом та терапевтичним ефектом. Основним у механізмі їх дії вважають анаболічну дію на паренхіму печінки і катаболічний вплив на її мезенхімальні структури. Анаболічна

дія виражається у підвищенні синтезу альбуміну. Важливою є антигіалуронідазоподібна дія, яка проявляється в зниженні проникності клітинних мембран і судин [159, 241]. Катаболічна функція реалізується шляхом повного гальмування ДНК-полімерази, а також розщепленням подвійної нитки ДНК веретена, в результаті чого пригнічуються процеси інфільтрації печінки [16]. Імунодепресивний ефект гормонотерапії зумовлений пригніченням як гуморального, так і клітинного імунітету [118]. Глюкокортикоїди мають ще неоглюкогенетичні властивості, вони гальмують синтез простагландинів із арахідонової кислоти та виявляють антигістаміновий ефект. Однак при лікуванні хронічного вірусного гепатиту глюкокортикоїдами виявлено негативні результати, зокрема посилення реплікації вірусу гепатиту В (Wu, 1982), несприятливий перебіг захворювання і відсутність покращання при морфологічному дослідженні пунктату печінки (Lam, 1981; Paradinas, 1981). Відомо, що глюкокортикоїди пригнічують функцію макрофагів, що затримує елімінацію вірусу з організму [79]. Саме цим значною мірою, зумовлене не однозначне ставлення до глюкокортикоїдів при лікуванні ХВГ(п). На думку одних учених, глюкокортикоїди є препаратами вибору при автоімунному гепатиті [162], інші твердять про неефективність лікування ХВГ(п) [237, 300]. Х.Х. Мансуров, Н.С. Асфандиярова (1987) вважають їх використання протипоказаним при ХВГ(п) [116]. Ефективним вважається поєднання глюкокортикоїдів з іншими імунодепресантами, зокрема з азатіоприном, який пригнічує через b-систему гуморальну імунну відповідь [6]. Проте, є відомості, що в групі хворих, які отримували азатіоприн, процент злоякісних новоутворів значно більший, ніж у групі, де хворі отримували преднізолон [326].

Використання імуностимуляторів повинно доповнюватися призначенням препаратів, які сприяють покращанню метаболізму в печінці та збільшують її кровонаповнення [229, 278].

Оскільки в організмі існує тісний взаємозв'язок між компонентами системи антиоксидантного захисту, доцільно використовувати засоби антиоксидантного ряду. За механізмом протиоксидантної дії виділяють три групи фармакологічних засобів: 1 – інгібітори окислення, які безпосередньо взаємодіють з вільними



радикалами; 2 – інгібітори, які взаємодіють з гідроперекисами, руйнуючи їх; 3 – речовини, які блокують каталізатори вільно-радикального окислення.

Розрізняють також антиоксиданти прямої і непрямой дії. Препарати прямої дії (токоферолі, аскорбінова кислота, поліфеноли) входять у структуру антиоксидантної системи організму. Антиоксиданти непрямой дії не беруть безпосередньої участі в ліквідації вільних радикалів та їх гідроперекисей, а натомість забезпечують біосинтез ведучих елементів антиоксидантної системи, таких як глутатіон, піридинові нуклеотиди, глутатіонпероксидази, тим самим підвищуючи антиокислювальний потенціал тканин [97, 184].

Ряд класичних гепатопротекторів володіють антиоксидантними властивостями. Зокрема, значного поширення набув у гепатології препарат есенціале, діючою речовиною якого є есенціальні фосфоліпіди, що містять холінофосфати та ненасичені жирні кислоти. Відомо, що фосфоліпіди вбудовуються у структуру мембран, перешкоджають надмірному ПОЛ [120, 215], здійснюють транспорт холестерину, а також регулюють ліпідний обмін [28, 110].  $\alpha$ -Токоферол (вітамін Е) – найбільш давній, ліпідорозчинний антиоксидант, який зв'язує пероксидні радикали поліненасичених жирних кислот, перериваючи цим ланцюги окислення у плазмі крові та мембранах еритроцитів людини [87, 235]. Він стабілізує мембрани лізосом, мітохондрій та мікросом і підтримує активність глутатіонпероксидази [307]. Важливим моментом дії  $\alpha$ -токоферолу є його активуючий вплив на синтез гемуглобіну і гемовмісних ферментів, чим він посередньо сприяє транспортуванню кисню до тканин та інактивації перекисів [120, 310, 340].

Застосування фітотерапевтичних засобів є важливим фактором у терапії ХГ. Їх протиоксидантна дія зумовлена здатністю гасити гідроксильні радикали [137, 185]. Зокрема, широко використовуються флавоноїдні препарати з росторопші плямистої – силібін і силібор, які виконують роль “пастки” для вільних радикалів [235, 335].

Вищевикладене свідчить, що вчення про хронічні гепатити, а також сучасні методи лікування знаходяться в постійному

розвитку. Однак, запропоновані на сьогоднішній день терапевтичні схеми дозволяють лише до деякої міри зменшити активність та прогресування патологічного процесу в печінці. Ось чому, так гостро стоїть проблема синтезу нових препаратів, а також використання вдосконалених схем здавна відомих засобів, щоб можна було, використовуючи сучасні досягнення гепатології, намітити перспективні шляхи терапії і реабілітації хворих.

### **1.3. Клініко-фармакологічна характеристика тіотріазоліну**

Тіотріазолін – новий вітчизняний стимулятор регенерації та гепатопротектор, розроблений у 1982 р. на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького медичного інституту та Державним науковим центром лікарських засобів під керівництвом академіка АТН України, професора І.А. Мазура. 27 січня 1994 р. Фармакологічним комітетом МОЗ України препарат дозволено застосовувати в лікарській практиці.

У результаті доклінічних досліджень (1988-1990рр.) встановлена його виражена антиоксидантна, протизапальна і анаболічна активність, що сприяє процесам регенерації печінки, знижує ознаки жирової інфільтрації та стримує утворення централобулярних некрозів [55]. Разом з тим, клінічні аспекти застосування тіотріазоліну при різних патологічних станах вивчалися лише окремими авторами.

В.В. Сиволап та співавт. (1994) встановили, що тіотріазолін належить до кардіопротекторних лікарських засобів, виявляючи протиішемічні властивості. На їх думку, фармакологічний ефект дії тіотріазоліну зумовлений здатністю препарату посилювати компенсаторну активність анаеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окислювальних процесів у циклі Кребса із збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ [182]. Препарат знижує чутливість м'яза серця до адренергічних, кардіостимулюючих впливів катехоламінів та перешкоджає прогресивному зниженню скорочувальної функції серця, нормалізує процеси реполяризації, зменшує зону ішемії міокарда та обмежує осередок некрозу [82].

Патологічну роль при ішемічній хворобі серця пов'язують із стимуляцією атерогенезу та порушенням мікроциркуляції в міокарді. Підвищення адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів призводить до механічної обструкції коронарних артерій, а викид у плазму вазоконстрикторних сполук – до їх спазму. Власне тому А.Д. Візір та співавт. (1994) вивчили дію тіотріазоліну в новому аспекті. Встановлено, що препарат нормалізує реологічні властивості крові, зменшуючи агрегаційні властивості тромбоцитів [27]. В літературі є повідомлення, що у хворих на інфаркт міокарда з післяінфарктною стенокардією тіотріазолін сприяє виразному поліпшенню внутрішньосерцевої гемодинаміки, здійснюючи позитивний вплив на інотропну функцію серця [182].

Цитопротекторну дію тіотріазоліну доведено при нефропатіях – абсорбуючись на поверхні еритроцитів та модифікуючи поверхневі біофізичні властивості їх мембран, препарат викликає нормалізацію порушеного коагуляційного гомеостазу [154].

С.М. Дрогозов, С.І. Сальникова (1995), базуючись на результатах власних спостережень, довели ефективність терапії тіотріазоліном при гострих токсичних ураженнях печінки [56, 61].

На різних моделях патології печінки встановлено, що механізм гепатозахисної дії тіотріазоліну передбачає його здатність проявляти антиоксидантну дію, активувати білковий синтез, інгібувати процеси запалення та цитолізу в гепатоцитах. Антиоксидантна активність здійснюється через нормалізуючий вплив на мікосомальні монооксигенази, ферменти кон'югації та ферментні фактори антиоксидантного захисту організму [88].

І.І. Фомочкін, П.Н. Колбасин (1998) вивчали вплив тіотріазоліну і тренталу при гострому експериментальному панкреатиті [209]. Результати досліджень, проведених І.Ф. Сирбу та співавт.(1995), підтверджують дані, отримані в експерименті. У хворих із гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини тіотріазолін сприяв активації захисних механізмів та зниженню синдрому ендогенної інтоксикації. За їх даними препарат має гепатопротекторні властивості і достатній терапевтичний ефект для лікування та профілактики печінково-ниркової недостатності у хворих на механічну жовтяницю, з тяжкими формами перитоніту, деструктивного холециститу і панкреатиту [124, 199].

Необхідно зазначити, що зустрічаються лише поодинокі публікації про застосування тіотріазоліну у хворих на хронічний гепатит [11]. У доступній літературі ми не зустріли даних про антирадикальну активність тіотріазоліну, його вплив на реологічні властивості крові, стан печінкового кровотоку та активність функціонального стану геному.

#### **1.4. Клініко-фармакологічна характеристика пентоксифіліну**

Останніми роками з'являється ряд публікацій, які засвідчують роль мікроциркуляції у підтриманні тканинного гомеостазу, нормалізації гідродинамічних властивостей крові, які зумовлені зменшенням концентрації фібриногену, зниженням тенденції тромбоцитів до адгезії та агрегації [236].

Відомо, що найбільш ранніми патогенетичними механізмами, які призводять до розвитку хронічного процесу в печінці, є гемодинамічні розлади, зумовлені порушенням агрегаційної функції тромбоцитів [130]. Внаслідок порушення печінкового кровотоку розвивається стан внутрішньопечінкової гіпоксії, який призводить до активації процесів перекисного окислення ліпідів [17, 60]. У зв'язку з цим, виникає необхідність розроблення нових принципів терапії, спрямованих на покращання печінкової мікроциркуляції, а в ролі фармакопротекторів, при гіпоксичних пошкодженнях печінки, найбільш ефективними повинні бути засоби, які впливають на біоенергетичні процеси в клітині [48, 130]. Саме тому, на нашу думку, є доцільним використання пентоксифіліну в комплексній терапії різних форм хронічного гепатиту.

Дія препарату зумовлена його властивостями гальмувати активність фосфодіестерази цАМФ в клітинах гладких м'язів судин, еритроцитах та тромбоцитах, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення циклічних нуклеотидів і, відповідно, розслаблення гладком'язових волокон судинної стінки [261, 286], збільшення схильності еритроцитів до деформації та пригнічення агрегації тромбоцитів [139, 253]. Це сприяє збільшенню перфузії і зниженню в'язкості крові [155, 301]. В кінцевому підсумку, ці

механізми, поряд з інгібуванням  $\alpha$ -адренергічних впливів та потенціонуванням  $\beta$ -адренергічних, лежать в основі поліпшення кровотоку, підвищення напруженості кисню в тканинах та нормалізації тканинного метаболізму [149, 150, 252].

У літературі є недостатньо інформації про застосування пентоксифіліну (тренталу) при ХГ [130]. Пентоксифілін широко застосовують для лікування мікроциркуляторних розладів різноманітного походження. Так, Ф.І. Комаров і співавт. (1997), повідомляють про поліпшення периферичного кровообігу у 75-86% хворих із хронічною артеріальною непрохідністю [201]. Позитивні результати одержані при включенні пентоксифіліну в комплексну терапію пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями [164].

Ряд дослідників вказують на доцільність застосування пентоксифіліну у хворих на цукровий діабет з ангіопатіями [168, 169]. А.А. Рунова, А.І. Костров (1980), спостерігали поліпшення транскапілярного обміну, що підтверджувалось збільшенням  $PO_2$  в тканинах [175].

Згідно з даними літератури, препарат ефективний при лікуванні мікротромбозів паренхіми нирки, сприяє посиленню ниркового кровотоку при пієлонефриті [80]. М.О. Колесник, І.І. Лапчинська (1996) повідомляють про доцільність використання тренталу та його комбінацій з іншими препаратами для призупинення темпів прогресування хронічної ниркової недостатності [86].

В.І. Бистрицька (1984), вивчаючи ефективність дії препарату у хворих на деструктивний туберкульоз легень, рекомендувала широко використовувати його при даній патології. Позитивні зрушення пов'язані із зменшенням запального набряку і більш швидким транспортуванням лікарських препаратів у зону ураження внаслідок поліпшення реологічних властивостей крові [22].

Позитивно впливає пентоксифілін і на коронарний кровообіг при ішемічній хворобі серця, знижуючи швидкість та ступінь агрегації тромбоцитів і еритроцитів, підвищуючи їх дезагрегацію, що призводить до посилення мікроциркуляторного кровонаповнення у вогнищах ішемії [9, 141, 172].

На прикладі зміни імунного статусу організму при гострому панкреатиті Б.С. Запорожченко (1998) вивчено вплив пентоксифіліну на показники гуморального та клітинного імунітету [67].

У комплексному лікуванні виразкової хвороби пентоксифілін застосовували Л.П. Воробйов і співавт. (1985,1986). Вони спостерігали значне зменшення розмірів виразкового дефекту, повне рубцювання виразки настало у 81,7% пацієнтів, у інших спостерігалась тенденція до загоєння [36, 99].

Є повідомлення [23, 63, 89], що включення пентоксифіліну в комплексне лікування гострого вірусного гепатиту В сприяло більш швидкій нормалізації рівня білірубіну і активності амінотрансфераз та зменшення тривалості циркуляції HBsAg в крові.

Однак багато сторін фармакодинаміки пентоксифіліну залишаються нез'ясованими, зокрема, його вплив на інтенсивність процесів ПОЛ та систему антиоксидантного захисту, стан агрегаційних властивостей тромбоцитів та печінкової гемодинаміки у хворих з різними варіантами перебігу хронічного гепатиту.

Таким чином, узагальнюючи вищевикладене, слід зазначити, що проблема ХГ залишається надзвичайно актуальною. Це зумовлено великою поширеністю патології, інвалідизацією осіб працездатного віку та недостатньою ефективністю традиційних схем лікування. Згадувані патогенетичні дії тіотріазоліну та пентоксифіліну дозволяють застосовувати їх у терапії різних форм ХГ. Невивченою залишається ефективність поєднаного застосування комплексу тіотріазолін-пентоксифілін та його ролі в оптимізації лікування ХГ.

## Розділ 2

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

---

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих на хронічний гепатит

Діагноз хронічного гепатиту встановлювали шляхом комплексного клініко-лабораторного дослідження, враховуючи скарги, відомості анамнезу, а також дані об'єктивного обстеження та результати додаткових методів дослідження.

У роботі наведені результати клініко-лабораторного обстеження 245 хворих на хронічний гепатит, яких ми спостерігали у фазі інтеграції вірусу гепатиту В. Із них – 82 (33,46%) хворих на хронічний вірусний гепатит з помірною активністю (ХВГп), 73 (29,81%) – на хронічний вірусний гепатит з мінімальною активністю (ХВГм), а також 90 (36,73%) хворих на хронічний реактивний гепатит (ХРГ).

Усі хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та в гастроентерологічному відділенні міської клінічної лікарні №1 упродовж 1996-1998 років. Паралельно обстежено групу з 20 практично здорових осіб.

Вік хворих – 18-68 років. Середній вік складав  $46,25 \pm 7,35$  роки. Серед обстежених хворих у віці до 20 р. було 25 (10,2%), від 21 до 30 років – 34 (13,87%), від 31 до 40 років – 59 (24,08%), від 41 до 50 років – 62 (25,3%), від 51 до 60 років – 37 (15,1%) та пацієнтів літнього віку (60 років і старші) – 28 (11,42%).

Розподіл хворих, залежно від діагнозу, статі та віку, поданий у табл. 2.1

ХГ частіше спостерігали у чоловіків – 66,12%, рідше у жінок – 33,87%. Співвідношення чоловіків і жінок складало 1,95:1, відповідно, для ХВГ(п) – 2,15:1, для ХВГ(м) – 2,04:1 і для ХРГ – 1,72:1.

**Розподіл обстежених хворих на хронічний гепатит за віком та статтю.**

Критерії розподілу	Форма ХГ		
	ХВГ(п)	ХВГ(м)	ХРГ
Стать			
Чоловіки	22,8 (56)	20 (49)	23,26 (57)
Жінки	10,61 (26)	9,79 (24)	13,76 (33)
Вік			
До 20 років	20 (5)	56 (14)	24 (6)
21-30 років	20,6 (7)	61,8 (21)	17,6 (6)
31-40 років	39 (23)	32,2 (19)	28,8 (17)
41-50 років	56,45 (35)	19,35 (12)	24,19 (15)
51-60 років	24,32 (9)	27,02 (10)	48,64 (18)
61 рік і старші	28,57 (8)	21,42 (6)	50 (14)

П р и м і т к а. В дужках вказано розподіл в абсолютних числах.

Суттєвої різниці за віком не спостерігали, хоча констатовано, що ХВГ(п) частіше зустрічається у віці від 30 до 50 років (63,4%), ХВГ(м) – у віці з 18 до 40 років (73,97%), а при ХРГ найчастіше потребують стаціонарного лікування хворі віком від 40 до 60 років і старші (52,22%).

Тривалість захворювання не перевищувала 1 рік для 4 (4,88%) хворих ХВГ(п), 9 (12,32%) – ХВГ(м) та 5 (5,55%) – ХРГ. Захворювання тривало 1-5 років у 32 (39,01%) хворих ХВГ(п), 29 (39,73%) – ХВГ(м) і 18 (20%) – ХРГ. У 21 (25,61%) хворих на ХВГ(п), 15 (20,55%) на ХВГ(м) та 39 (43,33%) на ХРГ захворювання тривало 10-15 років. Понад 15 років у 7 (8,54%) хворих на ХВГ(п), 8 (10,96%) – ХВГ(м) та 12 (13,33%) – ХРГ.

Основними етіопатологічними чинниками виникнення ХВГ(п) та ХВГ(м) був вірусний гепатит В. Інші причини, такі як лептоспіроз, малярія, склали лише 6,8%.

Для ХРГ основними причинами виникнення були хронічний холецистит – у 39,4% випадків, виразкова хвороба – у 37,5% та хронічний панкреатит – в 23,1%. У даної категорії хворих вірусна етіологія виникнення захворювання підтверджена не була.



Вираженість основних клінічних ознак захворювання у обстежених хворих подана в табл. 2.2

Таблиця 2.2

**Характеристика клінічного перебігу хронічного гепатиту**

Ознаки захворювання	Форма ХГ		
	ХВГ(п)	ХВГ(м)	ХРГ
Біль у правому підребер'ї	93,9 (77)	91,8 (67)	93,3 (84)
Відрижка	43,9 (36)	39,7 (29)	51,1 (46)
Нудота	54,9 (45)	34,2 (25)	61,1 (55)
Гіркий присмак у роті	42,7 (35)	37 (27)	58,9 (53)
Здуття живота	50 (41)	32,9 (24)	23,3 (21)
Астено-вегетативні розлади	98,7 (81)	71,2 (52)	41,1 (37)
Схуднення	81,7 (67)	12,3 (9)	38,9 (35)
Збільшення печінки	100 (82)	89 (65)	76,7 (69)
Жовтушність шкіри	92,7 (76)	23,3 (17)	6,7 (6)
Жовтушність склер	100 (82)	61,6 (45)	31,1 (28)
Судинні зірочки	82,9 (68)	-	-
“Печінкові долоні”	50 (41)	-	-

Примітка. В дужках вказано розподіл у абсолютних числах.

У хворих на ХГ була виявлена певна закономірність клінічних ознак, залежно від форми перебігу захворювання. Так, спільними проявами для всіх форм ХГ був больовий синдром у правому підребер'ї, який зустрічався у понад 91% випадків, а також різного ступеня диспепсичний та астено-вегетативний синдроми. Про диспепсичні розлади свідчили такі клінічні прояви, як зниження апетиту, відрижка, відчуття гіркоти в роті, нудота, відчуття важкості та переповнення в правому підребер'ї, не пов'язане з прийомом їжі, а також спотворення смаку їжі. Ознаками астено-вегетативного синдрому були слабкість, швидка втомлюваність, зниження працездатності, порушення сну. Причому ознаки шлункової та біліарної диспепсії переважали у хворих на ХРГ. Астено-вегетативний синдром був присутній практично у всіх хворих на ХВГ(п), при ХВГ(м) він проявлявся у 71,2% та у 41,1% хворих при ХРГ. Для ХВГ(п) також є характерним схуднення хворих, яке ми спостерігали у 81,7% випадків.

Збільшення печінки притаманне для всіх (100%) хворих на ХВГ(п). Характерним є те, що розміри печінки змінювалися, залежно від важкості перебігу недуги, однак такі параметри, як гострий тонкий край, гладка поверхня печінки були спільними для всіх обстежуваних осіб. Так, у хворих з ХВГ(п) печінка виступала з-під реберної дуги на 5-7 см, тоді як при ХВГ(м) і ХРГ характерним є збільшення печінки на 1-3см. Жовтушність шкіри і склер була проявом порушення пігментного обміну в печінці і була виявлена у 92,7%-100% хворих на ХВГ(п), що відповідало підвищенню рівня білірубину в 1,5-2 рази вище норми. Для осіб з ХВГ(м) та, значно рідше, в пацієнтів з ХРГ, була характерна іктеричність склер, що складала, відповідно, 61,6 % та 31,1%.

Позапечінкові знаки ураження печінки, такі як судинні зірочки, “печінкові долоні” вважаються частими діагностичними ознаками ураження паренхіми печінки саме при ХВГ(п) і складала, відповідно, 82,9% та 50%. У хворих на ХВГ(м) і ХРГ таких змін ми не спостерігали.

Аналізуючи отримані клінічні дані, можна стверджувати, що у більшості хворих різниця клінічних проявів чітко корелює з формою перебігу ХГ. Групи обстежуваних хворих в основному ідентичні, що дає можливість об'єктивно оцінити терапевтичну ефективність запропонованих нами медикаментозних засобів.

## **2.2. Характеристика лікувальних комплексів, які застосовуються у лікуванні хворих на хронічний гепатит**

Хворі на хронічний гепатит були прийняті в стаціонар, як правило, в період активації основного захворювання, що вимагало призначення відповідних лікарських засобів. Із метою впливу на порушені ланки патогенезу даної недуги ми використовували комплексну терапію, що дозволило досягнути яскравішого клінічного ефекту, зменшити дозу вживаних засобів фонові терапії, а також скоротити термін перебування в стаціонарі.

Усі хворі були розподілені, залежно від проведеної терапії, наступним чином:

- I. Хворі першої групи (n=55) отримували традиційне лікування і служили контролем ефективності лікування в наступних групах.
- II. Хворим другої групи (n=65) призначали препарат тіотріазолін;
- III. Хворим третьої групи (n=60) у лікувальний комплекс включали пентоксифілін;
- IV. Четверту групу склали хворі, яких лікували шляхом поєднаного застосування тіотріазоліну і пентоксифіліну (n=65).

Варто зазначити, що характер фонові терапії коригувався залежно від форми перебігу хронічного гепатиту. Так, аналогічною була терапія хворих на ХВГ(п) та ХВГ(м), яка включала дієту (стіл №5 за Певзнером), призначення комплексу вітамінів В<sub>1</sub> (по 1,0 мл 5% розчину щоденно № 10-15, внутрішньом'язово) та В<sub>6</sub> (по 1,0 мл 1% розчину, 2р/на добу, № 10-15, внутрішньом'язово), глюкозу (5%-200 мл, внутрішньовенно), аскорбінову кислоту (5%-5 мл, внутрішньовенно), ліпоеву кислоту (по 2,0 мл 2,5% розчину, внутрішньом'язово, щодня, №10-15).

Для ХРГ фонові терапія передбачала, насамперед, лікування основного захворювання, яке спричинило виникнення ХРГ (це виразкова хвороба, хронічний панкреатит, хронічний холецистит тощо). З лікування хворих на виразкову хворобу і хронічний панкреатит обов'язково були виключені препарати групи Н<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів, оскільки вони збільшують активність амінотрансфераз печінки.

Тіотріазолін виробництва "Галичфарм" (Україна) призначали по 0,1 г тричі на добу, упродовж 18-20 днів.

Пентоксифілін застосовували всередину по 0,2 г тричі на добу, до прийняття їжі. Тривалість комплексної терапії – 18-20 днів.

### **2.3. Комплекс використаних методик при спостереженні за хворими на хронічний гепатит**

Для встановлення діагнозу хронічного гепатиту використовували алгоритм ВООЗ, який включав три етапи: перший – цілеспрямований анамнез та виявлення клінічних печінкових знаків; другий – лабораторна діагностика та інструментальні методи обстеження: ультразвукове дослідження печінки, лапароскопія; третій – морфологічне дослідження печінки.

При госпіталізації в стаціонар і після курсу терапії всім хворим було проведено детальне загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження, зокрема, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті “Elegra”, при потребі – фіброезофагогастроскопію або рентгеноскопію шлунка, а також загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, цукор крові, копрограму.

### **2.3.1. Методики оцінювання функціонального стану печінки**

Для оцінювання цитолітичного синдрому в обстежених хворих визначали активність амінотрансфераз сироватки крові, які відображають стан клітинних мембран печінки. З цією метою використовували метод Т.С. Пасхіної (1969). В результаті переамінування під дією аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) утворюється піровиноградна кислота. При додаванні (2,4 – динітрофенілгідразину) до сироватки крові *in vitro* утворюється фарбований гідразон піровиноградної кислоти, інтенсивність якої визначали колориметрично.

Порушення пігментного обміну вивчали за динамікою загального білірубину та його фракцій. Принцип методу (Jendrassik, 1937) полягає в тому, що при додаванні кофеїнового реактиву білірубін переходить у розчинний дисоційований стан і разом з сумішшю діазобензосульфонової кислоти дає рожево-фіолетове забарвлення (азобілірубін). За інтенсивністю останнього фотокалориметрично визначали концентрацію білірубину.

З метою визначення етіології хронічного гепатиту та ствердження наявності у обстежених хворих фази інтеграції вірусу, за допомогою імунологічних наборів фірми “Ізотоп” (Україна), виявляли маркери вірусного гепатиту – HBsAg, іноді в поєднанні з Anti-HBe і Anti-HbcIgG.

### **2.3.2. Метод визначення малонового діальдегіду та хемілюмінісцентні методи дослідження**

Вивчення стану неферментного окислення ліпідів, а також його участі в патогенезі ХГ проводили за показниками хемілюмі-

несценції сироватки крові та вмісту в ній малонового діальдегіду (МДА) як одного з кінцевих продуктів даного процесу, утворення якого пов'язують із вільнорадикальним окисленням поліненасичених жирних кислот [29].

Інтенсивність утворення МДА аналізували за тестом з 2-тіо-барбітуровою кислотою. Тест проводили в кислому середовищі з наступною спектрофотометрією при довжині хвилі 532 нм. За методикою [197], для підвищення чутливості до рівня доступного для реєстрації на спектрофотометрі СФ-16, як активатор ПОЛ використовували перманганат калію і сульфат двовалентного заліза.

Для визначення надслабкого світіння сироватки крові реєстрували спонтанну й індуковану хемілюмінісценції [211]. У роботі використовували квантометричний прилад з детектором ФЕУ-39А, електроннообчислювальний пристрій ПР-14М і потенціометр КСП-4.

У кварцову кювету вносили 0,5 мл сироватки крові і розмішували в затемненій термостатовій комірці. Змішування вмісту кювети проводилось автоматичним скляним змішувачем зі швидкістю 33 об/хв. За допомогою спеціального пристрою під час дослідження додатково вводилися хімічні реагенти. Сигнал із ФЕУ після попереднього підсилення надходив на електроннообчислювальний пристрій, який працював в інтегральному та диференціальному режимах рахунку квантів.

Для вивчення світлосуми спонтанного світіння ( $S_0$ , імп·с· $10^2$ ) в кювету вносили 0,5 мл сироватки крові і 9,5 мл фосфатного буфера (рН 7,45). Вміст кювети поміщали в термостат на 5 хв, після чого, відкривши заслінку, реєстрували спонтанну ХЛ. Хемілюмінесцентні криві, ініційовані іонами двовалентного заліза, отримували, вводячи в кювету 1 мл 0,15 М розчину сульфату заліза. При цьому реєстрували швидкий (h) і повільний (H) спалахи хемілюмінесцентної реакції, а також кількісно визначали світлосуму ініційованого світіння впродовж 1000 с.

Спонтанна хемілюмінесценція відображає інтенсивність утворення в біосистемах вільних радикалів, тобто є характеристикою інтенсивності процесів ендогенної генерації електронно-збудливих станів молекул. Індукція іонами заліза розпаду органічних

солей гідроперекисів і утворення вільних радикалів проявляється появою під час реєстрації хемілюмінесцентограм швидкого спалаху, амплітуда якого прямопропорційна вмісту гідроперекисів. Разом з тим, інтенсивність повільного спалаху, зумовлена індукцією вільних радикалів при взаємодії заліза з киснем, залежить від активності в організмі антиоксидантного захисту. Здатність ліпідів включатися у вільнорадикальне окислення характеризується як величиною повільного спалаху, так і світлосумою ініційованого світіння. Ступінь окислюваності ліпідів визначається тангенсом кута альфа, що утворюється кривою ініційованого світіння та ізолінією, а також латентним періодом, який залежить від вмісту про- і антиоксидантів.

### **2.3.3. Методики визначення активності ферментів антиоксидантної системи**

Для вивчення стану антиоксидантної системи організму при ХГ ми визначали активність церулоплазміну (ЦП), насиченість трансферину залізом (ТФ) та вміст сульфгідрильних груп (SH-груп).

Визначення активності церулоплазміну проводили за методом Г.О. Бабенко (1968) [12]. Принцип методу полягає в тому, що ЦП сироватки крові при температурі 37 °С окислює парафенілєндиамін, змінюючи інтенсивність його забарвлення пропорційно до активності ферменту, визначення якого проводили за формулою:

$$A = 10 \cdot E \cdot (1 + 0,002 \cdot a) / 0,0016 \cdot a,$$

- де  $A$  – активність ферменту в умовних одиницях у плазмі;  
 $E$  – екстинція проби;  
 $a$  – вміст сироватки в крові за гематокритом.

Для визначення насиченості трансферину залізом ми також скористалися методом Г.О. Бабенко (1968) [12], який полягає в тому, що до сироватки крові додають амонієвоцитратне залізо з визначеним рН. При цьому частина заліза насичує ТФ, а

залишок осаджується білками крові, зумовлюючи помутніння проби, ступінь якого визначали колориметрично.

Показник насиченості ТФ залізом визначали за формулою:

$$\text{Птф} = 0,1 \cdot E / 0,002 \cdot a,$$

де Птф – показник насиченості ТФ залізом;  
E – екстинція проби;  
a – гематокрит.

З метою оцінки питомої ваги тіолів в антиоксидантному захисті організму проводили визначення основних, залишкових та білкових SH-груп у сироватці крові, використовуючи метод В.Ф. Фоломеева (1981) [208]. Суть методу полягає в еквівалентній взаємодії молекулярного йоду з вільними SH-групами білків і низькомолекулярних сполук у присутності 1м КJ, а також фосфатного буфера рН 7,6 при температурі середовища понад 20 °С. Про кількість йоду, яка прореагувала з SH-групами, робили висновки за результатами порівняння контрольної і досліджуваної проб на фотоелектроколориметрі.

Розрахунок основних SH-груп робили за формулою:

$$X = 0,3 \cdot (E_k - E_0) / E_k,$$

де X – кількість SH-груп (мкмоль);  
0,3 – кількість йоду, який вноситься в пробу (в мікроеквівалентах);  
 $E_k$  і  $E_0$  – екстинції контрольної і досліджуваної проби.

Для визначення залишкових SH-груп, білки сироватки крові попередньо осаджували 3% водним розчином сульфосаліцилової кислоти. Визначення і розрахунок проводили згідно з даними, отриманими на фотоелектроколориметрі.

Вміст білкових SH-груп визначали за різницею між кількістю основних та залишкових SH-груп.

### 2.3.4. Методика дослідження агрегатного стану крові

Агрегатні властивості крові визначали за кількістю тромбоцитів у гемоциркуляції та їх функціональною активністю, зокрема, здатністю до агрегації.

Із цією метою використовували аналізатор “Laborscale Analyser Psl-I” (“Medicor”, Угорщина). Принцип методу ґрунтується на імпульсному підрахунку елементів (тромбоцитів та їх агрегатів). У мікроотворі капіляра, через який проходить суспензія тромбоцитів в електроліті, створюється постійне електричне поле. Пропорційно до величини й кількості частинок (тромбоцитів) змінюється опір і напруга імпульсів, що й реєструється приладом.

Кров із ліктьової вени в кількості 0,5 мл набирали в силіконову пробірку. Піпеткою типу Хагедюш 0,1 мл (100 мкл) крові переносили в силіконову пробірку з 0,9 мл стерильного 0,9% розчину натрію хлориду і залишали для осадження на 2 години при температурі 20 °С. Потім мікропіпеткою або дозатором, з середини “чистого шару” 0,16 мкл супернатату переносили в стандартну вимірювальну склянку з 10 мл стерильного 0,9% розчину NaCl.

Визначення кількості тромбоцитів проводили при величині вимірювального струму 0,4 mA і нижній граничній напрузі 0,25 В у вимірювальному капілярі діаметром 70 мікрон. Кількість тромбоцитів у практично здорових людей при такому методі визначення складає  $172,9 \pm 6,4$  на 1 тис. мкл ( $172,9 \pm 6,4 \cdot 10^9 / \text{л}$ ).

Функціональну активність тромбоцитів аналізували за здатністю їх до агрегації. Суть методу полягає в тому, що під дією адреналіну (стимулятора агрегації) тромбоцити утворюють агрегати з 5-8 кров'яних пластинок. У вимірювальний капіляр попадуть тільки ті кров'яні пластинки, які не піддалися агрегації, що й визначається при підрахунку кількості тромбоцитів. Утворені агрегати тромбоцитів, які знаходяться вище верхньої межі розподілу (за граничною напругою), не враховуються. Величина різниці між кількістю тромбоцитів у пробі без агреганта і з стимулятором агрегації є пропорційною до кількості тромбоцитів, які піддалися агрегації. Приймаючи вихідний рівень тромбоцитів за 100%, вираховували індекс адреналініндукованої агрегації тромбоцитів (АТ), тобто саме ту кількість тромбоцитів, яка здатна до агрегації.



Хід виконання цієї методики наступний. У чотири силіконові пробірки піпеткою типу Хагедюш набирали по 0,1 мл крові, в кожному з яких вносили по 0,9 мл 0,9% розчину NaCl. Перша пробірка – без стимулятора агрегації. В другу, третю і четверту пробірки вносили 1,3 мкмоль/л адреналіну. Беручи до уваги кількість тромбоцитів у пробі з стимулятором агрегації та в пробі без стимулюючого агента, вираховували індекс агрегації у відсотках.

### **2.3.5. Метод дослідження стану печінкового кровотоку**

Аналіз стану кровотоку печінки проводили за змінами показників реогепаатограм (РГГ), запис яких здійснювали на реографі Р4-02 з приставкою Н338-6Н, використовуючи метод А.С. Логінова та Ю.Г. Пушкаря (1962). Суть методу полягає в реєстрації коливань опору пульсуючої крові в судинах печінки під дією змінного струму високої частоти і малої сили.

Активний електрод розташовували по правій середньоключичній лінії на рівні реберної дуги, а пасивний електрод – на рівні нижньої границі правої легені між хребтом і задньою паховою лінією. Дослідження проводили натще, до лікування та в кінці курсу терапії.

При інтерпретації даних РГГ враховували якісні та кількісні характеристики кривих. До уваги брали амплітуду систолічної хвилі ( $A_c$ ), реографічний систолічний індекс ( $P_{ic}$ ), що відображають інтенсивність і величину пульсового кровонаповнення печінки. Для оцінки стану венозного відтоку вираховували показники амплітуди діастолічної хвилі ( $A_d$ ), реографічний діастолічний індекс ( $P_{id}$ ), відношення артеріального кровотоку до венозного ( $A_c/A_d$ ). Стан тонусу судин печінки визначали за часом максимального кровонаповнення ( $\alpha$ ) та показником модуля пружності ( $\alpha/T$ ).

### **2.3.6. Морфологічна діагностика хронічного гепатиту**

Із метою визначення ступеня пошкодження та фази патологічного процесу в печінці, а також наступної диференціації

різних форм хронічного гепатиту, нами проведено морфологічне дослідження біоптатів печінки.

Під час лапароскопічного дослідження проводили інцизійну біопсію тканини печінки. Біоптати печінки зафарбовували гематоксиліном і еозином [125], для виявлення сполучкотканинних елементів використовували методику зафарбування за Mallory [125], з метою вивчення морфологічних змін при порушенні реологічних властивостей крові застосовували метод ОЧГ за Д.Д. Зербино і Л.Л. Лукасевич [70].

### **2.3.7. Методика морфометричного аналізу біоптатів печінки**

Для встановлення відмінностей метричних показників гепатоцитів, при різних формах перебігу хронічних гепатитів нами проведений морфометричний аналіз препаратів печінки. Для контролю вивчались препарати печінки практично здорових людей. У кожному біоптаті вимірювались 250-800 клітин з використанням загальноприйнятих у морфометрії принципів і правил [2, 187].

Морфометричне дослідження проведено напівавтоматичним способом за допомогою телевізійного аналізатора зображень “Інтеграл 2МТ – ЕС 1842” в режимі маркера. Вимірювались наступні параметри: площа гепатоцита ( $S_1$ ), площа ядра ( $S_2$ ), периметр клітини ( $P_1$ ) та її ядра ( $P_2$ ). В автоматичному режимі прилад забезпечує обчислення співвідношення площ ядра і клітини ( $S=S_2/S_1$ ), відношення їх периметрів ( $P=P_1/P_2$ ), значення коефіцієнтів форми клітини ( $F_1=P_1^2/4\pi S_1$ ) і ядра ( $F_2=P_2^2/4\pi S_2$ ). Значення останніх вказують на ступінь деформації клітини і є одним із критеріїв вираженості дистрофічних чи компенсаторно-приспосувальних процесів. Для морфометричної характеристики гепатоцитів, як найбільш інформативні, використовувались показники  $S_1$  (мкм<sup>2</sup>),  $S_2$  (мкм<sup>2</sup>),  $S$ ,  $F_1$ ,  $F_2$ .

### **2.3.8. Методика аналізу інтерфазних ядер соматичних клітин**

Дане дослідження виконане в генетичній лабораторії Івано-Франківської медичної академії під керівництвом доктора медичних наук, професора Л.Є. Ковальчук.

З метою встановлення змін функціонального стану геному під впливом лікування нами проведений аналіз інтерфазних ядер соматичних клітин букального епітелію за методикою К.П. Ганіної (1980) [39].

Етапність цієї методики полягала у взятті шпателем зскрібка зі слизової оболонки внутрішньої поверхні щоки та наступним нанесенням клітин зі шпателя на чисте знежирене предметне скло, яке поміщали в контейнер і заливали свіжоприготовленим фіксатором. Фіксацію проводили протягом 30 хвилин, після чого препарати зафарбовували оцетоорсеїном, а через 5 хвилин їх промивали та висушували.

Препарати досліджували методом світлової мікроскопії за допомогою комплексу “Інтеграл 2МТ – ЕС – 1842”, при цьому зскрібки розглядали при збільшенні 10х90 із застосуванням масляної імерсії. У кожному препараті досліджували по 100 інтерфазних ядер з наступною оцінкою їх структурних характеристик: визначення ядерцевого (нуклеолярного) індексу за методикою П.В. Челідзе, О.В. Зацепіної (1988) [221], статевого хроматину за методиками К.П. Ганіної (1980) та В.Д. Дишлового (1975) [39, 59], індексу хроматизації за методикою К.П. Ганіної (1980) [39] та індексу патологічно змінених ядер за методикою В.Д. Дишлого (1975) [59].

Обстежено 128 мужчин віком від 18 до 68 років, серед яких 41 хворий на ХВГ(п), 41 хворий на ХВГ(м) та 46 хворих на ХРГ.

Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності результатів дослідження, враховуючи гетерогенність груп, ми використовували метод відмінності, вираховуючи ( $Dx \pm DSx$ ).

### **2.3.9. Методика статистичного аналізу результатів дослідження**

Для об'єктивного судження про ступінь достовірності результатів дослідження ми застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера IBM586 та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності з використанням  $t$ -критерію Стьюдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакету "Statistica". При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину ( $M$ ), достовірність різниць результатів дослідження ( $P$ ). Результати вважалися вірогідними в тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був менший або дорівнював 0,05.

## Розділ 3

# КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ, БІОХІМІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ

### 3.1. Аналіз показників функціонального стану печінки у хворих на хронічний гепатит

Ступінь порушення пігментоутворюючої функції печінки визначався за рівнем загального білірубіну та його фракцій. Слід відзначити, що у всіх хворих виявлено підвищення вмісту білірубіну. Проведений аналіз показав чітку залежність цих змін від форми перебігу захворювання.

Таблиця 3.1

Стан пігментного обміну в печінці у хворих на хронічний гепатит ( $M \pm m$ )

Показник, од. виміру	Здорові	Варіант ХГ		
		ХВГ(п)	ХВГ(м)	ХРГ
Загальний білірубін (мкмоль/л)	18,14±1,95	76,43±13,97 p <sub>1-2</sub> <0,001	33,57±3,94	27,24±3,07
			p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,01	p <sub>1-4</sub> <0,01 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> >0,2
Прямий білірубін (мкмоль/л)	7,02±0,73	40,40±6,35 p <sub>1-2</sub> <0,001	15,19±1,80	12,68±2,10
			p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001	p <sub>1-4</sub> <0,01 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> >0,5
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	11,12±0,98	36,03±16,80 p <sub>1-2</sub> <0,001	18,37±1,87	14,56±0,91
			p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> >0,5	p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,5

П р и м і т к а. р – вірогідність між показниками у здорових (1), хворих на ХВГ(п) (2), ХВГ(м) (3) та ХРГ (4).

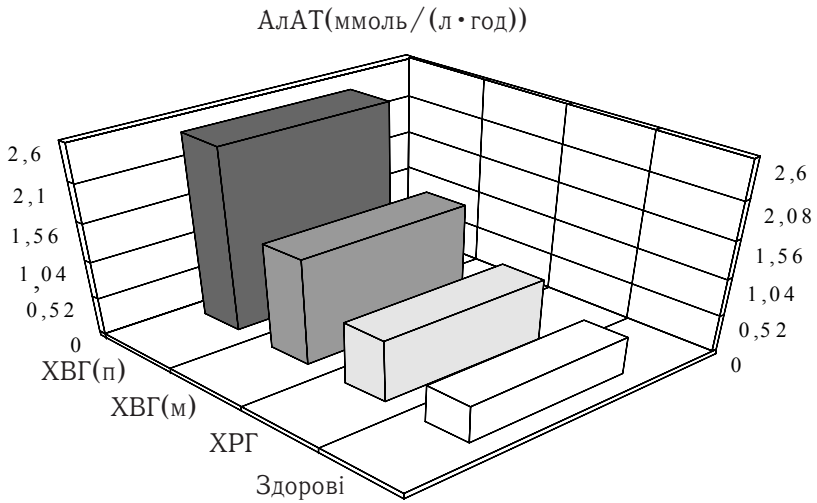
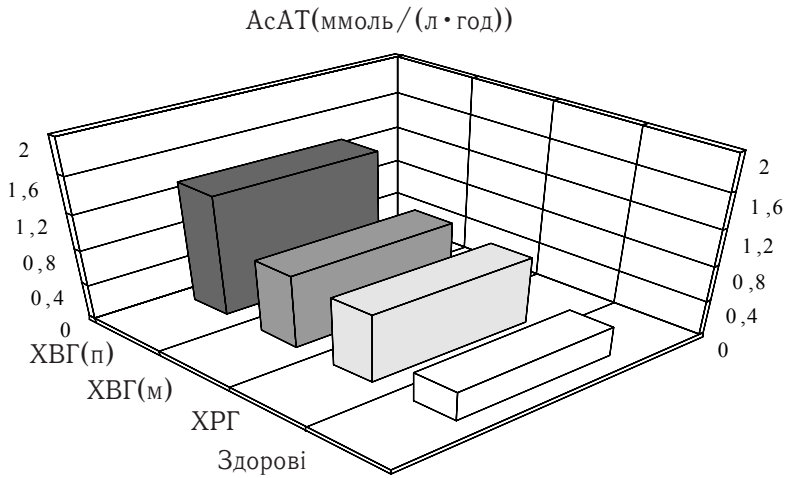
Як видно з табл. 3.1, рівень загального і прямого білірубіну вірогідно підвищувався при всіх формах ХГ. Однак, порівнюючи із здоровими людьми, у осіб хворих на ХВГ(п), загальний білірубін зріс в 4,2 раза, що складало 76,2% ( $p < 0,001$ ), при ХВГ(м) – на 46% ( $p < 0,001$ ), при ХРГ – на 33,4% ( $p < 0,01$ ). Аналогічна тенденція простежувалась і в динаміці кон'югованої фракції білірубіну. Причому, якщо її рівень у хворих на ХВГ(п) складав  $(40,40 \pm 6,35)$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), то при ХВГ(м) –  $(15,19 \pm 1,80)$  мкмоль/л, а при ХРГ –  $(12,68 \pm 2,10)$  мкмоль/л. Різниця між вмістом загального та прямого білірубіну у хворих на ХВГ(м) та ХРГ не була суттєвою, ( $p > 0,2$ ,  $p > 0,5$ ).

Вірогідно підвищеним був рівень непрямого білірубіну в осіб, хворих на ХВГ(п). У разі розвитку ХРГ відзначалася тенденція до підвищення його рівня. Однак, якщо при ХВГ(п) показник некон'югованого білірубіну зростав до  $(36,03 \pm 16,80)$  мкмоль/л, при нормі  $(11,12 \pm 0,98)$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), то у пацієнтів з ХВГ(м) та ХРГ його значення складали відповідно  $(18,37 \pm 1,87)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) та  $(14,56 \pm 0,91)$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ). Істотної різниці даного показника при різних формах перебігу ХГ не виявлено ( $p > 0,5$ ), однак прослідковувалось деяке зростання концентрації непрямого білірубіну, що зумовлене погіршенням стану пацієнтів.

Отже, гіпербілірубінемія значно виражена при ХВГ(п). У хворих даної групи рівень загального білірубіну сягав  $(76,43 \pm 13,97)$  мкмоль/л, дещо менше при ХВГ(м) та ХРГ. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що при печінково-клітинній жовтяниці в крові підвищується концентрація як непрямого, так і прямого білірубіну. Спільним є механізм патологічного потрапляння жовчі в кровоносне русло, а рівень непрямого білірубіну зростає ще і в зв'язку з порушенням процесів глюконування.

Ступінь порушення цитолітичного синдрому визначає активність амінотрансфераз сироватки крові. Причому, підвищення АЛАТ у хворих на ХГ більш виражене, ніж АсАТ, тому при обчисленні коефіцієнт де Рітіса менший за одиницю.

Найбільш виражена гіперферментемія мала місце при ХВГ(п), а в разі розвитку ХВГ(м) і ХРГ ці зміни були дещо меншими (рис. 3.1)



**Рис 3.1. Активність амінотрансфераз сироватки крові у хворих на хронічний гепатит.**

При ХВГ(п) активність АсАт складала  $(1,36 \pm 0,26)$  ммоль / (л · год) при нормі  $(0,34 \pm 0,04)$  ммоль / (л · год). Причому, якщо у хворих на ХВГ(п) ці зміни складала 75% ( $p < 0,001$ ), то при ХВГ(м) і ХРГ, відповідно, 59% ( $p < 0,001$ ) та 55,8% ( $p < 0,001$ ).

Ферментативна активність АлАТ (норма  $0,52 \pm 0,06$  ммоль / (л · год)) у хворих на ХВГ(п) складала  $(2,51 \pm 0,23)$  ммоль / (л · год) ( $p < 0,001$ ), на ХВГ(м) –  $(1,47 \pm 0,09)$  ммоль / (л · год), а у хворих на ХРГ –  $(0,86 \pm 0,07)$  ммоль / (л · год).

Таблиця 3.2

**Активність амінотрансфераз сироватки крові у хворих на хронічний гепатит (M±m)**

Показник, од. виміру	Здорові	Варіант ХГ		
		ХВГ(п)	ХВГ(м)	ХРГ
АсАТ ммоль/(л·год)	0,34±0,04	1,36±0,26 $p_{1-2} < 0,001$	0,83±0,11	0,77±0,10
			$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-4} < 0,001$
			$p_{2-3} > 0,05$	$p_{2-4} < 0,05$
				$p_{3-4} > 0,5$
АлАТ ммоль/(л·год)	0,52±0,06	2,51±0,23 $p_{1-2} < 0,001$	1,47±0,09	0,86±0,07
			$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-4} < 0,001$
			$p_{2-3} < 0,05$	$p_{2-4} < 0,01$
				$p_{3-4} > 0,5$

Примітка. р – вірогідність між показниками у здорових (1), хворих на ХВГ(п) (2), ХВГ(м) (3) та ХРГ (4).

Узагальнюючи вищезазначене, можемо стверджувати, що при ХГ має місце гіперамінотрансфераземія, яка зумовлена порушенням цілісності мембран гепатоцитів. Так, при ХВГ(п) активність ферментів значно підвищена, порівняно з нормою, а також з іншими формами гепатитів, що вказує на закономірність, яка існує між формою гепатиту та ступенем синдрому цитолізу.



### 3.2. Стан показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит

Для вивчення глибини порушень ПОЛ реєстрували хемілюмінесцентні криві сироватки крові та визначали рівень малонового діальдегіду як одного з кінцевих продуктів цього процесу.

Дані обрахунку спонтанної та ініційованої  $Fe^{2+}$  проти ХЛ сироватки крові здорових осіб та хворих на ХГ подані в табл.3.3.

Ендогенна інтенсивність утворення в біосистемі вільних радикалів, яку характеризує світлосума спонтанного світіння ( $S_o$ ) при всіх варіантах хронічного гепатиту, була значно підвищена, порівняно з нормальними показниками ( $p < 0,001$ ). Причому, ступінь цих змін чітко залежав від варіанту перебігу недуги. Так,  $S_o$  найсуттєвіше зростала при ХВГ(п) – до  $(232,99 \pm 33,11) \text{ імп} \cdot \text{с} \cdot 10^2$  проти  $(93,15 \pm 18,33) \text{ імп} \cdot \text{с} \cdot 10^2$  в нормі. У хворих на ХВГ(м) і ХРГ ці зміни були дещо менш вираженими і складали, відповідно,  $(216,28 \pm 28,76) \text{ імп} \cdot \text{с} \cdot 10^2$  ( $p < 0,001$ ) та  $(212,14 \pm 31,13) \text{ імп} \cdot \text{с} \cdot 10^2$  ( $p < 0,001$ ).

На підвищення рівня гідроперекисів вказує істотне зростання амплітуди швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ), яка у хворих на ХВГ(п) була підвищена в 3 рази ( $p < 0,001$ ), у пацієнтів з ХВГ(м) – у 2,7 рази ( $p < 0,001$ ), а у випадку розвитку ХРГ – у 2,6 рази ( $p < 0,001$ ), порівняно з групою практично здорових осіб.

Латентний період ( $\tau$ ), який залежить від вмісту в сироватці крові про-і антиоксидантів і характеризує антиокислювальний резерв, чітко корелював із формою перебігу захворювання.

Так, показник  $\tau$  у хворих на ХВГ(п) був менший від аналогічного показника у здорових на 47,8% ( $p < 0,02$ ), при ХВГ(м) – на 43,8% ( $p < 0,05$ ) і при ХРГ – на 40,5% ( $p < 0,05$ ). Однак, значної різниці в стані антиоксидантного захисту організму при різних варіантах ХГ не виявлено ( $p > 0,5$ ).

Відзначається також вірогідне зростання показника тангенса кута альфа, що характеризує швидкість окислюваності ліпідів. Як і інші параметри ХЛ, тангенс кута альфа найбільше змінювався при ХВГ(п) і складав  $(1,36 \pm 0,24)$  радіан проти  $(0,18 \pm 0,03)$  радіан у здорових ( $p < 0,001$ ). У хворих ХВГ(м) зростання цього показника відбувалося у 7,5 рази ( $p < 0,001$ ), а при ХРГ – у 6,6 рази ( $p < 0,01$ ).

Амплітуда сповільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ) вірогідно була збільшена при всіх формах ХГ. Однак,  $H_{Fe}$  найсуттєвіше зростала при ХВГ(п) – до  $(125,74 \pm 21,71)$  мм, при ХВГ(м) – до  $(112,75 \pm 20,07)$  мм та при ХРГ – до  $(108,01 \pm 19,66)$  мм, тобто відзначається зменшення даного показника при зниженні активності некрозапального процесу в печінці.

Світлосума ініційованого світіння ( $S_{Fe}$ ) найбільше змінювалась при ХВГ(п), зростаючи в 5,6 раза ( $p < 0,001$ ). У разі розвитку ХВГ(м) і ХРГ зміни були менш вираженими.

Як видно з табл.3.3, найвищий вміст малонового діальдегіду (МДА) ми виявили у хворих на ХВГ(м). При цьому його вміст у крові перевищував норму на 58,2% ( $p < 0,001$ ). У хворих на ХВГ(п) і ХРГ рівень МДА теж був більшим за дані в групі практично здорових осіб, відповідно, на 57,2% і 48,1%. Істотної різниці концентрації МДА при різних формах ХГ не виявлено.

З метою визначення ступеня вираженості антиоксидантної недостатності у хворих на хронічний гепатит ми вивчали активність антиокислювальної системи ЦП-ТФ та вміст сульфгідрильних груп (SH-груп). Аналіз даних показників показав істотні зміни в системі ЦП-ТФ (рис.3.2), а також тілового спектра плазми крові, залежно від активності захворювання.

Активність церулоплазміну (ЦП) при всіх варіантах хронічного гепатиту була значно підвищена, порівняно із здоровими ( $p < 0,001$ ). Найбільш суттєве зростання активності даного металоферменту відбувалося при ХВГ(п), а у хворих на ХВГ(м) і ХРГ ці зміни були менш вираженими. Так, ЦП у хворих на ХВГ(п) зростав до  $(47,11 \pm 1,22)$  ум.од. проти  $(29,12 \pm 1,04)$  ум.од., порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). При ХВГ(м) активність даного показника збільшувалась на 53,2% ( $p < 0,001$ ), а при ХРГ – на 45,1% ( $p < 0,001$ ). При ХВГ(п) підвищення активності ЦП складало 61,7% ( $p < 0,001$ ).

Насиченість трансферину (ТФ) залізом вірогідно зменшувалась у всіх обстежуваних хворих, однак вираженість цих змін чітко залежала від варіанта перебігу захворювання. Так, даний показник у хворих на ХВГ(п) був нижчим, ніж у здорових, на 20,4% ( $p < 0,001$ ), при ХВГ(м) – на 18,4% ( $p < 0,001$ ), а при ХРГ – на 17,8% ( $p < 0,001$ ). Слід зазначити закономірне зниження насиченості ТФ залізом при збільшенні ступеня активності захворювання.

**Показники хемілюмінесценції сироватки крові та вмісту  
маленового діальдегіду у хворих на хронічний гепатит (M±m)**

Показник, од.виміру	Хворі на ХГ			
	Норма	ХВГ(п)	ХВГ(м)	ХРГ
Світлосума спонт.світ. (S <sub>0</sub> ), імп•с•10 <sup>2</sup>	93,15±18,33	232,99±33,11 p <sub>1-2</sub> <0,001	216,28±28,76 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,05	212,14±31,13 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,5 p <sub>3-4</sub> >0,5
Амплітуда швидкого спалаху (h <sub>Fe</sub> ), мм	66,63±13,52	198,16±35,51 p <sub>1-2</sub> <0,001	185,37±32,93 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,05	174,97±30,26 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,5 p <sub>3-4</sub> >0,5
Латентний період (τ), ум.од.	24,60±4,52	12,83±1,35 p <sub>1-2</sub> <0,02	13,81±1,67 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> >0,5	14,63±1,41 p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>2-4</sub> >0,2 p <sub>3-4</sub> >0,5
Тангенс кута альфа (tgα), радіан	0,18±0,03	1,36±0,24 p <sub>1-2</sub> <0,001	1,24±0,21 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,5	1,20±0,21 p <sub>1-4</sub> <0,01 p <sub>2-4</sub> >0,5 p <sub>3-4</sub> >0,5
Амплітуда сповільненого спалаху (H <sub>Fe</sub> ), мм	16,02±3,12	125,74±21,71 p <sub>1-2</sub> <0,001	112,75±20,07 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,5	108,01±19,66 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,5 p <sub>3-4</sub> >0,5
Світлосума ініційованого світ. (S <sub>Fe</sub> ) імп•с•10 <sup>4</sup>	35,80±6,85	202,60±39,31 p <sub>1-2</sub> <0,001	182,32±30,96 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,5	173,19±31,38 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,5 p <sub>3-4</sub> >0,5
МДА, мкмоль/мл	72,98±3,01	114,79±6,36 p <sub>1-2</sub> <0,001	115,46±5,70 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,5	108,09±4,89 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,2

П р и м і т к а. p – вірогідність між показниками у здорових (1), хворих на ХВГ(п) (2), ХВГ(м) (3) та ХРГ (4).

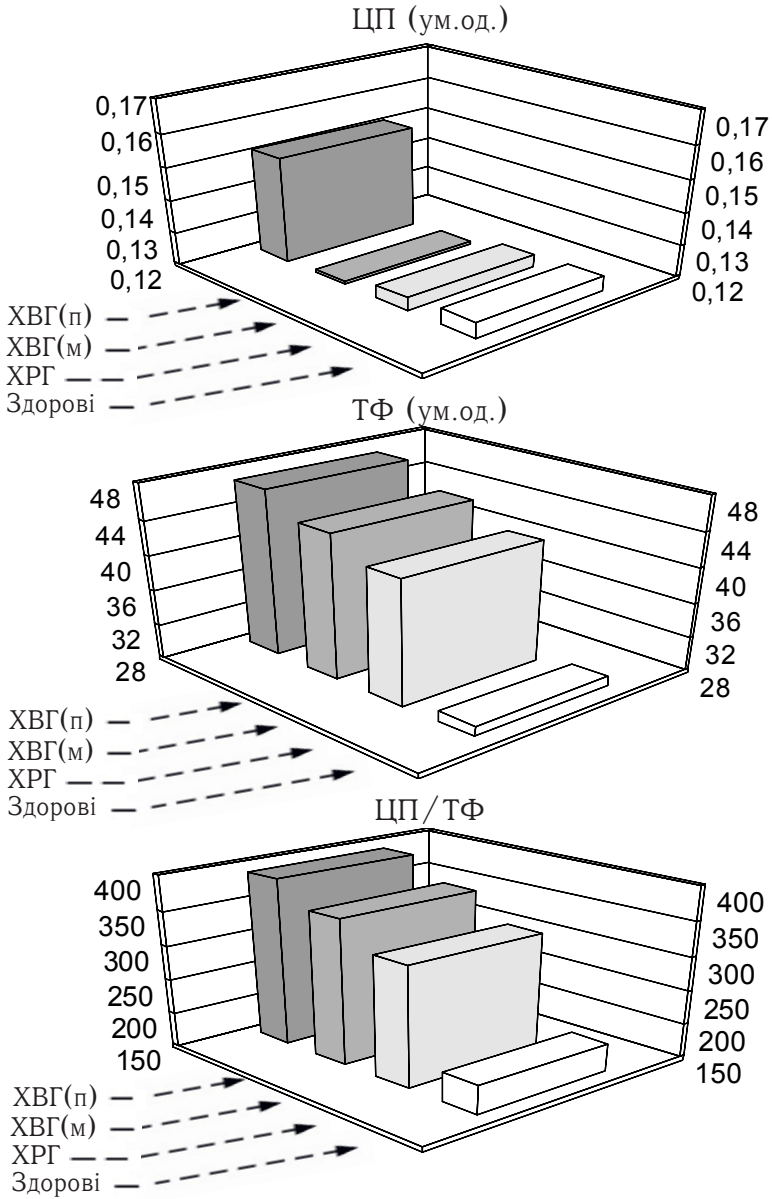


Рис 3.2. Активність антиокислювальної системи церулоплазмін-трансферин у хворих на хронічний гепатит.

Аналіз співвідношення ЦП/ТФ дає найбільш повне уявлення про стан антиоксидантної системи ЦП-ТФ. Зокрема, у хворих на ХВГ(п) відбувалося значне підвищення антиоксидантних властивостей цих металоферментів. Показник ЦП/ТФ у цих хворих був найбільшим і складав  $(396,68 \pm 29,49)$  проти  $(191,57 \pm 12,07)$  у здорових. Причому, саме в групі хворих на ХВГ(п), як видно з табл. 3.4, виявлена найвища активність ЦП та найнижчий рівень насиченості ТФ залізом. При ХВГ(м) і ХРГ, співвідношення ЦП/ТФ було дещо нижчим і складало, відповідно,  $(361,15 \pm 52,29)$  ( $p < 0,001$ ) та  $(324,07 \pm 33,25)$  ( $p < 0,001$ ).

Важливу роль у виконанні антиоксидантного захисту відіграють сульфгідрильні групи. При вивченні тіолового спектра ми визначали основні, залишкові та білкові SH-групи.

Основні SH-групи найвагомніше знижувались при ХВГ(п), до  $(1,10 \pm 0,05)$  мкмоль/мл проти  $(1,58 \pm 0,02)$  мкмоль/мл, порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). Разом з тим, суттєвої різниці в антиоксидантному статусі організму за кількістю SH-груп при різних варіантах ХГ не виявлено, хоча і відмічено зниження цього показника, залежно від ступеня активності процесу в печінці.

Зміни залишкових SH-груп відображають тенденції основних SH-груп. У хворих на ХВГ(п) даний показник зменшувався на 48,1% ( $p < 0,01$ ), а при ХВГ(м) і ХРГ, відповідно, на 40,7% та 37% ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ).

Білкові SH-групи знижувались, залежно від клінічних варіантів ХГ: ХВГ(п) – на 27,3% ( $p < 0,001$ ), ХВГ(м) – на 26,5% ( $p < 0,001$ ) і ХРГ – на 25% ( $p < 0,001$ ). Причому, якщо у хворих на ХВГ(п) вони складали  $(0,93 \pm 0,02)$  мкмоль/мл, то при ХВГ(м)  $(0,94 \pm 0,02)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ), а при ХРГ –  $(0,96 \pm 0,02)$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, при ХГ в цілому наявне зниження антиоксидувального резерву організму та інтенсифікація процесів ПОЛ. Ступінь вираженості змін у цих двох протидіючих системах залежить від форми хронічного гепатиту.

Найнижчий рівень насиченості ТФ залізом, а також підвищення активності ЦП ми спостерігали у хворих на ХВГ(п). У цій же групі хворих нами було відмічено найнижчий рівень всіх трьох класів SH-груп, що свідчить про найбільше виснаження антиок-

сидантної системи. При розвитку ХВГ(м), як і ХРГ, зростає напруження антиоксидантного резерву організму, що, відповідно, потребує медикаментозної корекції.

Таблиця 3.4

**Стан активності антиокислювальної системи церулоплазмін-трансферин та вмісту сульфгідрильних груп плазми крові у хворих на ХГ (М±m)**

Показник, од. виміру	Здорові			Варіант ХГ
		ХВГ(п)	ХВГ(м)	ХРГ
ЦП, ум.од.	29,12±1,04	47,11±1,22 p <sub>1-2</sub> <0,001	44,60±2,29 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,5	42,24±2,32 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,2
ТФ, ум.од.	0,152±0,003	0,121±0,003 p <sub>1-2</sub> <0,001	0,124±0,004 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,5	0,125±0,004 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,5 p <sub>3-4</sub> >0,5
ЦП/ТФ	191,57±12,07	392,68±29,49 p <sub>1-2</sub> <0,001	361,15±52,29 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,5	324,07±33,25 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,5
SH - групи				
Основні, мкмоль/мл	1,58±0,02	1,10±0,05 p <sub>1-2</sub> <0,001	1,13±0,04 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,5	1,14±0,03 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,5 p <sub>3-4</sub> >0,5
Залишкові, мкмоль/мл	0,27±0,04	0,14±0,01 p <sub>1-2</sub> <0,01	0,16±0,01 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,01	0,17±0,01 p <sub>1-4</sub> <0,01 p <sub>2-4</sub> >0,02 p <sub>3-4</sub> >0,5
Білкові, мкмоль/мл	1,28±0,03	0,93±0,02 p <sub>1-2</sub> <0,001	0,94±0,02 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,01	0,96±0,02 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,05 p <sub>3-4</sub> >0,5

Примітка. p – вірогідність між показниками у здорових(1), хворих на ХВГ(п) (2), ХВГ(м) (3) та ХРГ (4).

### 3.3. Особливості тромбоцитарної ланки гемостазу та реології крові у хворих із різними варіантами перебігу хронічних гепатитів

Аналіз реологічних властивостей крові, що включає кількість тромбоцитів та їх здатність до агрегації, показав істотні зміни, які наявні при хронічних гепатитах, а також певні їх особливості, залежно від форми перебігу захворювання (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Показники кількості та агрегації тромбоцитів у хворих з різними варіантами хронічного гепатиту ( $M \pm m$ )**

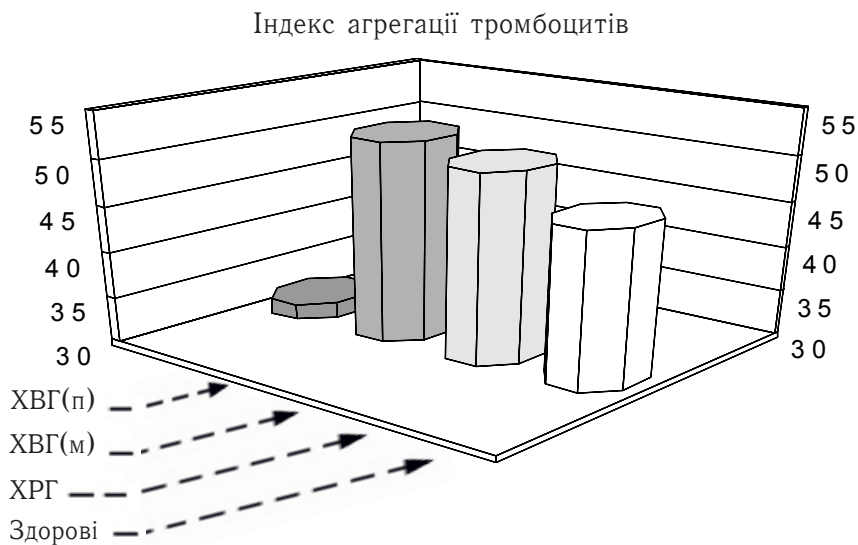
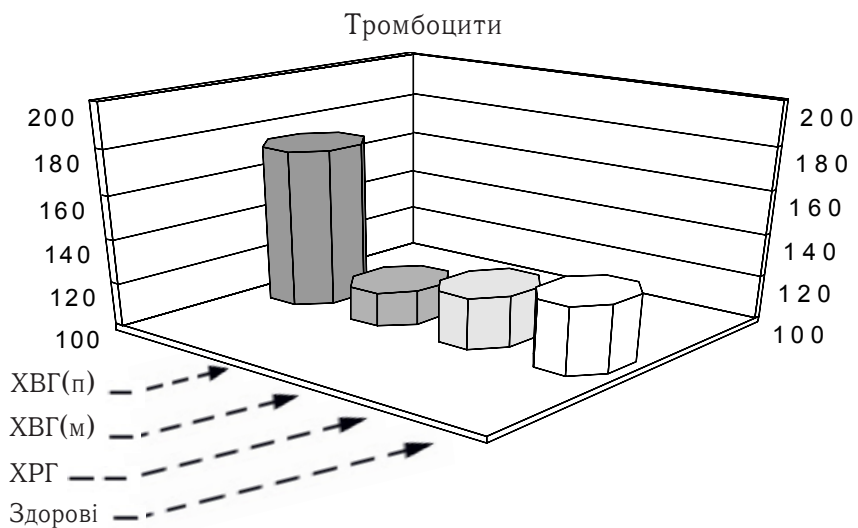
Показник, од. виміру	Здорові	Варіант ХГ		
		ХВГ(п)	ХВГ(м)	ХРГ
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	172,9±6,4	115,6±6,3 $p_{1-2} < 0,001$	123,6±6,2 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,5$	130,7±6,2 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} > 0,1$ $p_{3-4} > 0,5$
Індекс агрегації, %	31,75±5,78	51,90±3,12 $p_{1-2} < 0,01$	50,54±2,73 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,5$	46,82±2,51 $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} > 0,1$ $p_{3-4} > 0,2$

П р и м і т к а.  $p$  – вірогідність між показниками у здорових (1), хворих на ХВГ(п) (2), ХВГ(м) (3) та ХРГ (4).

При вивченні тромбоцитарної ланки гемостазу виявлено чітке зниження числа тромбоцитів, незалежно від варіанту недуги. Так, найбільш виражена тромбоцитопенія була наявна при ХВГ(п), а у хворих на ХВГ(м) і (ХРГ) ці зміни були менш вираженими.

У разі розвитку хронічного гепатиту збільшується гіперагрегабельність, про що свідчить зростання адреналініндукованої агрегації тромбоцитів, причому при ХВГ(п) вона більш виражена, ніж при ХВГ(м) і ХРГ (рис. 3.3).

Так, кількість тромбоцитів у хворих на ХВГ(п) зменшилась у 1,49 раза, порівняно із здоровими людьми, що складало 33% ( $p < 0,001$ ), при ХВГ(м) – на 28,5% ( $p < 0,001$ ), а при ХРГ – на 24,4% ( $p < 0,001$ ).



*Рис 3.3. Стан агрегації тромбоцитів (%) та їх кількості ( $10^9/l$ ) у хворих на хронічний гепатит.*



Якщо тромбоцити у хворих на ХВГ(п) склали  $115,6 \pm 6,30 \cdot 10^9 / \text{л}$ , то при ХВГ(м) і ХРГ, відповідно,  $123,6 \pm 6,2 \cdot 10^9 / \text{л}$  ( $p < 0,001$ ) і при ХРГ  $130,7 \pm 6,2 \cdot 10^9 / \text{л}$  ( $p < 0,001$ ). Суттєвих відмінностей у кількості тромбоцитів у хворих на ХВГ(м) і ХРГ не виявлено ( $p > 0,5$ ).

Індекс адреналініндукованої агрегації тромбоцитів (норма  $31,75 \pm 5,78\%$ ) у хворих на ХВГ(п) складав  $(51,90 \pm 3,12)\%$ , ( $p < 0,01$ ), у осіб на ХВГ(м) –  $(50,54 \pm 2,73)\%$ , ( $p < 0,01$ ), а у хворих на ХРГ –  $(6,82 \pm 2,51)\%$ , ( $p < 0,01$ ). Істотних відмінностей у зміні реологічних властивостей крові за показниками адреналініндукованої агрегації тромбоцитів при різних варіантах перебігу ХГ не спостерігали, хоча і відмічено наростання гіперагрегабельності тромбоцитів при збільшенні активності перебігу захворювання (рис. 3.3).

Наведені дані дозволяють зробити висновок про те, що наявність гіперагрегаційного синдрому при ХГ зумовлена посиленням процесів агрегації тромбоцитів і, як наслідок, – зменшенням їх кількості, причому ці зміни чітко залежать від варіанта перебігу захворювання. Так, при ХВГ(п) схильність тромбоцитів до гіперагрегації значно підвищена, порівняно з нормою, і з іншими формами гепатитів. Зміни числа тромбоцитів в одиниці об'єму при ХВГ(м) і ХРГ мають тенденцію до зменшення, однак при ХВГ(п) ці зміни є більш вираженими.

Отже, найглибші зрушення реологічних характеристик крові були при ХВГ(п), дещо менші – при ХВГ(м) і найменше виражені – при ХРГ.

### **3.4. Стан печінкового кровотоку у хворих на хронічний гепатит**

Аналіз стану кровотоку печінки, який визначали за показниками реогепаатографії, показав суттєві зміни в кровонаповненні печінки при (ХГ) і деякі особливості цих змін, залежно від варіанта перебігу захворювання.

Амплітуда систолічної хвилі (Ас) РГГ при всіх варіантах ХГ була значно нижчою, ніж у здорових ( $p < 0,001$ ). Найбільш

виражене зниження кровонаповнення печінки – при ХВГ(п), а в пацієнтів з ХВГ(м) і ХРГ ці зміни були дещо меншими. Так, Ас у хворих на ХВГ(п) була меншою від Ас у здорових на 48,9 % ( $p < 0,001$ ), при ХВГ(м) – на 38,8 % ( $p < 0,001$ ) і при ХРГ – на 27,7 % ( $p < 0,001$ ). Причому, якщо у хворих на ХВГ(п) Ас складала  $(0,090 \pm 0,006)$  Ом, то при ХВГ(м) і ХРГ, відповідно,  $(0,110 \pm 0,004)$  Ом ( $p < 0,01$ ) і  $(0,130 \pm 0,007)$  Ом ( $p < 0,001$ ).

Амплітуда діастолічної хвилі (Ад) РГГ вірогідно зменшувалась лише при ХВГ(п) до  $(0,055 \pm 0,003)$  Ом, порівняно з  $(0,080 \pm 0,004)$  Ом у здорових ( $p < 0,001$ ). У разі розвитку ХВГ(м) і ХРГ Ад мала лише тенденцію до зниження, хоч і залишалася вірогідно вищою, ніж у хворих на ХВГ(п). Суттєвих відмінностей Ад у хворих на ХВГ(м) і ХРГ не виявлено ( $p > 0,1$ ).

Аналіз відношення артеріального кровотоку до венозного показав, що у хворих на ХВГ(п) існує виражений венозний застій у печінці. Показник Ас/Ад у цих хворих був найнижчим і склав  $(1,73 \pm 0,05)$  відн.од. проти  $(2,11 \pm 0,12)$  відн.од. у здорових. Суттєвої різниці у кровотоці печінки за показниками Ас/Ад при різних варіантах ХГ констатувати не вдалося, хоч і відзначено зниження цього показника при збільшенні активності перебігу захворювання.

Описані характеристики змін кровонаповнення печінки підтверджуються величинами Ріс і Рід. При всіх формах ХГ спостерігали як вірогідне зниження кровонаповнення печінки під час систоли, так і збільшення венозного застою. Ріс у хворих на ХВГ(п) був нижчим, ніж у здорових, на 47,1% ( $p < 0,001$ ), при ХВГ(м) – на 33,73% ( $p < 0,01$ ), а при ХРГ на 24,42% ( $p < 0,01$ ). Більше того, за вказаним показником усі форми ХГ відрізнялися між собою ( $p < 0,01$ ).

Найглибші зрушення у систолічному кровонаповненні печінки були наявні при ХВГ(п), дещо менші – при ХВГ(м) і найменше виражені – при ХРГ.

Аналогічними були і зміни показника Рід. При всіх формах ХГ відмічається достовірне зменшення даного показника. Найвагомніше Рід знижується при ХВГ(п) до  $(0,54 \pm 0,03)$  відн.од. проти  $(0,89 \pm 0,06)$  відн.од., порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів

Таблиця 3.6

**Стан кровотоку печінки за даними реогепаатографії у хворих із різними варіантами хронічного гепатиту ( $M \pm m$ )**

Показник, од. виміру	Здорові	Варіант ХГ		
		ХВГ(п)	ХВГ(м)	ХРГ
Ас, Ом	0,180±0,006	0,090±0,006 $p_{1-2} < 0,001$	0,110±0,004 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	0,130±0,007 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,02$
Ад, Ом	0,080±0,004	0,055±0,003 $p_{1-2} < 0,001$	0,064±0,003 $p_{1-3} > 0,1$ $p_{2-3} < 0,05$	0,070±0,003 $p_{1-4} > 0,1$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,1$
Ас/Ад, відн.од.	2,16±0,12	1,73±0,05 $p_{1-2} < 0,001$	1,91±0,09 $p_{1-3} > 0,2$ $p_{2-3} > 0,5$	1,86±0,01 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} > 0,5$ $p_{3-4} > 0,5$
Ріс, відн.од.	1,72±0,10	0,91±0,04 $p_{1-2} < 0,001$	1,14±0,05 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	1,30±0,03 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Рід, відн.од.	0,89±0,06	0,54±0,03 $p_{1-2} < 0,001$	0,64±0,04 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	0,70±0,03 $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,2$
$\alpha$ , с	0,14±0,01	0,26±0,04 $p_{1-2} < 0,01$	0,22±0,01 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,5$	0,18±0,01 $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} > 0,5$ $p_{3-4} < 0,001$
Мп, %	16,81±0,82	27,86±0,69 $p_{1-2} < 0,001$	23,52±0,92 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	21,43±0,85 $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,1$

П р и м і т к а. р – вірогідність між показниками у здорових (1), хворих на ХВГ(п) (2), ХВГ(м) (3) та ХРГ (4).

з ХВГ(м) і ХРГ ці зміни були менш вираженими. При ХВГ(м) Рід зменшується на 28,09% ( $p < 0,01$ ), а при ХРГ – на 21,35% ( $p < 0,01$ ), порівняно з групою здорових. При ХВГ(п) зниження даного показника складало 39,33% ( $p < 0,001$ ).

Показники максимального систолічного наповнення і модуля пружності дозволили ствердити у хворих на ХГ зміни еластичності артерій. Причому ступінь цих змін чітко залежала від варіанта перебігу захворювання. Так, час а найсуттєвіше зростав при ХВГ(п) – на 85,7% і при ХВГ(м) – на 57,1%. При ХРГ збільшення часу максимального систолічного кровонаповнення складав лише 28,5% проти аналогічного показника у здорових осіб.

Модуль пружності був найвищим у хворих на ХВГ(п) і складав  $(27,86 \pm 0,69)\%$  проти  $(16,81 \pm 0,82)\%$  у здорових ( $p < 0,001$ ). При ХВГ(м) і ХРГ величини модуля пружності були дещо нижчими і, відповідно, складали  $(23,52 \pm 0,92)\%$  ( $p < 0,01$ ) і  $(21,43 \pm 0,85)\%$  ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, розвиток ХГ супроводжується суттєвими змінами кровотоку в печінці, які, з одного боку, характеризуються зменшенням систолічного наповнення печінки, а з іншого – наростанням ознак венозного застою. Ступінь цих змін визначається варіантом перебігу захворювання. Найбільш глибокими вказані процеси були при ХВГ(п), що потребує цілеспрямованого застосування відповідних лікарських засобів.

### **3.5. Морфологічна характеристика змін у печінці при хронічному гепатиті**

Для розподілу хронічних гепатитів нами використовувався гістологічний критерій, який відповідає рекомендаціям Міжнародного конгресу гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994р.). Виходячи з цього, характеристика хронічного гепатиту базувалась на оцінці основних патологічних процесів у печінці: запальна інфільтрація та склероз портальних та перипортальних трактів, дистрофічні зміни гепатоцитів, наявність та ступінь поширення фіброзної тканини в печінці, що дозволяє не тільки встановити діагноз, а також визначити ступінь пошкодження та фазу патологічного процесу в печінці [229, 220].

Морфологія печінки при хронічних гепатитах вивчена за допомогою лапароскопії з наступною біопсією тканини печінки. При морфологічному дослідженні біоптатів печінки у 34 хворих на ХГ виявлені характерні відмінності, залежно від форми перебігу захворювання.

Так, ХВГ(п) гістологічно характеризується поєднанням дистрофічних процесів у печінкових клітинах і запально-проліферативних у сполучній тканині печінки. Виявляються дистрофічні зміни гепатоцитів від помірних до різко виражених. У більшості випадків наявна зерниста і вакуольна дистрофія (рис.3.1).

У міру наближення до периферії часточки дистрофічні зміни збільшуються (рис.3.2). Периферичні ступінчаті некрози паренхіми – piecemeal necrosis – характеризуються оточенням ділянок некрозу лімфоцитами і макрофагами.

Для даної форми гепатиту характерні і регенераторні процеси. Зустрічаються крупні гепатоцити з великими ядрами, а також численні двоядерні печінкові клітини, які розташовуються дифузно по всій паренхімі або в окремих острівцях-регенератах (рис.3.1). На думку С.Д. Подимової і співавт.(1995), це забезпечує збереження функції печінки в умовах вираженої дистрофії, а з іншого боку – вузли-регенерати створюють тиск на тканину, яка оточуює судини, викликаючи постсинусоїдальну гіпертензію [163].

Найбільш виражені зміни відбуваються в порталних трактах і перипортальній зоні. Портальні тракти значно розширені за рахунок проліферації фібробластів і лімфоцитів. Практично у всіх порталних полях виявляються вогнища гістіолімфоцитарної інфільтрації, яка поширюється за межі порталних трактів, всередину часточок, що й зумовлює руйнування межової пластинки (рис. 3.3). Печінкові синусоїди різко розширені і переповнені кров'ю (рис. 3.4). Такі зміни відповідають стадії ХВГ(п) з помірним ступенем активності.

При аналізі препаратів, зафарбованих за методом Mallory [125], при ХВГ(п) спостерігають широкі поля сполучнотканинних елементів, що розташовані вздовж перипортальних трактів. Від даних структур відходять численні сполучнотканинні тяжі, які глибоко проникають в паренхіму печінки, з'єднуючи порталні тракти між собою (рис.3.5)

Використовуючи методику Д.Д. Зербино і Л.Л. Лукасевич [70], в судинному руслі печінки виявлено наступні зміни: стінки печінкових синусоїдів значно потоншені, а також деякі з них повністю тромбовані фібрином, переважно середнього ступеня зрілості. Іноді спостерігаються розриви синусоїдних капілярів з мікрогеморагіями в перисинусоїдальні простори (простори Діссе). В крупніших судинах (міжчасточкові артерії і вени) спостерігають численні передтромби, що складаються з великої кількості палочкоподібних, коротких ниток та голкоподібних структур з фібрину, а також зрілі пристінкові (рідше обтуруючі) виключно фібринові тромби з фібрину різного ступеня зрілості (рис. 3.6). Наявні пристінкові тромби з молодого і з виключно зрілого фібрину, а також тромби з поєднанням як молодого, так і зрілого фібрину, що свідчить про прогресування патологічних змін у судинному руслі печінки.

При ХВГ(м) дистрофічні зміни гепатоцитів виражені помірно: незначне набухання ядер печінкових клітин, поява в їх цитоплазмі зернистості (зерниста дистрофія). У деяких ділянках спостерігаються поодинокі вогнищеві некрози .

Про регенераторні зміни свідчить наявність значної кількості гіперхромних двоядерних гепатоцитів. Помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація спостерігається як по ходу портальних трактів, так і в паренхімі печінки (вогнищеві інфільтрати, не пов'язані з крупними судинами) (рис. 3.7). В деяких ділянках помітні дрібновогнищеві проліферати зірчастих ендотеліоцитів.

Зафарбовування препаратів за Mallory підтверджує те, що сполучнотканинні розростання при ХВГ(м) найбільш виражені саме вздовж перипортальних трактів. Проникнення сполучнотканинних елементів у частки з розділенням останніх на окремі сегменти виражено значно менше, ніж при ХВГ(п) (рис. 3.8).

У судинному руслі печінки за методом Д.Д. Зербино виявлено такі ж зміни, як і при ХВГ(п): синусоїдні капіляри розширені, повнокровні. Однак тромбування їх, як і розриви з мікрогеморагіями, спостерігаються значно рідше.

У крупніших судинах, на відміну від ХВГ(п), тромби зустрічаються рідко. Натомість, у переважній більшості міжчасточко-

вих і крупніших судин на їх стінках спостерігаються фібринові нашарування із зрілого фібрину .

Значно рідше, ніж при ХВГ(п), зустрічається тромбування міжчасточкових судин. Причому, в даному випадку тромби складаються з молодого фібрину, що свідчить про високу активність фібринолітичних процесів, які не дають дозріти молодому фібрину (рис. 3.9).

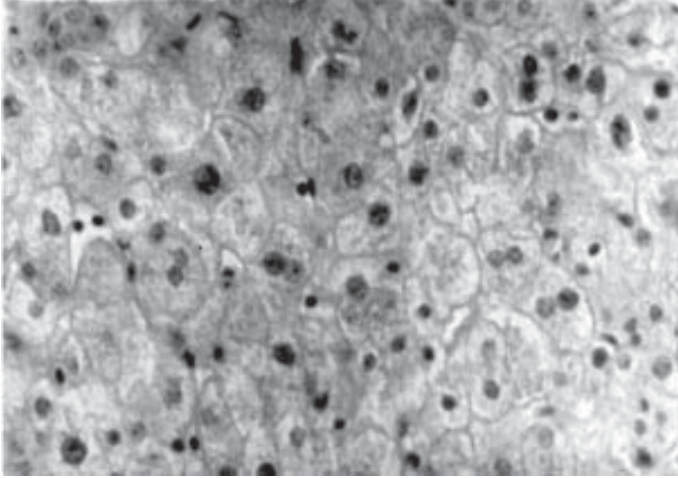
При ХРГ спостерігаються вогнища гідропічної дистрофії, іноді – незначні ділянки некрозу паренхіми. Регенераторні зміни при ХРГ проявляються клітинами різних розмірів з різної величини ядрами, великою кількістю дво- і багатоядерних клітин у дисконкомплексованих печінкових балках. Портальні тракти розширені, помірно інфільтровані лімфогістіоцитарними елементами. Місцями запальний інфільтрат проникає з них в периферичні відділи часточки. Рідше спостерігається дифузна інфільтрація паренхіми печінки (рис. 3.10).

Зафарбування зрізів печінки при ХРГ за Mallory вказує на те, що сполучнотканинна реакція при даній формі гепатиту виражена слабо. Виявляються блідо-сині поля сполучної тканини вздовж портальних трактів (рис. 3.11).

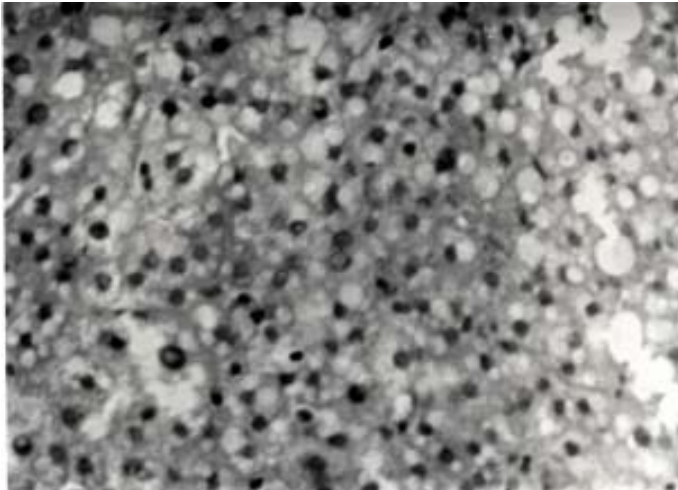
Характерною відмінністю судинних змін при ХРГ (при аналізі препаратів, зафарбованих за Д.Д. Зербино) є менш виражене тромбування синусоїдів і капілярів. Спостерігається виражене повнокрів'я як дрібних, так і крупних судин (рис. 3.12).

Відкладання фібрину більше виражене в крупних судинах, де спостерігаються пристінкові тромби із зрілого і молодого фібрину, а також, рідше, тромбовані молодим фібрином міжчасточкові судини.

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити виновок, що при різних формах гепатитів є багато спільних морфологічних ознак: вакуольно-гідропічні та зернисті дистрофії, вогнища некрозів, ознаки регенераторних процесів, лімфогістіоцитарні інфільтрати, повнокрів'я судинного русла з відкладанням фібрину різного ступеня зрілості.

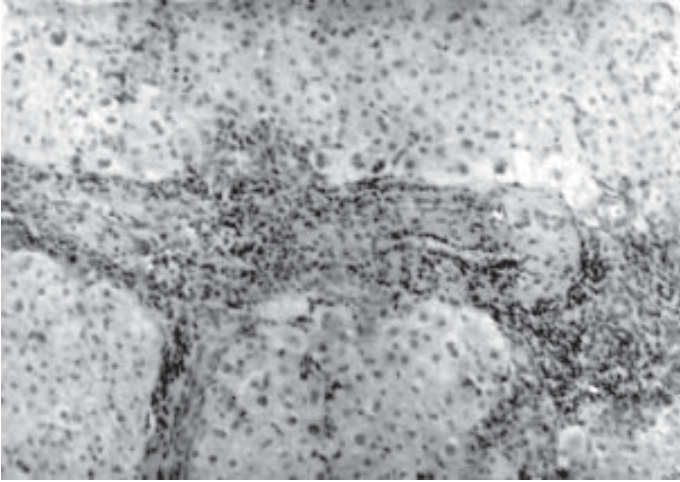


*Рис.3.1.* Зерниста і дрібновакуольна дистрофія гепатоцитів.  
Регенераторні прояви з боку печінкових клітин при ХВГ(п).  
Заф. гематоксиліном і еозином. Зб. 10х20.

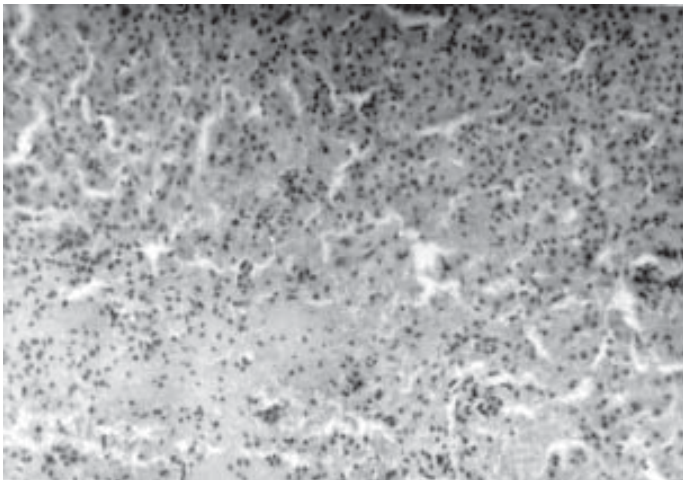


*Рис.3.2.* Різко виражена вакуольно-гідропічна дистрофія гепатоцитів  
при ХВГ(п).  
Заф. гематоксиліном і еозином. Зб. 10х8.

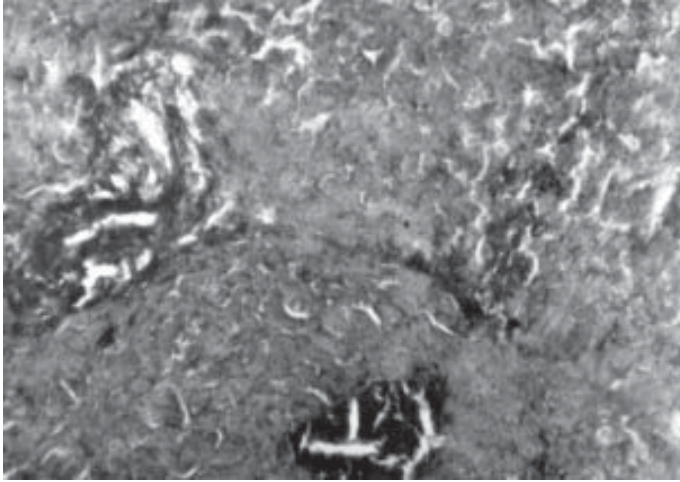




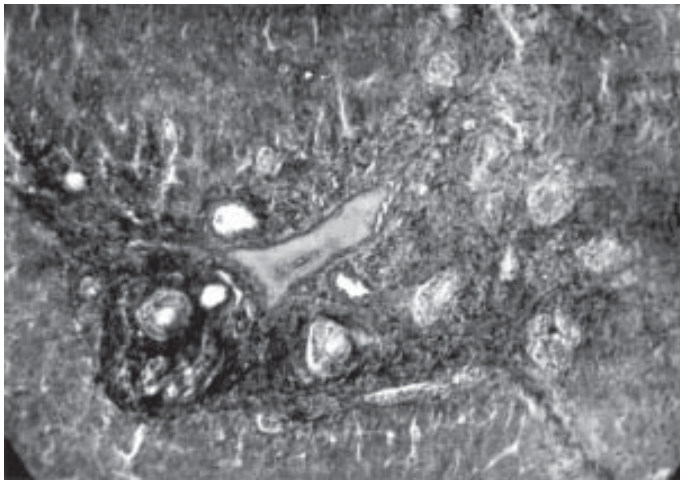
*Рис.3.3.* Проліферація сполучнотканинних елементів по ходу портальних трактів з проникненням в дольку при ХВГ(п).  
Заф. гематоксиліном і еозином. Зб. 10x8.



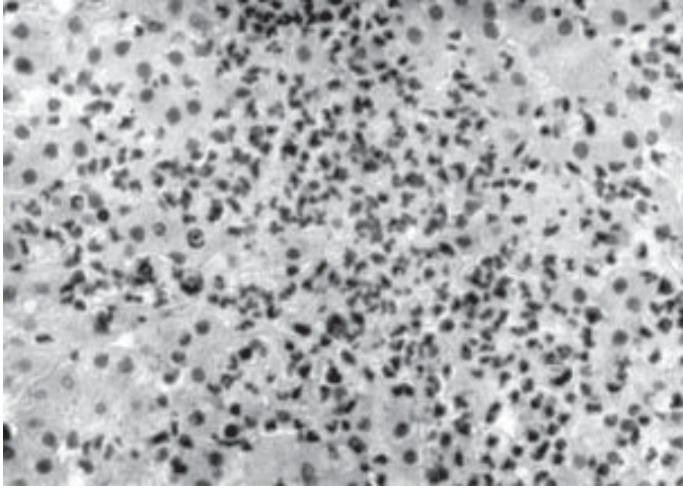
*Рис.3.4.* Повнокрів'я синусоїдних капілярів при ХВГ(п).  
Заф. гематоксиліном і еозином. Зб. 10x20.



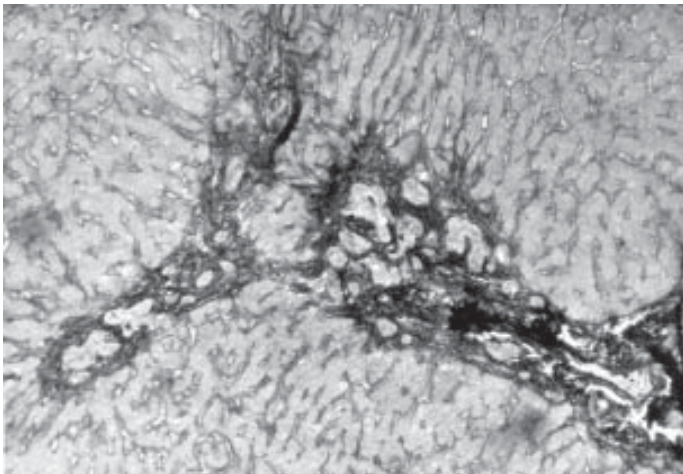
*Рис.3.5.* Поля розростання сполучної тканини при ХВГ(п).  
Заф. за Mallory. Зб 10х8.



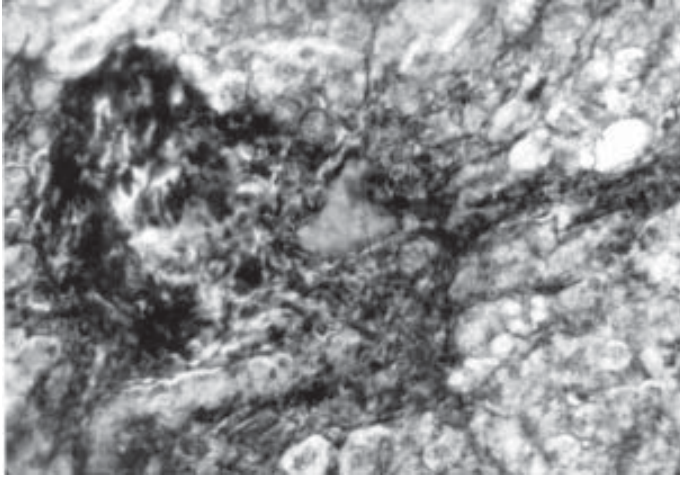
*Рис.3.6.* Крововилив у паренхіму печінки. Фібринові тромби з молодого і зрілого фібрину в міжчасточковій артерії і вені. Мікрокрововиливи в паренхіму.  
Метод ОЧГ. Зб. 10х8.



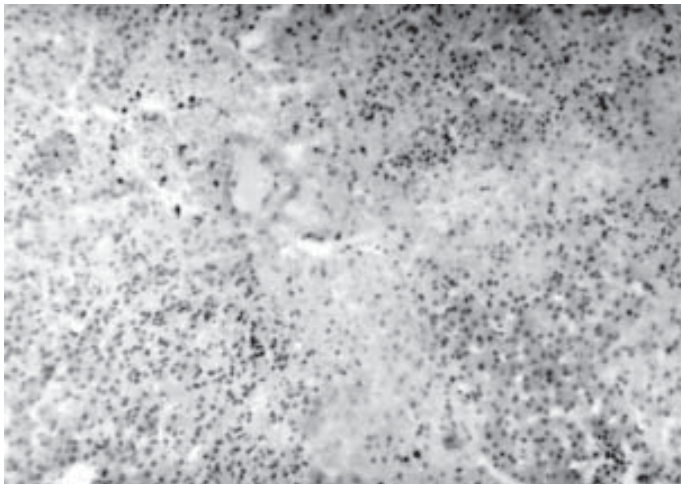
*Рис.3.7.* Проникнення запального інфільтрату всередину дольки.  
Дистрофічні зміни гепатоцитів при ХВГ(м).  
Заф. гематоксиліном і еозином. Зб. 10х20.



*Рис.3.8.* Сполучнотканинні розростання по ходу перипортальних  
трактів при ХВГ(м).  
Заф. за Mallory. Зб. 10х20

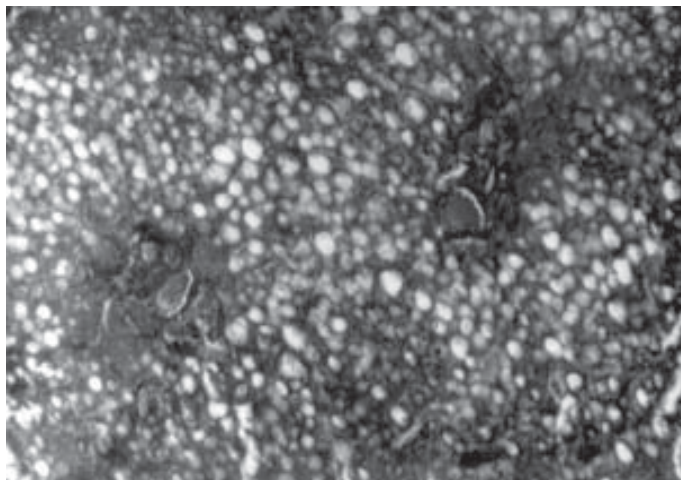


*Рис.3.9.* Тромб з молодого фібрину в судині печінки при ХВГ(м).  
Метод ОЧГ. Зб. 10х20.

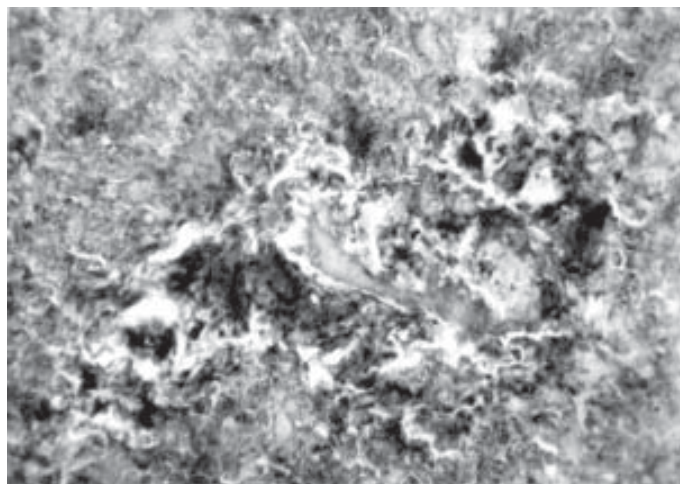


*Рис.3.10.* Дифузний лімфогістіоцитарний інфільтрат всередині дольки  
при ХРГ.  
Заф. гематоксиліном і еозином. Зб. 10х20.





*Рис.3.11.* Поля сполучної тканини по ходу перипортальних трактів і вакуольна дистрофія гепатоцитів при ХРГ.  
Заф. за Mallory. 36. 10x20.



*Рис.3.12.* Повнокрів'я міжчасточкової судини і синусоїдних капілярів при ХРГ.  
Заф. ОЧГ. 36. 10x20.

### 3.6. Морфометричне дослідження біоптатів печінки

Морфометричний аналіз біоптатів печінки вказує на чіткі відмінності метричних показників гепатоцитів при різних формах гепатитів. Площа печінкових клітин при ХВГ(п) і ХВГ(м) достовірно нижча, ніж при контролі. При ХРГ його середнє значення незначно перевищує норму (табл. 3.7).

При порівняльному аналізі гістограм розподілу гепатоцитів за величиною  $S_1$  встановлено, що вони мають унімодальний характер (рис. 3.1). У нормі пік гістограми знаходиться в інтервалі 150,0-200,0 мкм<sup>2</sup>. Подібний характер має гістограма хворих на ХВГ(м). Незначне зростання середнього значення показника  $S_1$  в цьому випадку пояснюється збільшенням кількості клітин, площа яких перевищує 300,0 мкм<sup>2</sup>, до 13,15% (3,51% при контролі). У хворих на ХРГ значно зростає кількість гепатоцитів, площею 50,0-150,0 мкм<sup>2</sup> за рахунок зниження відсотка клітин, площею понад 300,0 мкм<sup>2</sup>. У хворих на ХВГ(м) клітини, площею до 150,0 мкм<sup>2</sup> домінують і складають 77,20% від загальної їх кількості.

Тенденція до зниження середніх значень показника площі ядра печінкових клітин виявлена при всіх досліджуваних формах хронічного гепатиту (див.табл.3.7). На гістограмі розподілу гепатоцитів за величиною показника  $S_2$  (рис.3.2) видно, що в нормі переважають клітини, площа ядра яких складає понад 30,0 мкм<sup>2</sup> (78,89%).

У хворих на ХВГ(м) відсоток таких клітин знижується до 53,53%. У хворих на ХРГ переважають гепатоцити з ядрами, площа яких менша 30,0 мкм<sup>2</sup> (66,66%). У хворих на ХВГ(п) зміщення піку гістограми вліво особливо помітне внаслідок переважання клітин з дрібними ядрами (76,77%)

Порівнюючи значення показника  $S$  (див. табл. 3.7), необхідно вказати, що при ХВГ(м) і ХРГ зміни площі гепатоцитів та їх ядер мають пропорційний та однонаправлений характер, тому величина відношення площа ядра/площа клітини незначно відрізняється від контролю.

При ХВГ(п) відносно невелике зменшення середніх значень показника  $S_2$  супроводжується зростанням величини площі клітини, внаслідок чого величина їх відношення при цьому захворю-

Таблиця 3.7

**Морфометричні показники гепатоцитів при контролі та різних формах хронічного гепатиту (M±m)**

Метричні показники	Норма	Варіант ХГ		
		ХВГ(п)	ХВГ(м)	ХРГ
Площа гепатоцита ( $S_1$ ) мкм <sup>2**</sup>	185,03±3,87	126,20±1,66	141,58±1,46	198,87±6,01
Площа ядра гепатоцита ( $S_2$ ) мкм <sup>2**</sup>	36,73±0,73	25,47±0,36	27,67±0,29	34,36±0,99
Відношення площі ядра до площі клітини (S) ***	0,206±0,004	0,209±0,003	0,208±0,001	0,183±0,004
Коефіцієнт форми клітини ( $F_1$ ) ****	1,06±0,002	1,10±0,003	1,14±0,004	1,15±0,007
Коефіцієнт форми ядра ( $F_2$ ) *	1,05±0,002	1,08±0,003	1,10±0,002	1,07±0,004

П р и м і т к а : \* –  $p < 0,001$  в усіх випадках;  
 \*\* –  $p > 0,05$  при порівнянні ХВГ(м) з контролем;  
 \*\*\* –  $p > 0,05$  при порівнянні ХВГ(п) з контролем, ХВГ(п)  
 з ХРГ, ХРГ з ХВГ(м);  
 \*\*\*\* –  $p > 0,05$  при порівнянні ХРГ з ХВГ(м).

ванні значно знижується. Гістограми розподілу гепатоцитів за величиною S носять унімодальний характер, пік яких знаходиться в інтервалі 1,15-1,20 (рис. 3.3).

У хворих з різними формами хронічного гепатиту достовірно відрізняється від норми величина коефіцієнта форми клітини (див.табл. 3.7). При аналізі гістограм розподілу печінкових клітин за величиною показника  $F_1$  (рис. 3.4) визначається зростання кількості гепатоцитів, в яких значення коефіцієнта форми складає 1,15-1,20, при різних формах хронічного гепатиту.

При контролі відносна кількість таких клітин не перевищує 1%. При хронічних гепатитах з'являється численна популяція клітин неправильної форми ( $F_1 > 1,20$ ), які відсутні в препаратах контрольної групи. При ХРГ їх кількість складає 7,57%, при ХВГ(м) – 15,18%, при ХВГ(п) – 23,23% від загальної кількості печінкових клітин.

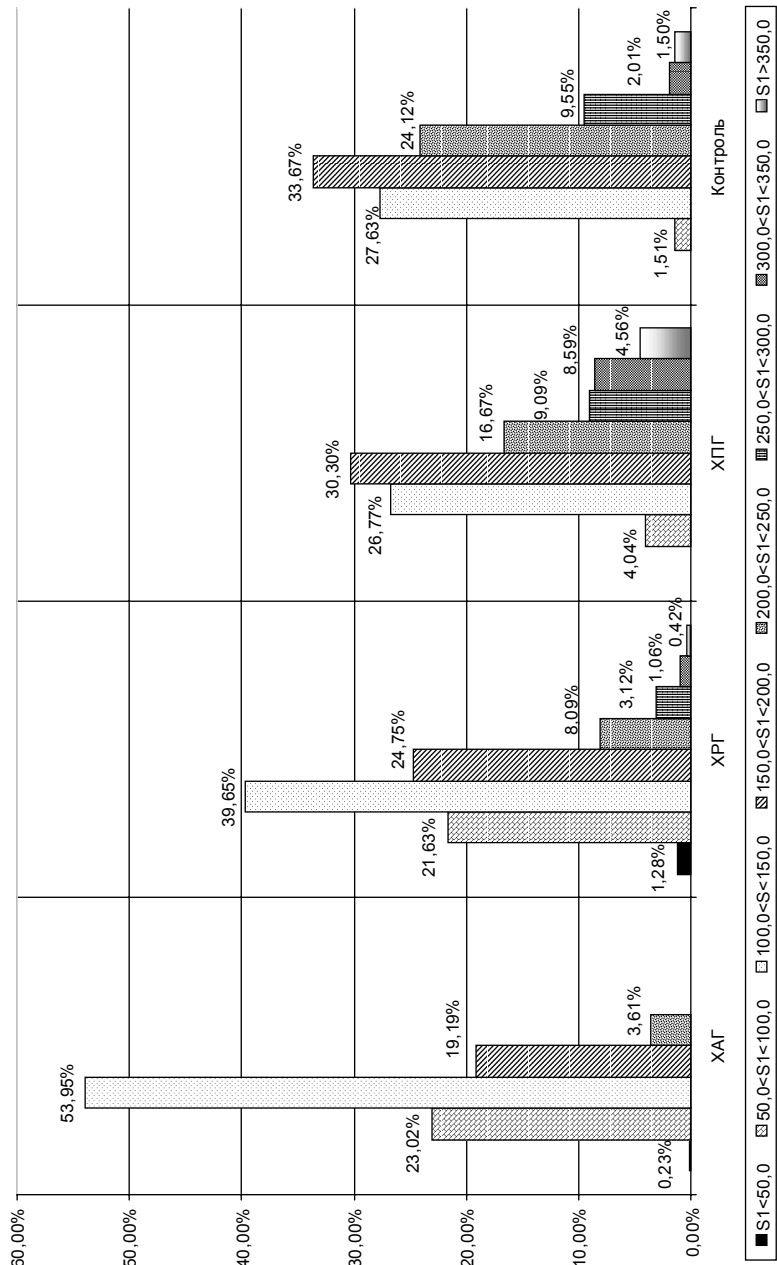


Рис. 3.1. Гістограма розподілу гепатоцитів за величиною площі клітини (S<sub>1</sub>) при різних формах хронічного гепатиту.



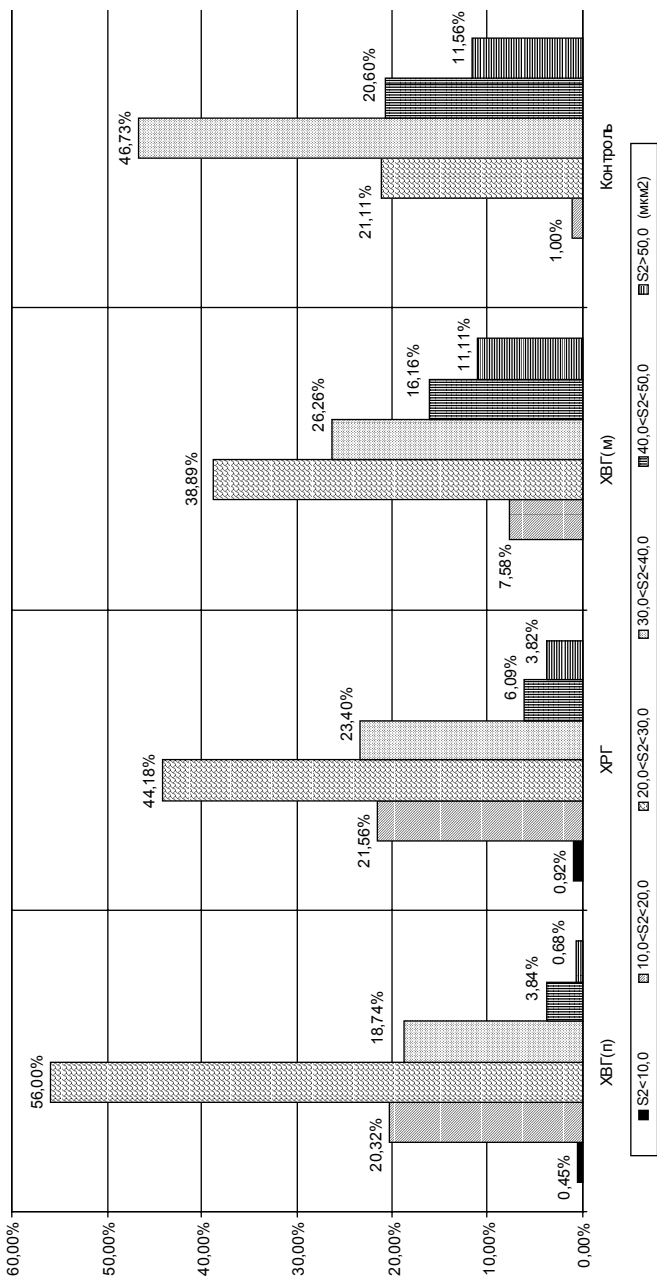


Рис. 3.2. Гістограма розподілу гепатоцитів за величиною площі ядра ( $S_2$ ) при різних формах хронічного гепатиту.

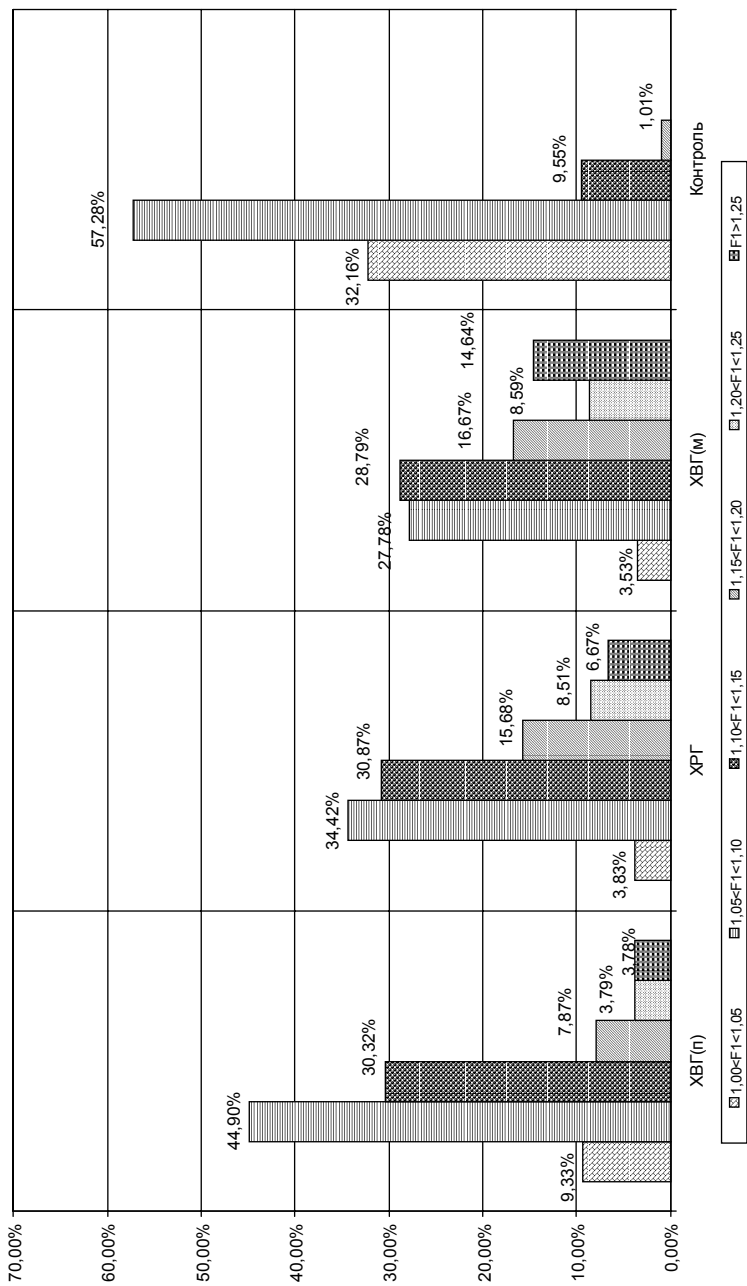


Рис.3.3. Гістограма розподілу гепатоцитів за величиною коефіцієнта (S) при різних формах хронічного гепатиту.

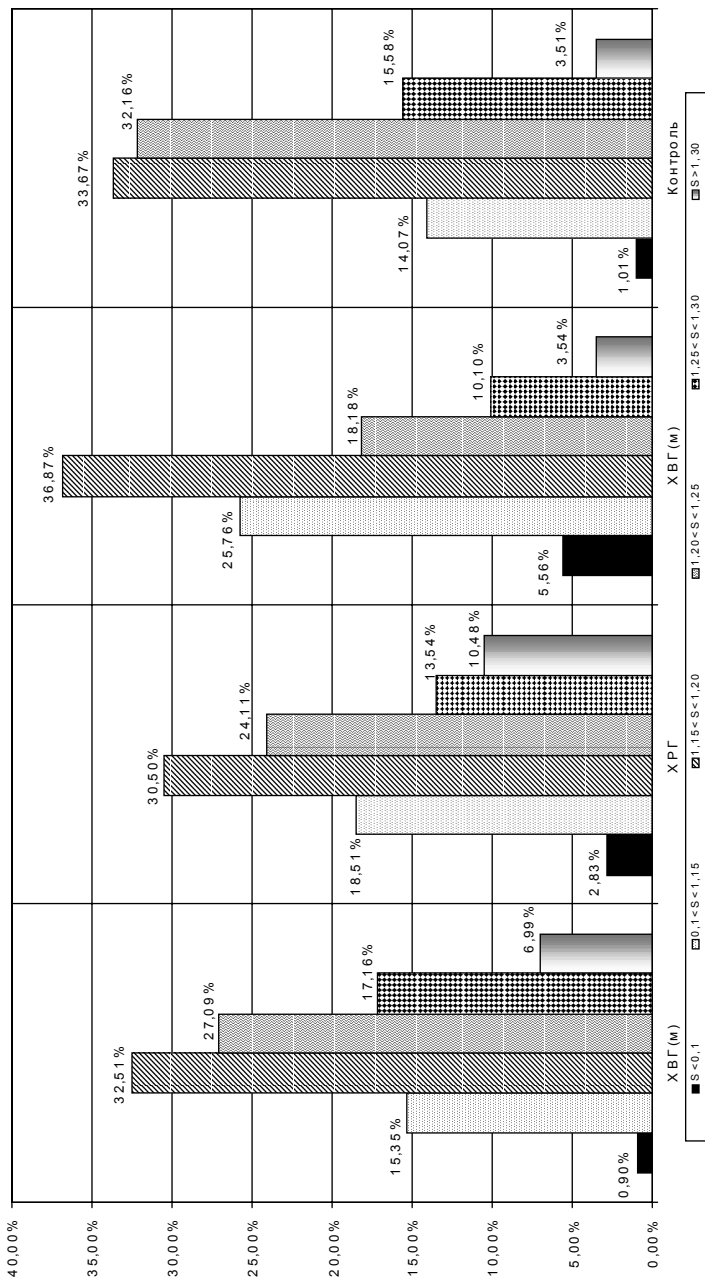


Рис. 3.4. Гістограма розподілу гепатоцитів за величиною коефіцієнта форми клітини (F,) при різних формах хронічного гепатиту.

Зміни показника форми ядра при різних формах хронічного гепатиту однотипні – спостерігається достовірно значиме збільшення величини показника  $F_2$  (див. табл. 3.7). При цьому найбільше клітин з ядрами неправильної форми ( $F_2 > 1,1$ ) визначається при ХВГ(п), найменше – при ХРГ (рис. 3.5).

При аналізі діаграм, які характеризують кореляційні співвідношення між метричними показниками гепатоцитів у нормі. Встановлено, що печінкові клітини у практично здорових осіб є однорідною популяцією клітин площею 94-385 мкм<sup>2</sup>, коефіцієнт форми яких коливається від 1,0 до 1,19 і мало залежить від розміру клітини (рис. 3.6). Площа ядра складає 18-79 мкм<sup>2</sup>, між величиною клітини і ядра існує прямопропорційна залежність. Значення коефіцієнта форми ядра коливається від 1,0 до 1,19 і не залежить від розмірів ядра.

Для ХВГ(п) характерна поява популяції гепатоцитів площею понад 350,0 мкм<sup>2</sup> з великими ядрами. При цьому з'являються клітини різних розмірів неправильної форми з деформованими ядрами (рис. 3.7).

Визначальною особливістю ХВГ(м) є більш виражена деформація клітин площею 50,0-150,0 мкм<sup>2</sup> та невеликих ядер площею від 15,0 до 25,0 мкм<sup>2</sup> (рис.3.8).

Діаграми, що характеризують кореляційні співвідношення метричних показників при ХРГ, вказують на однорідність популяції гепатоцитів (рис. 3.9). Переважно вони є невеликими клітинами округлої форми з дрібними округлими ядрами.

Таким чином, проведені морфометричні дослідження біоптатів печінки при різних формах хронічного гепатиту вказують на розвиток глибоких дистрофічних змін у гепатоцитах. Зокрема, при ХВГ(п), ступінь цих змін значно відрізнявся як від норми, так і від інших форм перебігу хронічного гепатиту.

У хворих на ХВГ(м) існує лише тенденція до зниження середніх значень показника площі ядра печінкових клітин, а зміни площі гепатоцитів та їх ядер мають пропорційний характер. При ХРГ вказані зміни були менш вираженими, незначно відрізнялися від контролю і мали, в основному, пристосувальний характер.

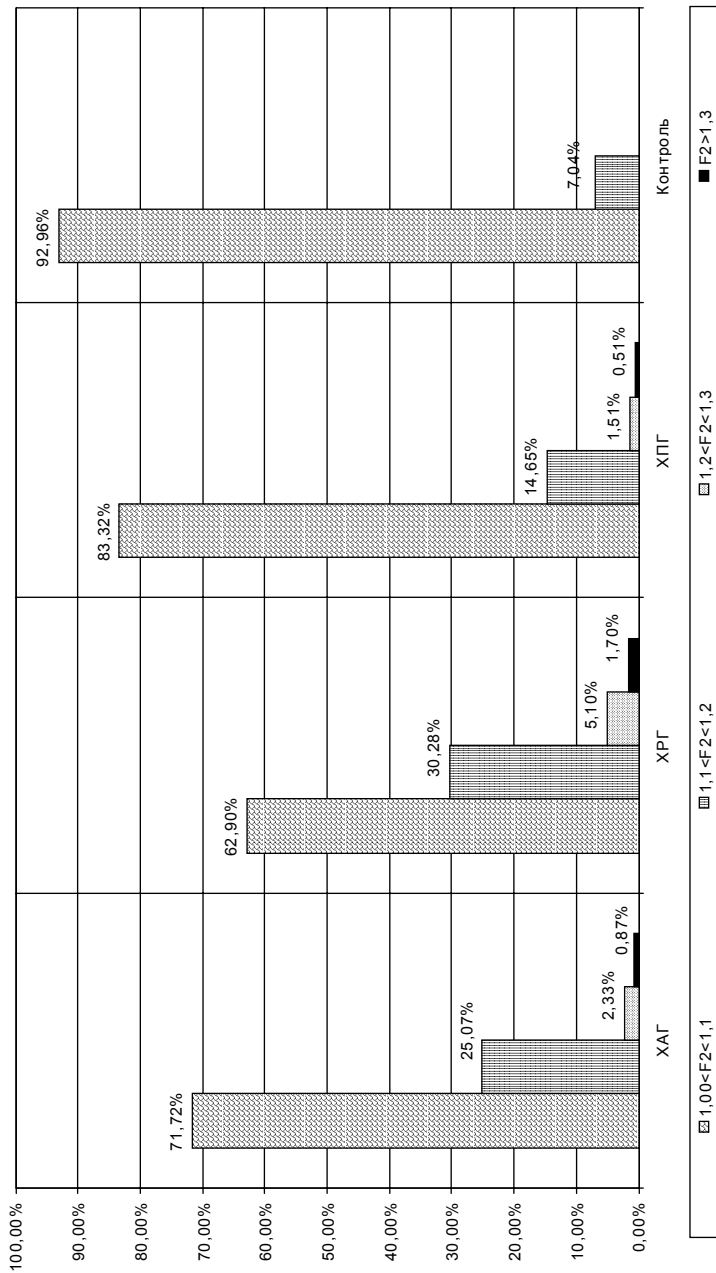
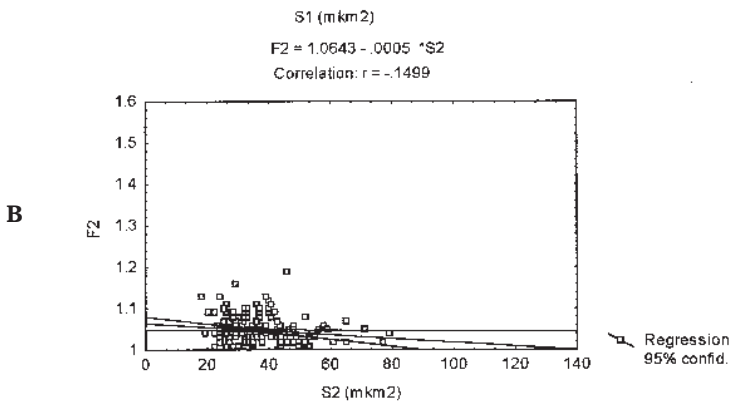
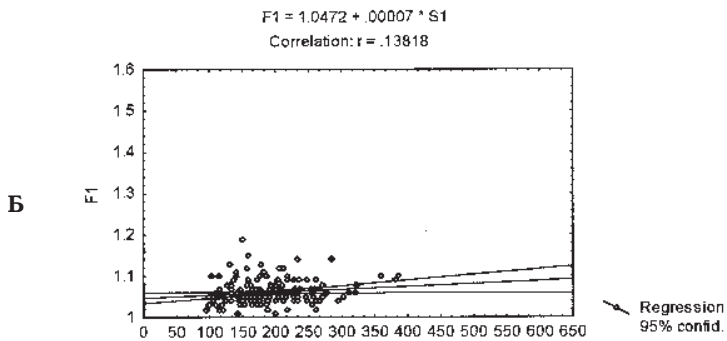
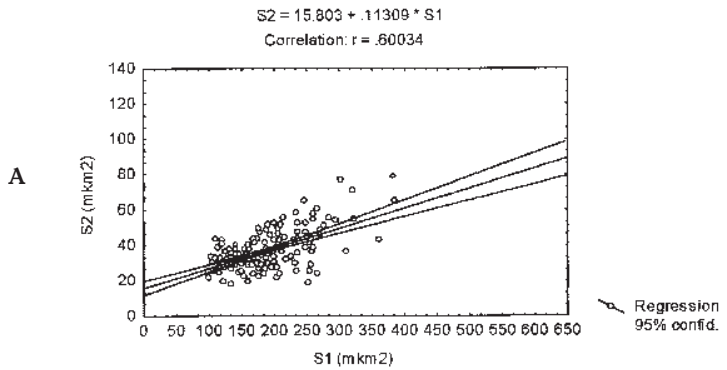
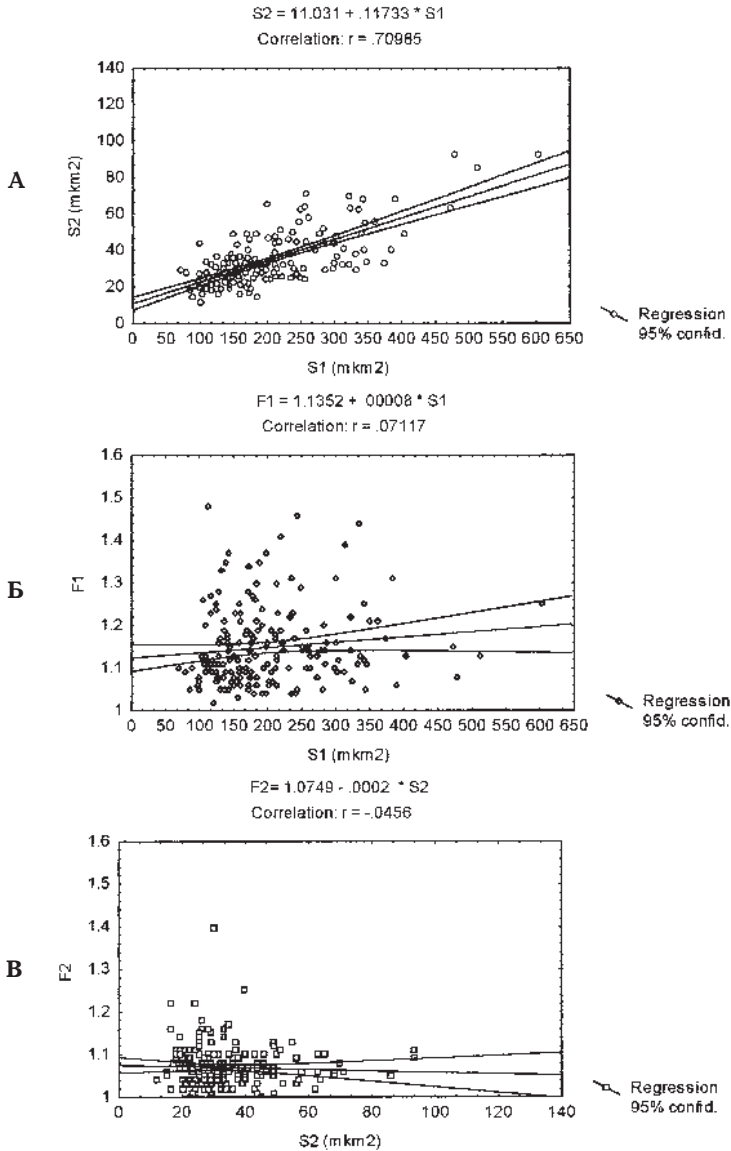


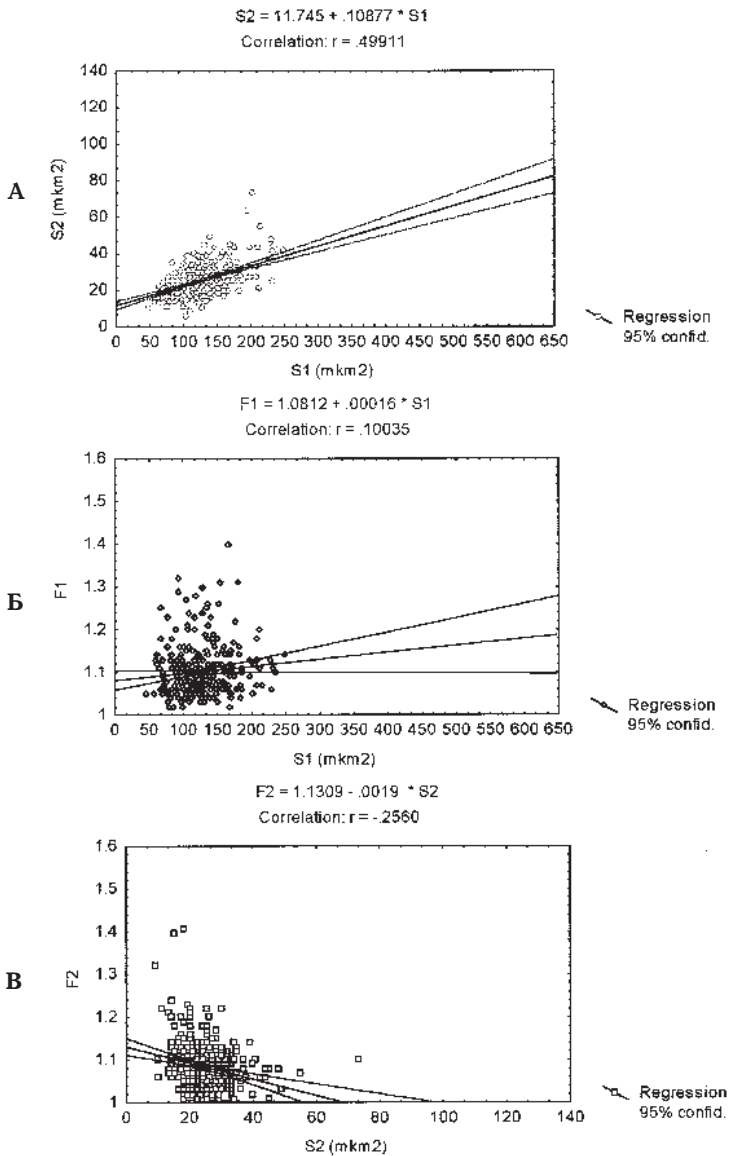
Рис.3.5. Гістограма розподілу гепатозитів за величиною коефіцієнта форми ядра ( $F_2$ ) при різних формах хронічного гепатиту.



*Рис.3.6.* Діаграма, що характеризує метричні співвідношення гепатоцитів у контролі А-площі клітини і площі ядра; Б-площі клітини і коефіцієнта форми гепатоцита; В-площі ядра і коефіцієнта його форми.

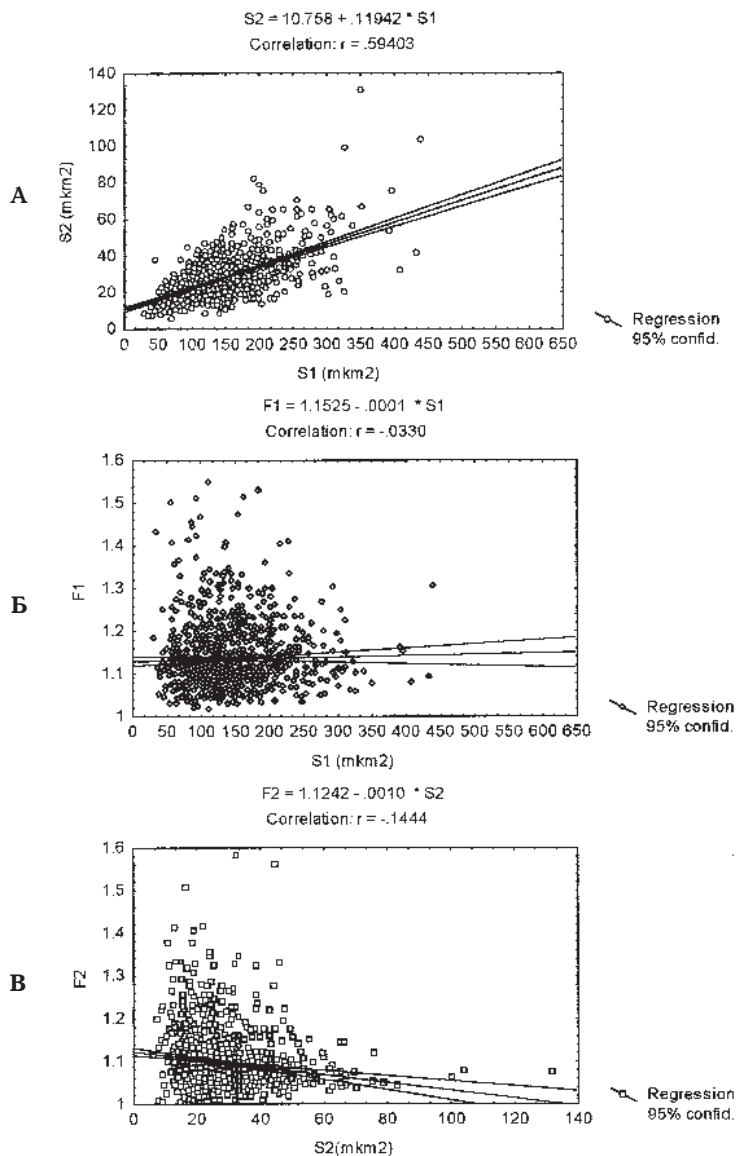


*Рис. 3.7.* Діаграма, що характеризує метричні співвідношення гепатоцитів при ХВГ(п) А-площі клітини і площі ядра; Б-площі клітини і коефіцієнта форми гепатоцита; В-площі ядра і коефіцієнта його форми.



*Рис. 3.8.* Діаграма, що характеризує метричні співвідношення гепатоцитів при ХВГ(м) А-площі клітини і площі ядра; Б-площі клітини і коефіцієнта форми гепатоцита; В-площі ядра і коефіцієнта його форми.





*Рис. 3.9* Діаграма, що характеризує метричні співвідношення гепатоцитів при ХРГ А-площі клітини і площі ядра; Б-площі клітини і коефіцієнта форми гепатоцита; В-площі ядра і коефіцієнта його форми.

## **Розділ 4**

# **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ТІОТРИАЗОЛІНОМ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ**

---

### **4.1 Динаміка загальноклінічних обстежень хворих на хронічний гепатит**

У даному розділі наведені результати застосування у хворих на хронічний гепатит гепатопротектора тіотриазоліну, впродовж 18-20 днів. Препарат призначали всередину до прийняття їжі по 0,1г тричі на добу, при цьому добова доза препарату складала 60 мг.

Клінічні спостереження проведено у 22 хворих на ХВГ(п), у 20 з ХВГ(м) та 25 хворим з ХРГ. Контролем служили, відповідно, 20,16 та 18 хворих, які отримували традиційне лікування.

Результати спостереження за хворими цієї групи показали позитивні зміни симптоматики хронічного гепатиту під впливом проведеної терапії. Зокрема, зникнення больового синдрому на 16-18 добу лікування спостерігали у 73,9% хворих на ХВГ(п), 82,4% - хворих на ХВГ(м) та 90% – при ХРГ. Відрижка не турбувала 62% хворих на ХВГ(п), 65% хворих на ХВГ(м) і 73,9% осіб з ХРГ. Поліпшення самопочуття, зникнення втоми, пригніченого настрою, підвищення працездатності спостерігалось у 59,4% хворих на ХВГ(п), 72% - на ХВГ(м) та 68% хворих на ХРГ. В осіб контрольної групи регрес клінічних симптомів був значно нижчий і, відповідно, триваліший (табл. 4.1). Практично у всіх хворих групи спостереження зменшувалися розміри печінки. Причому, при ХВГ(п) відсоток позитивної динаміки складав 74%, при ХВГ(м) та ХРГ, відповідно, 85% та 79%. У хворих на ХВГ(п) колір шкіри і склер не набув звичайного забарвлення, однак інтенсивність жовтяничності значно зменшилась. При ХВГ(м) та ХРГ

шкірні покриття практично у всіх хворих набули звичайного забарвлення, однак утримувалась незначна іктеричність склер у 30% хворих на ХВГ(м) та 10% хворих з ХРГ.

Таблиця 4.1

**Редукція основних клінічних симптомів у процесі лікування тіотриазоліном хворих на хронічний гепатит**

Ознаки захворювання	ХВГ(п)		ХВГ(м)		ХРГ	
	контроль-на група	основна група	контроль-на група	основна група	контроль-на група	основна група
Біль у правому підребер'ї	33 (42,3)	73,9 (57)	59,8 (40)	82,4 (55)	61,4 (52)	90 (76)
Відрижка	34 (12)	62 (22)	46 (13)	65 (19)	54 (25)	73,9 (34)
Нудота	40 (18)	69 (31)	49 (12)	73 (18)	54 (30)	80 (44)
Гіркий присмак у роті	36 (13)	62,3 (22)	40 (11)	64,1 (17)	31 (16)	52 (28)
Здуття живота	37 (15)	63 (26)	42 (10)	65 (16)	61 (13)	86 (18)
Астено-вегетативні розлади	39 (32)	59,4 (48)	51 (27)	72 (37)	44 (16)	68 (25)
Схуднення	23 (15)	52 (35)	-	-	48 (17)	64 (22)
Збільшення печінки	19 (16)	74 (61)	31 (20)	85 (55)	20,8 (14)	79 (55)
Жовтушність шкіри	31 (24)	52 (40)	60 (10)	91 (15)	66 (4)	94 (6)
Жовтушність склер	31 (25)	52 (43)	40 (18)	70 (32)	52 (15)	90 (25)
Судинні зірочки	0 (0)	15 (10)	-	-	-	-
“Печінкові долоні”	0 (0)	10 (4)	-	-	-	-

П р и м і т к а. В дужках вказано розподіл в абсолютних числах.

Гепатомегалічний синдром у контрольній групі мав місце у 81% хворих на ХВГ(п), при ХВГ(м) зменшення розмірів печінки відбувалось – на 31% та у 20,8% хворих на ХРГ. Позапечінкові знаки як судинні зірочки та “печінкові долоні” у хворих на ХВГ(п) не змінювалися при застосуванні препаратів фонові терапії, а при застосуванні тіотриазоліну їх зниження відбувалось, відповідно, на 10% та 15%.

Отже, застосована комплексна терапія з включенням тіотриазоліну призвела до суттєвого зменшення больового та астено-вегетативного синдромів, нормалізації розмірів печінки у хворих на ХВГ(м) та ХРГ і в меншій мірі – у хворих на ХВГ(п).

## 4.2. Динаміка змін функціональних проб печінки під впливом терапії тіотріазоліном

Терапія тіотріазоліном істотно вплинула на стан пігментують функції печінки, зумовлюючи зниження вмісту загального білірубину та його фракцій. Однак динаміка цих змін була пропорційною ступеню активності хвороби (рис. 4.1).

Рівень загального білірубину у хворих на ХВГ(п) зменшувался з  $(79,42 \pm 6,12)$  мкмоль/л до  $(28,28 \pm 5,23)$  мкмоль/л, що складає 64,3% ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів групи контролю була лише тенденція до зниження даного показника ( $p > 0,05$ ). Прямий білірубін внаслідок проведеного лікування тіотріазоліном зменшився на 64,7% ( $p < 0,01$ ). Натомість при застосуванні засобів традиційної терапії вміст непрямого білірубину зменшився з  $(36,06 \pm 45,89)$  мкмоль/л до  $(14,95 \pm 15,96)$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ), а динаміка рівня прямого білірубину була несуттєвою ( $p > 0,5$ ).

У хворих на ХВГ(м) теж були наявні розлади пігментного обміну. Під впливом лікування тіотріазоліном рівень загального білірубину зменшився з  $(34,12 \pm 4,53)$  мкмоль/л до  $(21,74 \pm 2,52)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), залишаючись на 16,5% вище норми. Аналогічно змінювався і вміст зв'язаного та вільного білірубину, відповідно, з  $(16,19 \pm 1,95)$  мкмоль/л до  $(9,32 \pm 2,11)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) та з  $(17,93 \pm 1,95)$  мкмоль/л до  $(12,42 \pm 1,35)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі хворих динаміка зменшення вмісту загального та вільного білірубину була незначною ( $p > 0,05$ ), а прямий білірубін, знижуючись з  $(15,46 \pm 1,75)$  мкмоль/л до  $(10,28 \pm 1,12)$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ), утримував лише позитивну тенденцію, не досягаючи нормальних величин ( $p_{н} > 0,05$ ).

При лікуванні хворих на ХРГ тіотріазоліном також виявлені певні зрушення даних показників (табл. 4.2).

Загальний білірубін у хворих на ХРГ зменшувався в 1,5 раза, що складає 33,2% ( $p < 0,05$ ), прямий – з  $(14,21 \pm 2,56)$  мкмоль/л до  $(7,12 \pm 1,25)$  мкмоль/л, що складає 49,8% ( $p < 0,05$ ), а вміст непрямого білірубину вірогідно знижувався на 15,3%, з  $(17,93 \pm 1,95)$  мкмоль/л до  $(12,42 \pm 1,35)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). У групі осіб з фонову терапією рівень загального білірубину та його фракцій змінювався лише з тенденцією до вірогідності ( $p > 0,05$ ).

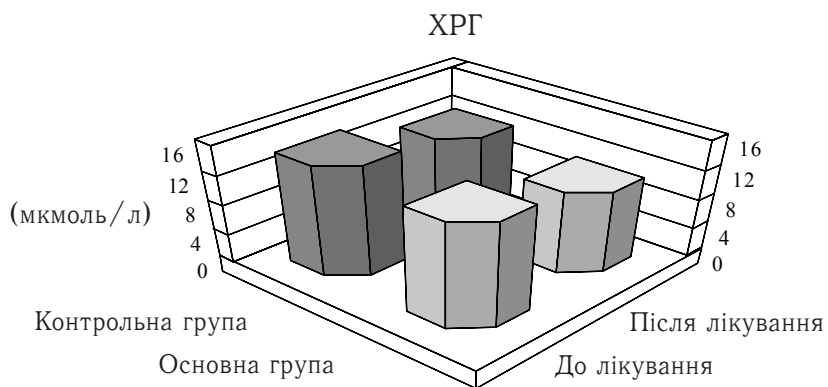
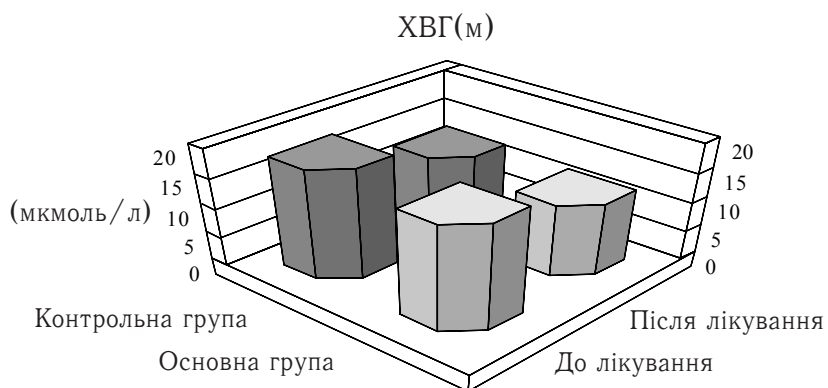
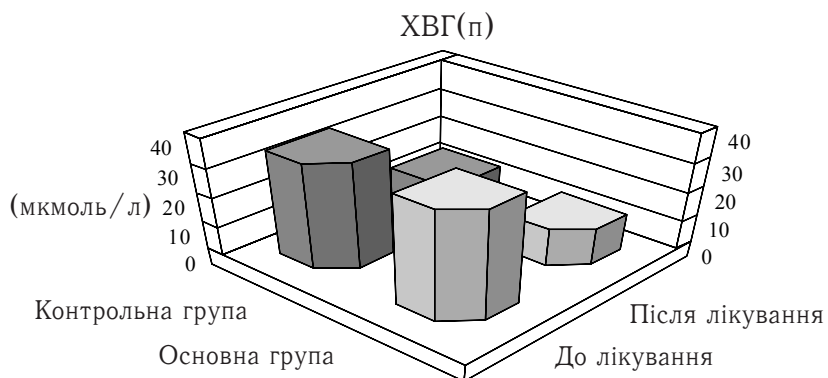
Таблиця 4.2

**Динаміка вмісту білірубіну в сироватці крові у хворих на ХГ в процесі лікування тіогриазоліном. (M±m)**

Показник, од. виміру	Хворі на ХГ			
	контрольна група		основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	Хворі на ХВГ (п)			
Загальний білірубін (мкмоль/л)	76,19±10,56	51,44±6,89	79,42±6,12	28,28±5,23**
Прямий білірубін (мкмоль/л)	40,13±3,15	36,49±1,25	42,24±8,32	15,19±2,85**
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	36,06±7,15	14,95±2,85	37,18±7,15	13,09±2,53**
	Хворі на ХВГ (м)			
Загальний білірубін (мкмоль/л)	34,11±4,97	23,47±2,96	34,12±4,53	21,74±2,52*
Прямий білірубін (мкмоль/л)	15,46±2,84	10,28±1,12	16,19±1,95	9,32±2,11*
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	18,64±1,45	13,19±2,12*	17,93±1,95	12,42±1,35*
	Хворі на ХРГ			
Загальний білірубін (мкмоль/л)	28,22±2,12	21,16±2,25	27,43±3,65	18,31±2,15*
Прямий білірубін (мкмоль/л)	13,19±1,95	8,42±1,42	13,22±2,56	7,12±1,25*
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	15,03±0,95	12,74±0,56*	14,21±0,74	11,19±0,45**

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01, \*\*\* – p < 0,001.



**Рис.4.1. Динаміка рівня загального білірубіну у хворих на ХГ під впливом терапії тіотріазоліном.**

Отже, вищевикладене дозволяє стверджувати про позитивний вплив тіотріазоліну на стан пігментного обміну. Істотне зниження рівня загального білірубіну та його фракцій спостерігали у хворих на ХВГ(м) і ХРГ. В осіб з ХВГ(п) – значне відновлення порушеної функції. Особливо відчутну різницю простежували при порівнянні з відповідними групами хворих, яким призначали засоби традиційної терапії.

Встановлено, що призначення тіотріазоліну при ХВГ(п) викликає істотні зміни активності амінотрансфераз (табл.4.3). Так, активність АсАТ зменшувалась з  $(1,37 \pm 0,25)$  ммоль/(л·год) до  $(0,49 \pm 0,08)$  ммоль/(л·год), що складає 64,2% ( $p < 0,01$ ). Аналогічну динаміку мала і активність АлАТ, яка після лікування складала  $(0,69 \pm 0,13)$  ммоль/(л·год) проти  $(2,51 \pm 0,51)$  ммоль/(л·год) до лікування ( $p < 0,01$ ). У хворих групи контролю зменшення концентрації АсАТ з  $(1,34 \pm 0,25)$  ммоль/(л·год) до  $(0,79 \pm 0,13)$  ммоль/(л·год) було невірогідним, ( $p > 0,05$ ), а активність АлАТ, знижуючись на 38,5%, після лікування складала  $(0,98 \pm 0,19)$  ммоль/(л·год) проти  $(2,49 \pm 0,48)$  ммоль/(л·год) при нормі  $(0,52 \pm 0,06)$  ммоль/(л·год), ( $p < 0,05$ ).

При розвитку ХВГ(м) терапія тіотріазоліном призвела також до послаблення активності цитолітичного синдрому, що проявлялось зменшенням рівня трансаміназ. Зокрема, АсАТ знижувалась з  $(0,84 \pm 0,14)$  ммоль/(л·год) до  $(0,41 \pm 0,07)$  ммоль/(л·год), що складало 51,6% ( $p < 0,01$ ). У контрольній групі даний показник змінювався лише на 28% ( $p < 0,05$ ), а АлАТ, відповідно, на 25% ( $p < 0,05$ ), тоді як у групі спостереження активність АлАТ зменшувалась із  $(1,48 \pm 0,27)$  ммоль/(л·год) до  $(0,61 \pm 0,09)$  ммоль/(л·год), залишаючись лише на 5,2% вище норми ( $p < 0,01$ ).

Лікування тіотріазоліном хворих з ХРГ зумовлювало зменшення рівня АсАТ до  $(0,39 \pm 0,07)$  ммоль/(л·год) після лікування проти  $(0,79 \pm 0,13)$  ммоль/(л·год) до лікування, що складає 50,6% ( $p < 0,01$ ), а активність АлАТ, знижуючись на 35,6%, досягла повернення показника до норми  $(0,58 \pm 0,06)$  ммоль/(л·год), ( $p < 0,01$ ). У групі пацієнтів, яким призначали засоби традиційної терапії, таких змін не спостерігали, а зниження АсАТ і АлАТ відбувалось, відповідно, лише на 18,6% та 11,9% ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), (рис. 4.2).

Таблиця 4.3

**Динаміка активності амінотрансфераз (ммоль/(л·год))  
сироватки крові хворих на ХГ, які лікувались тіотріазоліном  
( $M \pm m$ )**

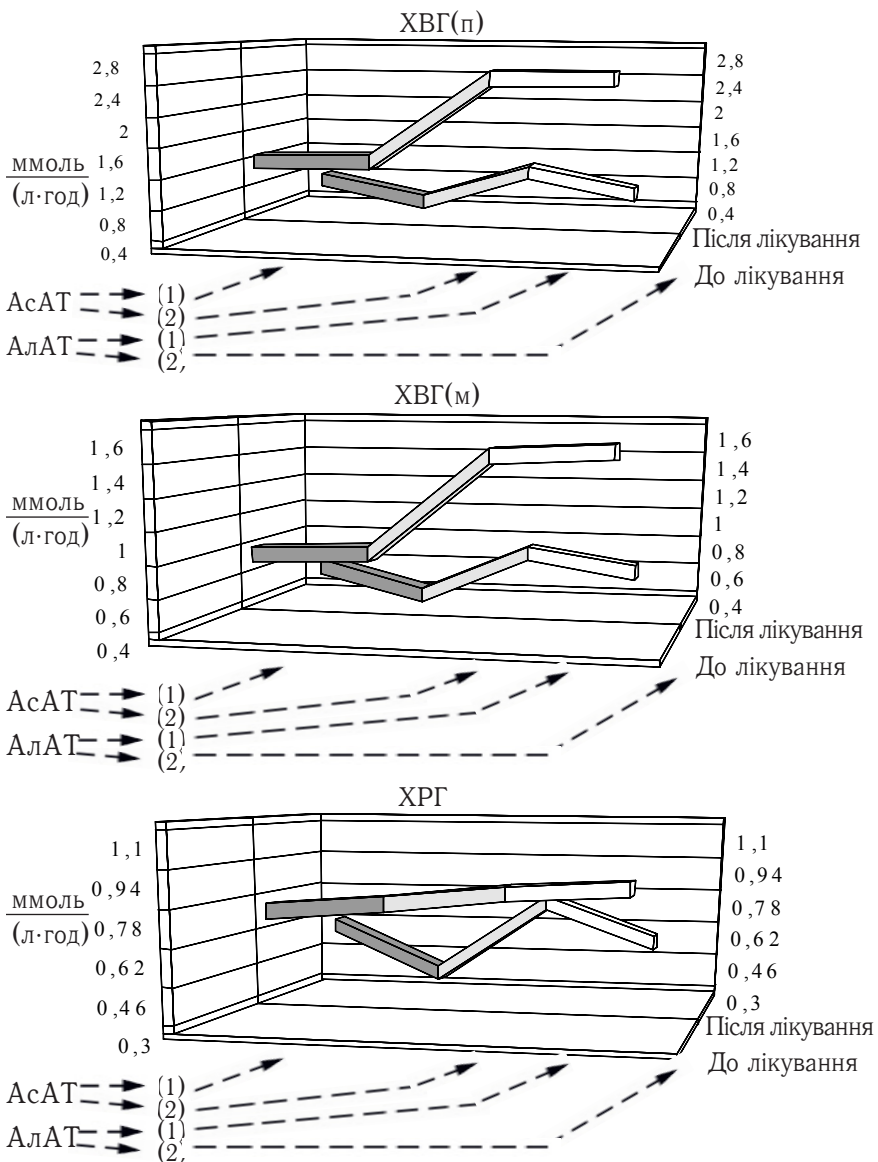
Показник, од. виміру	Хворі на ХГ			
	контрольна група		основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	Хворі на ХВГ(п)			
АсАТ	1,34±0,25	0,79±0,13	1,37±0,25	0,49±0,08**
АлАТ	2,49±0,48	0,98±0,19	2,51±0,51	0,69±0,13**
	Хворі на ХВГ(м)			
АсАТ	0,82±0,08	0,59±0,06*	0,84±0,14	0,41±0,07**
АлАТ	1,45±0,28	0,72±0,13*	1,48±0,27	0,61±0,09**
	Хворі на ХРГ			
АсАТ	0,75±0,06	0,61±0,04*	0,79±0,13	0,39±0,07**
АлАТ	0,84±0,04	0,74±0,02*	0,87±0,09	0,56±0,07**

П р и м і т к а. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

Із наведених даних можна зробити висновок про те, що вживання тіотріазоліну дає можливість швидше відновити позитивні зміни показників активності цитолітичного синдрому, порівняно з хворими, яким призначалися засоби фонові терапії. Більше того, при ХРГ рівень АлАТ нормалізувався, а при ХВГ(м) та ХВГ(п) існує чітка тенденція до його поліпшення.





**Рис 4.2.** Динаміка активності трансаміназ сироватки крові у хворих на ХГ під впливом терапії тіотріазоліном. (1) – контрольна група, (2) – основна група.

### **4.3. Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії з включенням тіотріазоліну**

Аналіз впливу терапії тіотріазоліном на процеси окислення ліпідів та стан антиоксидантної системи показав наступні закономірності. Показник спонтанної хемілюмінесценції ( $S_0$ ) у хворих основної групи зменшувався з  $(234,92 \pm 38,12)$  імп·сек· $10^2$  до  $(112,49 \pm 19,26)$  імп·сек· $10^2$  і складав 52,1% ( $p < 0,01$ ). При цьому вірогідно знижувався рівень первинних продуктів вільнорадикального окислення ліпідів. Рівень гідроперекисів, який характеризується амплітудою швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ), знижувався на 60,7% ( $p < 0,01$ ). Зростали антиоксидантні захисні властивості сироватки крові, які проявляються зменшенням амплітуди сповільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ) на 79,2% ( $p < 0,001$ ).

У хворих контрольної групи спостерігали незначне зменшення світлосуми спонтанного світіння й амплітуд швидкого та повільного спалахів, зокрема  $S_0$  зменшувалась лише на 37,3% ( $p < 0,05$ ), а  $h_{Fe}$  та  $H_{Fe}$ , відповідно, на 48,6% ( $p < 0,05$ ) і 40,3% ( $p < 0,01$ ), що не дозволило стабілізувати вказані показники.

Вірогідно змінювалась також і амплітуда індукованого світіння. Цей параметр у групі хворих, які отримували тіотріазолін, зменшувався з  $(203,16 \pm 40,26)$  імп·с· $10^4$  до  $(57,16 \pm 8,26)$  імп·с· $10^4$  ( $p < 0,01$ ), при нормі  $(35,80 \pm 6,85)$  імп·с· $10^4$ . У групі контролю її динаміка була менш значимою, відповідно, з  $(200,93 \pm 38,56)$  імп·с· $10^4$  до  $(112,42 \pm 19,58)$  імп·с· $10^4$  ( $p < 0,05$ ).

Тангенс кута альфа, який характеризує швидкість окислюваності ліпідів, теж знижувався у групі спостереження з  $(1,38 \pm 0,25)$  радіан до  $(0,32 \pm 0,06)$  радіан у кінці лікування ( $p < 0,001$ ). Латентний період індукованого світіння ( $\tau$ ) при цьому зріс з  $(13,82 \pm 1,45)$  ум.од до  $(21,02 \pm 2,06)$  ум.од. ( $p < 0,01$ ).

**Динаміка показників перекисного окислення ліпідів у хворих на ХГ у процесі лікування тіотріазоліном ( $M \pm m$ )**

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування 2	після лікування 3	до лікування 4	після лікування 5
Хворі на ХВГ(п)				
Світлосума спонт. світ. ( $S_0$ ), імпс• $10^2$	230,21±35,26	144,16±21,23*	234,92±38,12	112,49±19,26**
Амплітуда швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ), мм	194,2±37,26	99,8±17,29*	201,4±38,26	79,14±23,45**
Латентний період ( $\tau$ ), ум.од.	11,9±1,1	14,32±1,08	13,82±1,45	21,02±2,06**
Тангенс кута альфа ( $tg\alpha$ ), радіан	1,34±0,19	0,89±0,12	1,38±0,25	0,32±0,06***
Амплітуда стовільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм	124,39±16,89	74,2±5,25**	126,12±22,89	26,14±4,89***
Світлосума ініційованого світ. ( $S_{Fe}$ ), імпс• $10^4$	200,93±38,56	112,42±19,58*	203,16±40,26	57,16±8,26**
МДА, мкмоль/мл	116,39±8,11	90,54±6,25*	115,09±6,45	82,3±7,1**
Хворі на ХВГ(м)				
Світлосума спонт. світ. ( $S_0$ ), імпс• $10^2$	215,13±26,45	132,98±12,54**	217,25±32,15	101,13±11,87***
Амплітуда швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ), мм	182,91±29,56	94,32±8,25**	184,72±32,15	71,39±13,26***

	1	2	3	4	5
Латентний період ( $\tau$ ), ум.од.		12,63±1,24	15,49±1,24	14,19±1,28	23,09±2,95**
Тангенс кута альфа ( $\text{tg}\alpha$ ), радіан		1,21±0,19	0,75±0,12*	1,24±0,16	0,24±0,28***
Амплітуда сповільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм		110,82±20,78	61,94±12,65**	114,49±22,08	21,97±3,86***
Світлосума ініційованого світ. ( $S_{Fe}$ ), імпс•10 <sup>4</sup>		181,71±34,45	99,83±16,84**	182,93±34,26	46,91±7,25***
МДА, мкмоль/мл		107,13±5,13	86,48±3,56**	133,92±7,25	78,24±6,27***
Хворі на ХРГ					
Світлосума спонт. світ. ( $S_0$ ), імпс•10 <sup>2</sup>		212,36±23,45	129,12±18,21**	214,49±31,26	99,42±12,32***
Амплітуда швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ), мм		171,43±29,25	84,2±10,25**	178,92±31,26	68,12±7,26***
Латентний період ( $\tau$ ), ум.од.		13,91±1,04	16,93±1,12*	15,2±1,45	24,41±2,58***
Тангенс кута альфа ( $\text{tg}\alpha$ ), радіан		1,18±0,18	0,71±0,05**	1,20±0,22	0,18±0,03***
Амплітуда сповільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм		106,44±19,26	50,12±8,25**	108,25±20,56	19,44±3,52***
Світлосума ініційованого світ. ( $S_{Fe}$ ), імпс•10 <sup>4</sup>		171,32±26,23	92,14±13,85**	174,11±33,12	41,13±7,25***
МДА, мкмоль/мл		102,14±4,01	83,31±3,85**	111,72±8,18	76,43±7,25***

П р и м і т к а. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

Рівень одного з кінцевих продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) зменшився з  $(115,09 \pm 6,45)$  мкмоль/мл до  $(82,30 \pm 7,11)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ). У контрольній групі такої динаміки не спостерігали. Швидкість окислюваності ліпідів, латентний період, а також рівень МДА суттєво не змінювались і наприкінці лікування залишались значно вищими за нормальні показники.

Динаміка показників металопротеїдів під впливом лікування тіотріазоліном наведена в таблиці 4.5.

Активність церулоплазміну (Цп) у групі хворих на ХВГ(п), що лікувались тіотріазоліном, вірогідно зменшувалась з  $(46,92 \pm 3,11)$  ум.од. до  $(34,02 \pm 2,36)$  ум.од., що складає 27,4% ( $p < 0,01$ ), тоді як у контрольній групі даний показник, зменшуючись на 12,5%, утримував лише тенденцію до вірогідності ( $p > 0,05$ ).

Вірогідно підвищувалась насиченість трансферину (Тф) залізом, зокрема у хворих, що лікувались тіотріазоліном з  $(0,120 \pm 0,005)$  ум.од. до  $(0,141 \pm 0,004)$  ум.од. ( $p < 0,01$ ). В осіб групи контролю була лише тенденція до зростання даного показника ( $p > 0,05$ ).

Загальну оцінку стану системи ЦП-ТФ характеризували за співвідношенням ЦП/ТФ. Після лікування традиційними засобами вказане співвідношення знижується з  $(387,82 \pm 24,12)$  до  $(313,02 \pm 22,07)$ , що складає 19,2% ( $p < 0,05$ ). У групі хворих, яким призначали тіотріазолін, співвідношення ЦП/ТФ зменшувалось з  $(401,25 \pm 35,45)$  до  $(241,27 \pm 34,00)$ , що складає 39,8% ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів, яким призначали тіотріазолін, спостерігалось вірогідне підвищення вмісту основних SH-груп з  $(1,141 \pm 0,08)$  мкмоль/мл до  $(1,49 \pm 0,09)$  мкмоль/мл, залишкових SH-груп з  $(0,140 \pm 0,015)$  мкмоль/мл до  $(0,220 \pm 0,019)$  мкмоль/мл та білкових SH-груп з  $(0,920 \pm 0,024)$  мкмоль/мл до  $(1,150 \pm 0,064)$  мкмоль/мл, що складає, відповідно 34,2% ( $p < 0,01$ ), 57,1% ( $p < 0,05$ ) та 25% ( $p < 0,01$ ). При лікуванні фоновую терапією вірогідна динаміка наявна при зменшенні основних та білкових SH-груп ( $p < 0,05$ ), що складає 11,7% та 12,7%, відповідно.

Динаміка активності антиокислювальної системи церулоплазмін-трансферин та вмісту сульфгідрильних груп плазми крові у хворих на ХГ під впливом терапії тіотріазоліном (M ± m)

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5
	Хворі на ХВГ(п)			
ЦП, ум.од.	46,15±2,25	40,38±1,5	46,92±3,11	34,02±2,56**
ТФ, ум.од.	0,119±0,003	0,129±0,004	0,120±0,005	0,141±0,004**
ЦП/ТФ	387,82±24,12	313,02±22,07*	401,25±35,45	241,27±34,00**
Основні SH-групи, мкмоль/мл	1,11±0,03	1,24±0,05*	1,11±0,08	1,49±0,09**
Залишкові SH-групи, мкмоль/мл	0,160±0,007	0,180±0,006	0,140±0,015	0,220±0,019*
Білкові SH-групи, мкмоль/мл	0,94±0,03	1,06±0,04*	0,920±0,024	1,150±0,064**
	Хворі на ХВГ(м)			
ЦП, ум.од.	44,19±2,45	36,78±2,04*	44,92±2,07	32,02±1,49***
ТФ, ум.од.	0,122±0,003	0,134±0,005	0,125±0,006	0,148±0,004**
ЦП/ТФ	362,21±21,45	274,48±19,11**	359,36±28,17	220,82±14,90***

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5
Основні SH-групи, мкмоль/мл	1,14±0,04	1,28±0,04*	1,14±0,04	1,52±0,05***
Залишкові SH-групи, мкмоль/мл	0,160±0,008	0,190±0,010*	0,151±0,026	0,242±0,031**
Білкові SH-групи, мкмоль/мл	0,95±0,05	1,08±0,04	0,921±0,078	0,201±0,0611***
Хворі на ХРГ				
ЦП, ум.од.	43,11±3,76	32,41±3,21	42,72±4,68	30,04±2,72***
ТФ, ум.од.	0,123±0,004	0,136±0,005	0,127±0,006	0,150±0,008***
ЦП/ТФ	350,49±27,45	238,31±21,07**	278,18±18,21	214,63±6,87***
Основні SH-групи, мкмоль/мл	1,16±0,04	1,32±0,06*	1,12±0,09	1,56±0,15**
Залишкові SH-групи, мкмоль/мл	0,16±0,009	0,19±0,003**	0,152±0,024	0,253±0,043***
Білкові SH-групи, мкмоль/мл	0,96±0,06	1,10±0,03	0,949±0,098	1,250±0,074**

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001

Призначення хворим на ХВГ(м) тіотріазоліну позитивно вплинуло і на процес перекисного окислення ліпідів шляхом пригнічення останніх. Так, інтенсивність утворення вільних радикалів зменшувалась з  $(217,25 \pm 32,15)$  імп  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$  до  $(101,13 \pm 11,87)$  імп  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$ , що складає 53,4% ( $p < 0,001$ ), а у хворих групи контролю світлосума спонтанного світіння зменшується на 38,1% ( $p < 0,01$ ) все ж залишалась вищою норми. Вміст гідроперекисів у групі спостереження знижувався на 61,4% ( $p < 0,001$ ), а амплітуда сповільненого спалаху з  $(114,49 \pm 22,08)$  мм до  $(21,97 \pm 3,86)$  мм і складала 80,8% ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів із використанням засобів традиційної терапії амплітуда швидкого спалаху зменшувалась з  $(182,91 \pm 29,56)$  мм до  $(94,32 \pm 8,25)$  мм ( $p < 0,01$ ), а сповільненого спалаху – лише на 44,1% ( $p < 0,01$ ).

Під впливом лікування хворих на ХВГ(п) з включенням тіотріазоліну значно збільшувались і антиоксидантні захисні властивості сироватки крові, про що свідчить збільшення латентного періоду та зниження світлосуми ініційованого світіння. Так, латентний період ( $\tau$ ) після лікування складав  $(23,09 \pm 2,95)$  ум.од. проти  $(14,19 \pm 1,28)$  ум.од. ( $p < 0,01$ ). У хворих контрольної групи існує тенденція до подовження латентного періоду ( $p > 0,05$ ).

Світлосума ініційованого світіння у хворих основної групи після лікування складала  $(46,91 \pm 7,25)$  імп  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  (до лікування вона дорівнювала  $182,93 \pm 34,26$  імп  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$ ), а у хворих контрольної групи –  $(99,83 \pm 16,84)$  імп  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  (до лікування –  $181,71 \pm 34,45$  імп  $\cdot$  сек  $\cdot 10^4$ ).

Вагомих змін зазнає і тангенс кута альфа, який знижувався в усіх обстежуваних хворих. Однак, у групі пацієнтів, де застосовувався тіотріазолін, даний показник зменшувався з  $(1,24 \pm 0,16)$  радіан до  $(0,24 \pm 0,28)$  радіан, що складає 80,6% ( $p < 0,001$ ), натомість у групі з використанням загальноприйнятої терапії – з  $(1,21 \pm 0,19)$  радіан до  $(0,75 \pm 0,12)$  радіан ( $p < 0,05$ ), при нормі  $(0,18 \pm 0,03)$  радіан.

Рівень малонового діальдегіду в групі спостереження вірогідно зменшувався з  $(133,92 \pm 7,25)$  мкмоль/мл до  $(78,24 \pm$



6,27) мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ), а в контрольній групі – з (107,13 ± 5,13) мкмоль/мл до (86,48 ± 3,56) мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ).

Стан антиоксидантної системи у хворих на ХВГ(м) у процесі лікування мав наступні характеристики.

Активність ЦП в осіб, які лікувались тіотріазоліном зменшувалась з (44,92 ± 2,07) ум.од. до (32,02 ± 1,49) ум.од., що складає 28,7% ( $p < 0,001$ ). У групі контролю також утримується вірогідна динаміка ( $p < 0,05$ ), однак відсоток зменшення активності ЦП значно менший і складає 16,7%. Насиченість ТФ залізом вірогідно зростає на 18,4% ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів, що отримували тіотріазолін, натомість, при застосуванні традиційного лікування таких змін не спостерігали і динаміка не вірогідна ( $p > 0,05$ ).

Співвідношення ЦП/ТФ з високим ступенем вірогідності ( $p < 0,001$ ) зменшується на 38,5% у хворих групи спостереження: з (359,36 ± 28,17) до (220,82 ± 14,90). У контрольній групі співвідношення ЦП/ТФ зменшується на 23,1% ( $p < 0,01$ ).

Під впливом терапії тіотріазоліном спостерігається позитивна динаміка зростання вмісту сульфгідрильних груп (SH-груп): основних – на 39,2%, залишкових – на 62,5% та білкових – на 36,1%, з високим ступенем вірогідності ( $p < 0,001$ ). Настає нормалізація вмісту білкових та залишкових SH-груп. Кількість основних SH-груп відрізняється від норми лише на 1,26% ( $p < 0,01$ ). У хворих контрольної групи таких змін не спостерігали: білкові SH-групи збільшувались лише з тенденцією до вірогідності ( $p > 0,05$ ), (рис.4.3).

Дієвість терапії тіотріазоліном у хворих на ХРГ визначалася наступними змінами. З таблиці 4.4 добре видно, що всі досліджувані показники пероксидації вірогідно знижувались, а окремі – навіть досягали даних у групі практично здорових осіб. Це стосується показників як спонтанної, так і індукованої хемілюмінесценції.

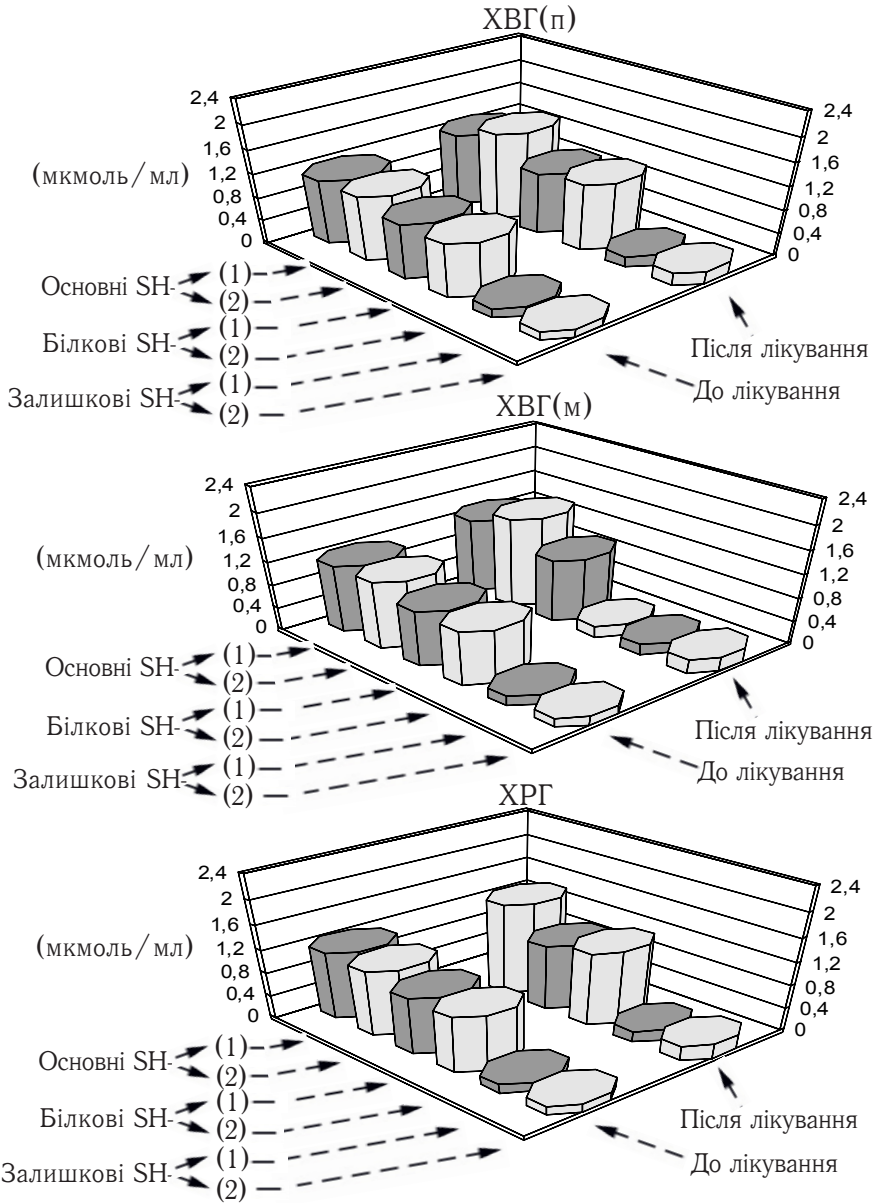


Рис. 4.3. Динаміка тіолового спектра крові у хворих на ХГ під впливом терапії тіотріазоліном (1) – контрольна група, (2) – основна група.

Так, наприкінці лікування світлосума спонтанного світіння ( $S_o$ ) у хворих основної групи складала ( $99,42 \pm 12,32$ ) імп·сек· $10^2$  проти ( $214,49 \pm 31,26$ ) імп·сек· $10^2$  ( $p < 0,001$ ) до лікування, а у хворих контрольної групи – ( $212,36 \pm 23,45$ ) імп.сек. $10^2$  до лікування і ( $129,12 \pm 18,21$ ) імп·сек· $10^2$  після лікування ( $p < 0,01$ ).

Амплітуда швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ) після лікування складала ( $68,12 \pm 7,26$ ) мм проти ( $178,92 \pm 31,26$ ) мм до лікування ( $p < 0,001$ ), у хворих контрольної групи, відповідно, ( $84,2 \pm 10,25$ ) мм після лікування і ( $171,43 \pm 29,25$ ) мм до лікування ( $p < 0,01$ ).

У процесі лікування тіотріазоліном вірогідно подовжувався латентний період з ( $15,20 \pm 1,45$ ) ум.од. до ( $24,41 \pm 2,58$ ) ум.од. ( $p < 0,001$ ) при нормі ( $24,60 \pm 4,52$ ) ум.од., що показує істотний вплив даної терапії на стан антиоксидантного захисту та зростання антиоксидантного резерву. Збільшення латентного періоду відображають основні тенденції до зміни кута альфа, який в основній групі зменшувався з ( $1,20 \pm 0,22$ ) радіан до ( $0,18 \pm 0,03$ ) радіан ( $p < 0,001$ ), досягаючи нормальних показників. У контрольній групі динаміка зміни латентного періоду та тангенса кута альфа була такою ж, як і в групі спостереження, однак інтенсивність цієї динаміки значно відставала.

Амплітуда сповільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ) у хворих основної групи після лікування складала ( $19,44 \pm 3,52$ ) мм (до лікування вона дорівнювала  $108,25 \pm 20,56$  мм) ( $p < 0,001$ ), а у хворих контрольної групи – ( $50,12 \pm 8,25$ ) мм (до лікування –  $106,44 \pm 19,26$  мм) ( $p < 0,01$ ).

Світлосума ініційованого світіння ( $S_{Fe}$ ) після курсу терапії тіотріазоліном дорівнювала ( $41,13 \pm 7,25$ ) імп·с· $10^4$  (до лікування –  $174,11 \pm 33,12$  імп·с· $10^4$ ), а в осіб з використаною загальноприйнятною терапією – ( $92,14 \pm 13,85$ ) імп·с· $10^4$  (до лікування –  $171,32 \pm 26,26$  імп·с· $10^4$ ) ( $p < 0,01$ ).

Про позитивний вплив терапії тіотріазоліном свідчить і те, що в кінці лікування було відмічено зменшення рівня малонового діальдегіду з ( $111,72 \pm 8,18$ ) мкмоль/мл до ( $76,43 \pm 7,25$ ) мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ).

Аналіз активності металопротеїдів і їх динаміки під впливом терапії тіотріазоліном виявляє зростання антиоксидантної системи ЦП-ТФ, що ілюструє таблиця 4.5.

Зокрема, рівень ЦП вірогідно зменшувався з  $(42,72 \pm 4,68)$  ум.од. до  $(30,04 \pm 2,74)$  ум.од. ( $p < 0,001$ ), а при застосуванні препаратів фонові терапії, відповідно, з  $(43,11 \pm 3,76)$  ум.од. до  $(32,41 \pm 3,21)$  ум.од. ( $p > 0,05$ ).

Суттєво збільшувалась насиченість ТФ залізом з  $(0,127 \pm 0,006)$  ум.од. до  $(0,150 \pm 0,008)$  ум.од. ( $p < 0,001$ ), що практично відповідає значенню показника в групі практично здорових осіб  $(0,152 \pm 0,003)$  ум.од.

Під впливом проведеної терапії спостерігалось зниження активності ЦП на фоні зростання насиченості ТФ залізом. Це призводить до нормалізації співвідношення ЦП/ТФ, яке характеризує антиоксидантні властивості цих білків і, зменшуючись на 22,8%, все ж залишається на 12% вище норми.

В основній групі спостерігається позитивна динаміка зростання вмісту SH-груп. Так, основні SH-групи збільшувались з  $(1,12 \pm 0,09)$  мкмоль/мл до  $(1,56 \pm 0,15)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ), залишкові – з  $(0,152 \pm 0,024)$  мкмоль/мл до  $(253 \pm 0,043)$  мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ) та білкові – з  $(0,949 \pm 0,098)$  мкмоль/мл до  $(1,250 \pm 0,074)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ), що складає, відповідно, 39,3%, 66,6% та 30,5%. У пацієнтів контрольної групи збільшення кількості SH-груп було менш вираженим і складало, відповідно, 13,7%, 15,7% та 14,5%.

Підводячи підсумок вищесказаного, необхідно зазначити, що після проведеного лікування хворих на ХГ із використанням тіотріазоліну знижується інтенсивність процесів вільнорадикального окислення ліпідів та менше виснажуються антиоксидантні резерви організму, порівняно з групою хворих, в якій були застосовані засоби традиційної терапії. Позитивно змінюються параметри, які віддзеркалюють зростання антиоксидантного потенціалу, зокрема, збільшення тривалості латентного періоду та зниження світлосуми ініційованого світіння, які у хворих на ХРГ досягають рівня контрольних величин, а при ХВГ(м) і ХВГ(п) наближаються до них. Практично нормалізується тіоловий спектр крові, а активність металопротейдів цілеспрямовано позитивно змінює свої показники, залежно від патогенетичного процесу їх дестабілізації.

#### **4.4. Динаміка показників кількості та агрегації тромбоцитів під впливом терапії тіотріазоліном у хворих на хронічний гепатит**

Аналіз впливу терапії тіотріазоліном на стан системи гемокрикуляції, показав різний ступінь динаміки змін, залежно від форми перебігу захворювання.

Зокрема, при ХВГ(п) терапія тіотріазоліном мала наступний вплив на реологічні характеристики крові.

Так, інтенсивність адреналініндукованої агрегації тромбоцитів (АТ) вірогідно зменшилась. До лікування індекс АТ склав  $(54,33 \pm 2,69)\%$ , а наприкінці лікування –  $(47,00 \pm 1,89)\%$ . У пацієнтів контрольної групи зниження процесів АТ було менш вираженим ( $p > 0,1$ ). Кількість тромбоцитів у осіб основної групи вірогідно збільшилась на  $17,3\%$  ( $p < 0,05$ ), а в контрольній – лише на  $9,9\%$  ( $p > 0,05$ ).

При розвитку ХВГ(м) реологічні характеристики крові під впливом лікування тіотріазоліном змінювалися з більшою вірогідністю до покращення.

Так, кількість тромбоцитів збільшувалось, що зумовлене застосуванням вищезгаданого препарату. У хворих цієї групи кількість тромбоцитів збільшувалась з  $123,9 \pm 4,6 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $144,1 \pm 5,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , що складає  $16,3\%$  ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів групи контролю існувала лише тенденція до збільшення кількості тромбоцитів ( $p > 0,05$ ).

Приблизно така ж динаміка спостерігалася і при дослідженні АТ у хворих, які лікувались тіотріазоліном (інтенсивність АТ суттєво знижувалась з  $(55,23 \pm 2,98)\%$  до  $(42,14 \pm 2,65)\%$ ;  $p < 0,01$ ). У контрольній групі такої динаміки не спостерігали, і зменшення інтенсивності агрегації тромбоцитів з  $(51,58 \pm 3,04)\%$  до  $(44,50 \pm 2,54)\%$  було невірогідним ( $p > 0,05$ ).

Якщо інтенсивність адреналініндукованої АТ у групі контролю, зменшуючись на  $13,7\%$ , і в подальшому зберігала цю тенденцію ( $p > 0,05$ ), то у хворих на ХРГ, які лікувались тіотріазоліном, агрегація тромбоцитів вірогідно знижувалась з  $(55,23 \pm 2,98)\%$  до  $(42,14 \pm 2,65)\%$  ( $p < 0,001$ ), що складало  $23,7\%$ .

Таблиця 4.6

**Динаміка показників кількості та агрегації тромбоцитів у хворих на ХГ в процесі лікування тіотріазоліном (M±m)**

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Хворі на ХВГ(п)				
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	110,2±4,6	121,2±4,3	112,8±6,3	132,4±5,9*
Індекс агрегації, %	53,50±3,50	48,00±2,75	54,33±2,69	47,00±1,89*
Хворі на ХВГ(м)				
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	121,4±4,6	132,9±4,1	123,9±4,6	144,1±5,1**
Індекс агрегації, %	51,58±3,04	44,50±2,54	55,23±2,98	42,14±2,65**
Хворі на ХРГ				
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	130,8±4,9	141,3±3,9*	132,4±5,1	151,8±4,1**
Індекс агрегації, %	46,00±2,56	38,10±2,14*	48,23±2,42	36,64±2,10**

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001

У хворих основної групи, на відміну від контрольної групи, кількість тромбоцитів вірогідно збільшувалась на 16,3% і складала  $144,1 \pm 5,1 \cdot 10^9$ /л при вихідній кількості тромбоцитів  $123,9 \pm 4,6 \cdot 10^9$ /л. У групі хворих, де застосовувалась традиційна терапія, кількість тромбоцитів збільшувалась з  $121,4 \pm 4,6 \cdot 10^9$ /л до  $132,9 \pm 4,1 \cdot 10^9$ /л, однак динаміка була невірогідна (p>0,05).

Із наведених результатів необхідно зробити висновок, що використання тіотріазоліну дає можливість більше стабілізувати процеси агрегації тромбоцитів, ніж при застосуванні традиційної терапії, однак нормалізації показників не було досягнуто в жодній із досліджуваних груп.

#### **4.5. Динаміка стану печінкового кровотоку у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії тіотріазоліном**

Вивчення динаміки показників РГГ у процесі лікування тіотріазоліном при різних варіантах перебігу ХГ дозволило констатувати позитивний вплив препарату на стан печінкової гемодинаміки.

Так, у хворих на ХВГ(п) амплітуда систолічної хвилі (Ас) збільшилась з  $(0,098 \pm 0,008)$  Ом до  $(0,140 \pm 0,006)$  Ом, що складає 42,85% ( $p < 0,001$ ), тоді як у контрольній групі Ас збільшилась лише на 31,5% з  $(0,095 \pm 0,009)$  Ом до  $(0,125 \pm 0,009)$  Ом, ( $p < 0,05$ ). При цьому амплітуда діастолічної хвилі (Ад) мала лише тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ) і складала після лікування  $(0,070 \pm 0,007)$  Ом, а в групі порівняння зміни Ад не були достовірними ( $p > 0,1$ ).

Як у контрольній групі, так і в групі хворих, які лікувались тіотріазоліном, при ХВГ(п) не спостерігали позитивної динаміки ( $p > 0,1$ ) щодо відношення артеріального кровотоку до венозного Ас/Ад. Це свідчить про незначний вплив терапії на відтік крові з печінки. Аналогічно до Ас змінювався і реографічний систолічний індекс (Ріс), що вказує на покращення пульсового кровонаповнення печінки при використанні тіотріазоліну. Ріс зріс з  $(1,02 \pm 0,16)$  відн.од. до  $(1,45 \pm 0,13)$  відн.од. ( $p < 0,05$ ). Не спостерігали суттєвої динаміки в зміні кровотоку печінки за даними реографічного діастолічного індексу (Рід). Однак у групі спостереження Рід був більше наближений до норми і складав  $(0,77 \pm 0,07)$  відн.од., тоді як у групі контролю лише  $(0,65 \pm 0,06)$  відн.од., при нормі  $(0,89 \pm 0,06)$  відн.од. ( $p_n < 0,02$ ).

Час максимального кровонаповнення ( $\alpha$ ) під впливом терапії тіотріазоліном вірогідно зменшився на 25% і складав  $(0,20 \pm 0,02)$  с ( $p < 0,05$ ), тоді як у групі контролю  $\alpha$  зменшився лише на 22,3%, ( $p < 0,05$ ). Аналогічну тенденцію до зниження мав і модуль пружності М(п), який достовірно зменшився як у хворих основної, так і контрольної групи ( $p < 0,02, p < 0,05$ ).

При лікуванні хворих на ХВГ(м) тіотріазоліном динаміка реогеографічних показників була наступною.

Амплітуда систолічної хвилі (Ас) збільшувалась у групі контролю з  $(0,102 \pm 0,01)$  Ом до  $(0,141 \pm 0,001)$  Ом, ( $p < 0,05$ ), а в групі спостереження – з  $(0,130 \pm 0,010)$  Ом до  $(0,168 \pm 0,008)$  Ом, ( $p < 0,01$ ) причому, з більшою вірогідністю в останній. Несуттєвими були зміни амплітуди діастолічної хвилі (Ад) при лікуванні традиційною терапією ( $p > 0,1$ ). В основній групі спостерігалась тенденція ( $p > 0,05$ ) до збільшення венозного відтоку крові з печінки з  $(0,069 \pm 0,002)$  Ом до  $(0,072 \pm 0,001)$  Ом.

При аналізі співвідношення артеріального кровотоку до венозного під впливом терапії тіотріазоліном була позитивна динаміка: покращувалося пульсове кровонаповнення печінки, (Ас/Ад) зріс з  $(1,78 \pm 0,06)$  відн.од. до  $(1,99 \pm 0,09)$  відн.од. ( $p > 0,05$ ). У групі контролю дані були невірними ( $p > 0,1$ ).

Позитивні зміни кровонаповнення печінки під впливом тіотріазоліну стверджує і динаміка величин Ріс і Рід. Реографічний систолічний індекс (Ріс) у групі хворих на ХВГ(м), якій проводили лікування тіотріазоліном, зріс із  $(1,30 \pm 0,09)$  відн.од. до  $(1,68 \pm 0,01)$  відн.од., ( $p < 0,01$ ), наближуючись до норми  $(1,72 \pm 0,10)$  відн.од. ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі хворих, хоч динаміка і була достовірною ( $p < 0,05$ ), відношення Ас/Ад збільшилось з  $(1,20 \pm 0,09)$  відн.од. до  $(1,41 \pm 0,05)$  відн.од., що складає 17,5%, порівнюючи із групою спостереження, в якій Ас/Ад зріс на 29,2%. Натомість реографічний діастолічний індекс змінювався несуттєво і недостовірно як у групі контролю, так і в групі спостереження ( $p > 0,1$ ,  $p > 0,1$ ).

Показник  $\alpha$ , який характеризує еластичність артерій, при лікуванні тіотріазоліном зменшився на 21,8%, ( $p < 0,01$ ). У контрольній групі такої динаміки не спостерігалось ( $p > 0,1$ ). Тонус артеріальних судин печінки в обидвох групах змінювався з тенденцією до покращення ( $p > 0,05$ ).

Певні зміни реогепаатографічних показників відбуваються в процесі терапії тіотріазоліном і у хворих на ХРГ. Зокрема, Ас під впливом лікування тіотріазоліном збільшилась з  $(0,150 \pm 0,008)$  Ом до  $(0,173 \pm 0,001)$  Ом, ( $p < 0,02$ ), що складає 15,3%. У контрольній групі хворих динаміка не була достовірною ( $p > 0,05$ ). Амплітуда діастолічної хвилі(Ад) вірогідно збільшувалась лише в групі хворих, які лікувались тіотріазоліном, і складала після лікування  $(0,077 \pm 0,001)$  Ом, ( $p < 0,05$ ). Показник співвідношення артеріального і венозного кровотоку (Ас/Ад) вірогідно змінювався при лікуванні тіотріазоліном з  $(1,84 \pm 0,05)$  відн.од. до  $(2,01 \pm 0,06)$  відн.од., ( $p < 0,02$ ). При традиційному лікуванні зберігалася лише тенденція до його збільшення ( $p > 0,05$ ). Характерним є те, що в обидвох групах хворих зміна показника досягалася за рахунок оптимізації артеріального кровотоку.



Таблиця 4.7

**Динаміка показників реогепаатограми у хворих на ХГ в процесі лікування тіотріазоліном (M±m)**

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5
Хворі на ХВГ(п)				
Ас, Ом	0,095±0,009	0,125±0,009*	0,098±0,008	0,140±0,006***
Ад, Ом	0,054±0,004	0,065±0,004	0,059±0,006	0,070±0,007
Ас/Ад, відн.од.	1,87±0,02	1,89±0,01	1,62±0,18	1,95±0,16
Ріс, відн.од.	0,90±0,19	1,39±0,16	1,02±0,16	1,45±0,13*
Рід, відн.од.	0,54±0,02	0,65±0,06	0,61±0,05	0,77±0,07
α, с	0,27±0,02	0,21±0,02*	0,25±0,01	0,20±0,02*
Мп,%	30,42±1,89	24,22±1,97*	26,5±1,06	23,2±0,85*
Хворі на ХВГ(м)				
Ас, Ом	0,102±0,01	0,141±0,001*	0,130±0,010	0,168±0,008**
Ад, Ом	0,059±0,004	0,069±0,003	0,069±0,002	0,072±0,001*
Ас/Ад, відн.од.	1,90±0,02	1,94±0,01	1,78±0,06	1,99±0,09
Ріс, відн.од.	1,20±0,09	1,41±0,05*	1,30±0,09	1,68±0,01**
Рід, відн.од.	0,59±0,04	0,69±0,03	0,69±0,03	0,78±0,04
α, с	0,21±0,01	0,19±0,01	0,23±0,01	0,18±0,01**
Мп,%	23,96±0,95	21,34±0,85	22,10±1,42	19,70±1,02
Хворі на ХРГ				
Ас, Ом	0,142±0,005	0,153±0,005	0,150±0,008	0,173±0,001*
Ад, Ом	0,074±0,002	0,076±0,003	0,072±0,002	0,077±0,001*
Ас/Ад, відн.од.	1,80±0,11	1,95±0,03	1,84±0,05	2,01±0,06*
Ріс, відн.од.	1,42±0,06	1,53±0,05	1,50±0,05	1,64±0,02*
Рід, відн.од.	0,73±0,02	0,76±0,01	0,72±0,02	0,77±0,01
α, с	0,19±0,01	0,17±0,01	0,18±0,01	0,16±0,01
Мп,%	20,5±1,01	18,41±1,02	21,5±1,12	17,8±1,38*

П р и м і т к а. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01, \*\*\* – p < 0,001.

Лікування тіотріазоліном супроводжувалось також змінами реографічного систолічного індексу (Ріс) з  $(1,50 \pm 0,05)$  відн.од. до  $(1,64 \pm 0,02)$  відн.од. ( $p < 0,02$ ). Традиційна терапія не мала впливу на стан венозного відтоку ( $p > 0,1$ ), а при лікуванні тіотріазоліном відзначалось незначне покращення відтоку завдяки тенденції до його оптимізації ( $p < 0,05$ ).

Час максимального кровонаповнення  $\alpha$  вірогідно збільшувався при лікуванні тіотріазоліном на 11,2%, а під впливом фоновної терапії така динаміка була несуттєвою ( $p > 0,2$ ). М(п), який є характеристикою тону судин, змінювався наступним чином: у групі спостереження М(п) зменшувався з  $(21,5 \pm 1,12)\%$  до  $(17,8 \pm 1,38)\%$ , ( $p < 0,05$ ), а в групі контролю – з  $(20,5 \pm 1,01)\%$  до  $(18,41 \pm 1,02)\%$  при тенденції до зниження тону судин ( $p > 0,05$ ).

Отже, констатуємо вищевикладене, слід зазначити, що проведена терапія хворим на ХГ із застосуванням тіотріазоліну, сприяла істотній позитивній динаміці показників РГГ. Це стосується параметрів, які характеризують стан кровонаповнення печінки і тону артеріальних судин. Найбільш суттєвий ефект наявний у хворих на ХРГ, при якому більшість показників РГГ після лікування були наближеними до нормальних величин. Помірний вплив терапії тіотріазоліном на показники венозного відтоку при всіх формах ХГ.

#### **4.6. Регуляція активності функціонального стану геному за допомогою тіотріазоліну**

Із метою визначення впливу лікарських засобів на функціональну активність спадкового апарату соматичних клітин, порушену в результаті патологічних процесів, проведений порівняльний аналіз кариограм усіх груп хворих до і після лікування (табл. 4.8).

Враховуючи те, що ліпідні ядерного хроматину беруть участь не лише в компактизації останнього, але і в регуляції його структурної активності, динаміка показників функціонального стану геному (ФСГ) в процесі лікування тіотріазоліном може свідчити про молекулярно-генетичні механізми його дії.

**Динаміка показників каріограми у хворих на ХГ в процесі лікування тіотріазоліном ( $\Delta\bar{x} \pm \Delta S\bar{x}$ )**

Показник, од. виміру	Контрольна група	Основна група
Хворі на ХВГ(п)		
Нуклеолярний індекс, %	1,00±0,97	2,27±0,67**
Статевий хроматин, %	-0,30±0,79	-2,18±0,84*
Індекс хроматизації відн.од.	0,37±0,17	0,45±0,13**
Індекс патологічно змінених ядер, %	-2,30±0,52*	-4,18±0,50***
ФСГ, ум.од.	33,02±24,241	64,69±19,61**
Хворі на ХВГ(м)		
Нуклеолярний індекс, %	1,70±0,47**	2,40±0,34***
Статевий хроматин, %	-2,00±0,79**	-3,60±0,65***
Індекс хроматизації відн.од.	0,41±0,11**	0,77±0,19**
Індекс патологічно змінених ядер, %	-0,90±0,91	-3,60±0,93**
ФСГ, ум.од.	26,24±12,34	63,90±11,20***
Хворі на ХРГ		
Нуклеолярний індекс, %	0,38±0,69	2,09±0,53**
Статевий хроматин, %	-2,38±0,55***	-3,09±0,76**
Індекс хроматизації відн.од.	0,32±0,10**	0,48±0,11*
Індекс патологічно змінених ядер, %	-1,46±0,53*	-2,82±0,87**
ФСГ, ум.од.	28,25±9,51	63,10±23,94*

П р и м і т к а: 1. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

2. Знак (-) вказує на зменшення показника.

Встановлено, що у хворих на ХВГ(п) під впливом тіотріазоліну активність ФСГ зростала у 1,96 раза, порівняно з такою при традиційній терапії. Істотно покращувались регуляторні механізми реалізації спадкового матеріалу. Це виявлялось у зменшенні показника гетеропікнотичної X-хромосоми у 8 разів. Тому незначна активація транскрипції (на 21,62%) компенсувалась депресією тканинно-специфічних генів. Істотне зростання нуклеолярного індексу – показника ампліфікації генів рРНК – забезпечувало трансляцію і біосинтетичну функцію клітин.

Таким чином, тіотріазолін позитивно впливає на ланки клітинного метаболізму у хворих на ХВГ(п) шляхом безпосередньої активації ФСГ за рахунок інтенсифікації основних етапів реалізації спадкової інформації, а також регуляції експресії генів.

Порівняльна характеристика змін ФСГ у хворих на ХВГ(м) в процесі лікування тіотріазоліном та комплексом засобів фонові терапії доводить значну перевагу застосування антиоксидантів для активації ядерного геному.

Сумарний показник стану спадкового апарату переважає такий у контрольній групі у 2,44 рази. Аналіз компонентів ФСГ свідчить про найбільший внесок у розвиток компенсаторних процесів біологічних мембран. Індекс патологічно змінених ядер зменшений переважно за рахунок відновлення плазмолемні клітин. Нормальна структура останньої забезпечує зв'язок з ДНК, її деспіралізацію і початок транскрипції, про що свідчить перевага ядер з еухроматином над такими з гетерохроматином. Статистично достовірно збільшувався нуклеолярний індекс ( $p < 0,01$ ), (рис. 4.4).

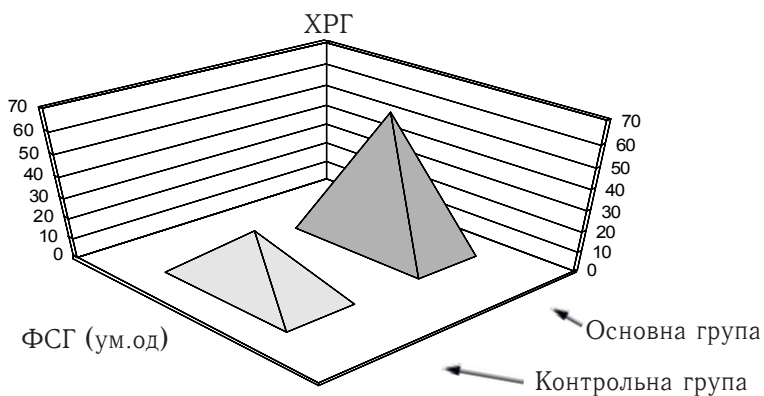
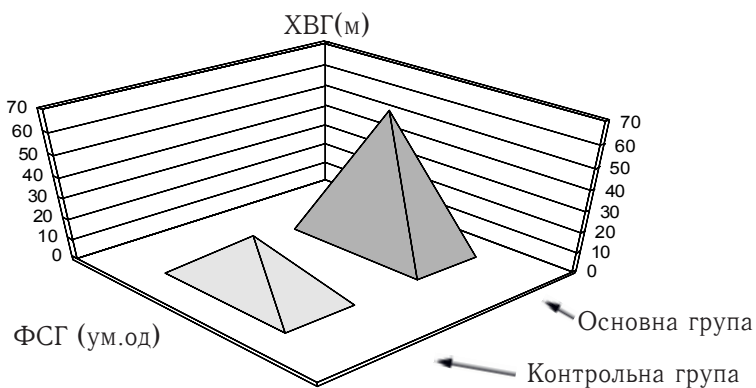
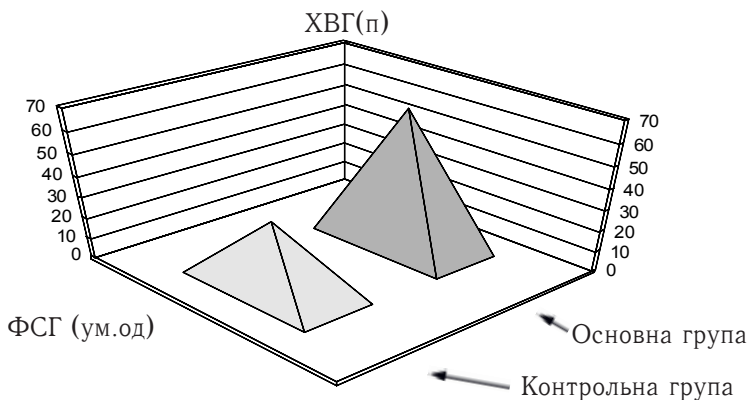
У деяких ядрах спостерігались 2 і більше ядерець, що можна інтерпретувати як механізм активації синтезу рРНК в кількості, яка забезпечує формування рибосом і синтез поліпептидного ланцюга.

Зменшення показника статевих хроматину визначає оптимальну регуляцію диференціальної активності генів, специфічних для даної тканини.

Проведене цитогенетичне дослідження ефективності лікування хворих на ХВГ(м) тіотріазоліном доводить його регулюючий вплив на процеси транскрипції і трансляції – етапи реалізації біологічно доцільної інформації.

Порушення клітинного метаболізму (потоків інформації, речовини та енергії) у третій групі хворих на ХВГ менш виражені, порівняно з такими при ХВГ(п) і ХВГ(м). Однак, застосування тіотріазоліну істотно впливає на активацію ядерного хроматину, в першу чергу, за рахунок ампліфікації генів рРНК. Останні, можливо, необхідні клітині для синтезу антиоксидантних білків та самовідновлення органел, пошкоджених патологічним процесом.

Таким чином, механізм дії тіотріазоліну на змінені гепатоцити хворих на ХВГ(п), ХВГ(м) і ХВГ полягає в активації ядерного хроматину, репарації ДНК та покращенні регуляції транскрипції, трансляції і метаболізму клітини в цілому.



*Рис. 4.4.* Динаміка активності ФСГ у хворих на ХГ під впливом терапії тіотріазоліном.

## **Розділ 5**

# **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ПЕНТОКСИФІЛІНОМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ**

---

### **5.1. Динаміка змін загальноклінічного обстеження хворих на хронічний гепатит**

У даному розділі викладені результати вивчення ефективності застосування пентоксифіліну у хворих на хронічний гепатит.

Препарат призначали всередину до прийняття їжі по 0,2 г тричі на добу впродовж 18-20 днів. Спостереження велися за 113 хворими на хронічний гепатит. Із них пентоксифілін отримували 19 хворих на ХВГ(п), 18 з ХВГ(м) та 22 з ХРГ. Контролем лікування були 20 хворих на ХВГ(п), 16 – на ХВГ(м) та 18 – на ХРГ, яким призначалася загальноприйнята терапія. Результати клінічного обстеження, які відображає таблиці 5.1, свідчать про певні зміни симптоматики хронічного гепатиту, що наявні у хворих групи спостереження, на відміну від осіб, що отримували традиційне лікування.

Так, відсоток позитивних результатів зменшення больового синдрому при ХВГ(п) складав 59,4%, при ХВГ(м) – 63,4%, а при ХРГ – 71,2%. Диспепсичні явища після проведення терапії пентоксифіліном значно зменшилися: відрижка не турбувала 43% хворих на ХВГ(п) та, відповідно, у 53% та 61% хворих на ХВГ(м) та ХРГ, нудота зникла у 59% хворих з ХВГ(п), у 61% – з ХВГ(м) та у 67% – з ХРГ. Гіркий присмак в роті не турбував в середньому у 50% осіб по трьох групах спостереження. Такі скарги як погане самопочуття, подразливість пройшли у 41,2% хворих на ХВГ(п) та, відповідно, у 64% та 52% хворих на ХВГ(м) та ХРГ. Крім того, у групі спостереження після лікування спостерігалась тенденція до нормалізації розмірів печінки, зокрема, в осіб із

Таблиця 5.1

**Редукція основних клінічних симптомів у процесі лікування пентоксифіліном хворих на хронічний гепатит.**

Ознаки захворювання	ХВГ(п)		ХВГ(м)		ХРГ	
	контрольна група	основна група	контрольна група	основна група	контрольна група	основна група
Біль у правому підребер'ї	42,3 (33)	59,4 (46)	59,8 (40)	63,4 (42)	61,4 (52)	71,2 (60)
Відрижка	34 (12)	43 (15)	46 (13)	53 (15)	54 (25)	61 (28)
Нудота	40 (18)	59 (27)	12 (49)	61 (15)	54 (30)	67 (37)
Гіркий присмак у роті	36 (13)	42 (15)	40 (11)	56 (15)	31 (16)	44 (23)
Здуття живота	37 (15)	43 (18)	42 (10)	51 (12)	61 (13)	79 (17)
Астено-вегетативні розлади	39 (32)	41,2 (33)	51 (27)	64 (33)	44 (16)	52 (19)
Схуднення	23 (15)	33 (22)	-	-	48 (17)	59 (21)
Збільшення печінки	19 (16)	49 (40)	31 (20)	62 (40)	20,8 (14)	68 (47)
Жовтушність шкіри	31 (24)	42 (32)	60 (10)	70 (12)	66 (4)	81 (5)
Жовтушність склер	31 (25)	45 (37)	40 (18)	59 (27)	52 (15)	85 (24)
Судинні зірочки	0 (0)	12 (8)	-	-	-	-
“Печінкові долоні”	0 (0)	10 (4)	-	-	-	-

П р и м і т к а. В дужках вказано розподіл в абсолютних числах.

ХВГ(м) та ХРГ, а у 49% пацієнтів з ХВГ(п) відзначається її зменшення більше як на 1 см, що розцінювалось нами як позитивна прогностична ознака.

В осіб групи контролю такої динаміки клінічних симптомів не спостерігалось, хоч теж було відзначено деяке зменшення скарг хворих. Однак, жовтушний синдром утримувався як у хворих контрольної групи, так і групи спостереження. Проте терапія пентоксифіліном все таки сприяла зменшенню проявів жовтяниці. Такі позапечінкові прояви гепатобіліарної патології, як судинні зірочки та “печінкові долоні” не змінювалися протягом лікування.

Вищевикладене дозволяє зробити висновок, що у хворих на ХГ, незалежно від форми захворювання, проведений курс лікування пентоксифіліном викликає позитивний клінічний ефект, що проявлялось зменшенням больового та астено-вегетативного синдромів, переважно у хворих на ХВГ(м) та ХРГ. Однак традиційна терапія не дозволила досягнути регресу даних клінічних ознак.

## **5.2. Динаміка функціональних проб печінки у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії пентоксифіліном**

При використанні в терапії ХГ пентоксифіліну ми спостерігали певні зміни пігментоутворювальної функції печінки, залежно від форми перебігу захворювання.

Так, при ХВГ(п) концентрація загального білірубину зменшувалась з  $(75,13 \pm 7,51)$  мкмоль/л до  $(32,19 \pm 6,41)$  мкмоль/л, що складає 57,1% ( $p < 0,05$ ), а рівень зв'язаного та вільного білірубину, відповідно, з  $(39,98 \pm 7,75)$  мкмоль/л до  $(17,48 \pm 3,45)$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ), та з  $(35,15 \pm 7,01)$  мкмоль/л до  $(14,71 \pm 2,81)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі такої динаміки не спостерігалось, хоч вміст загального та непрямого білірубину знижувався з тенденцією до вірогідності ( $p > 0,05$ ), а динаміка некон'югованого білірубину була невірогідною ( $p > 0,5$ ).

Лікування пентоксифіліном хворих на ХВГ(м) призвело до наступних змін: вміст загального білірубину зменшувався в 1,4 раза, що складає 28,3% ( $p < 0,05$ ). У групі хворих із фоновою



терапією загальний білірубін зменшувався з  $(34,11 \pm 4,35)$  мкмоль/л до  $(23,77 \pm 2,41)$  мкмоль/л, однак його динаміка була невірогідною ( $p > 0,05$ ).

Непрямий білірубін у групі спостереження достовірно знижувався з  $(17,88 \pm 1,74)$  мкмоль/л до  $(13,04 \pm 1,25)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), рівень прямого білірубіну зменшувався на 30% з тенденцією до вірогідності ( $p > 0,05$ ). У групі контролю динаміка прямого білірубіну була невірогідною ( $p > 0,05$ ), а вміст непрямого білірубіну знижувався до  $(13,19 \pm 2,12)$  мкмоль/л після лікування, проти  $(18,64 \pm 1,85)$  мкмоль/л до лікування (норма  $11,12 \pm 0,98$  мкмоль/л).

Розвиток ХРГ теж супроводжувався певними розладами пігментного обміну в печінці. Призначення пентоксифіліну в групі спостереження зумовило зниження на 27,9% рівня загального білірубіну ( $p < 0,05$ ).

Вміст некон'югованого білірубіну теж вірогідно зменшувався з  $(15,39 \pm 1,12)$  мкмоль/л до  $(12,22 \pm 1,01)$  мкмоль/л, що складає 20,5% ( $p < 0,05$ ), рівень кон'югованого білірубіну в процесі лікування знизився на 37,8% ( $p < 0,05$ ). Фонова терапія не була ефективною, тому прямий білірубін змінювався невірогідно ( $p > 0,05$ ), а пониження вмісту загального білірубіну на 25% ( $p < 0,05$ ) досягалось за рахунок вірогідної зміни непрямого білірубіну з  $(15,03 \pm 1,04)$  мкмоль/л до  $(12,74 \pm 0,56)$  мкмоль/л, що складає 15,23% ( $p < 0,05$ ).

Наведені дані засвідчують опосередковану дію пентоксифіліну на стан пігментоутворювальної функції печінки, яка проявлялась зниженням вмісту загального та непрямого білірубіну при всіх формах ХГ. Рівень прямого білірубіну на фоні даного лікування вірогідно змінився лише при ХРГ, але і при ХВГ(м) та ХВГ(п) середні показники після лікування завжди були нижчими, ніж до лікування.

Проведене лікування хворих на ХГ пентоксифіліном деякою мірою вплинуло і на активність трансаміназ. Зокрема, у хворих ХВГ(п) рівень АсАТ після лікування складав  $(0,62 \pm 0,12)$  ммоль/(л·год) проти  $(1,36 \pm 0,26)$  ммоль/(л·год) 54,4% ( $p < 0,05$ ), а рівень АлАТ, відповідно,  $(0,81 \pm 0,16)$  ммоль/(л·год)

Динаміка вмісту білірубіну в сироватці крові у хворих на ХГ в процесі лікування пентоксифіліном (M±m)

Показник, од. виміру	Хворі на ХГ					
	контрольна група			основна група		
	до лікування	після лікування	Хворі на ХВГ(п)	до лікування	після лікування	після лікування
Загальний білірубін (мкмоль/л)	76,19±10,56	51,44±6,89	75,13±7,51	32,19±6,41*		
Прямий білірубін (мкмоль/л)	40,13±3,15	36,49±1,25	39,98±7,75	17,48±3,45		
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	36,06±7,15	14,95±2,85	35,15±7,01	14,71±2,81*		
	Хворі на ХВГ(м)					
Загальний білірубін (мкмоль/л)	34,11±4,97	23,47±2,96	32,09±3,25	22,98±2,35*		
Прямий білірубін (мкмоль/л)	15,46±2,84	10,28±1,12	14,21±1,74	9,94±1,12		
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	18,64±1,45	13,19±2,12*	17,88±1,74	13,04±1,25*		
	Хворі на ХРГ					
Загальний білірубін (мкмоль/л)	28,22±2,12	21,16±2,25	26,91±2,78	19,39±2,01*		
Прямий білірубін (мкмоль/л)	13,19±1,95	8,42±1,42	11,52±1,94	7,16±0,95*		
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	15,03±0,95	12,74±0,56*	15,39±1,12	12,22±1,01*		

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

після лікування проти  $(2,50 \pm 0,48)$  ммоль/(л·год), ( $p < 0,05$ ). Фонова терапія не мала такого впливу на активність трансаміназ, хоч динаміка їх змін була вірогідною ( $p < 0,05$ ).

Призначена терапія з пентоксифіліном при ХВГ(м) також впливала на активність ферментів цитолітичного синдрому. Зокрема, рівень АсАТ знижувався з  $(0,81 \pm 0,08)$  ммоль/(л·год) до  $(0,45 \pm 0,08)$  ммоль/(л·год), що складає 44,4% ( $p < 0,01$ ), а АлАТ, відповідно, з  $(1,46 \pm 0,28)$  ммоль/(л·год) до  $(0,64 \pm 0,09)$  ммоль/(л·год), що складає 43,8% ( $p < 0,01$ ), однак рівня величин здорових осіб досягнуто не було. Традиційна терапія зумовлювала незначне зниження активності ферментів, відповідно, на 28% та 25%, однак вищий відсоток зменшення активності амінотрансфераз явно простежувався в групі спостереження.

Зміни показників амінотрансфераз при ХРГ відображає табл. 5.3 На фоні проведеного лікування пентоксифіліном активність АсАТ знижувалась на 36,3% і після лікування складала

Таблиця 5.3

**Динаміка активності амінотрансфераз (ммоль/(л·год)) сироватки крові хворих на ХГ, які лікуються пентоксифіліном (M ± m)**

Показник, од. виміру	Хворі на ХГ			
	контрольна група		основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Хворі на ХВГ(п)				
АсАТ	1,34±0,25	0,79±0,13	1,36±0,26	0,62±0,12*
АлАТ	2,49±0,48	0,98±0,19	2,50±0,48	0,81±0,16*
Хворі на ХВГ(м)				
АсАТ	0,82±0,08	0,59±0,06*	0,81±0,09	0,45±0,08**
АлАТ	1,45±0,28	0,72±0,13*	1,46±0,28	0,64±0,09**
Хворі на ХРГ				
АсАТ	0,75±0,06	0,61±0,04	0,77±0,10	0,49±0,09*
АлАТ	0,84±0,04	0,74±0,02*	0,86±0,07	0,67±0,06*

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

( $0,49 \pm 0,09$ ) ммоль/(л·год) проти ( $0,77 \pm 0,10$ ) ммоль/(л·год) до лікування ( $p < 0,05$ ). Відповідно рівень АлАТ, знижуючись на 22%, складав ( $0,67 \pm 0,06$ ) ммоль/(л·год) після лікування проти ( $0,86 \pm 0,07$ ) ммоль/(л·год) до лікування ( $p < 0,05$ ). Однак слід зазначити, що активність аміотрансфераз не повернулась до норми ні при одній формі ХГ, хоч призначення пентоксифіліну сприяло суттєвішій їх динаміці, особливо у хворих на ХВГ(м) та ХРГ.

### **5.3. Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії з додаванням пентоксифіліну**

Позитивний вплив терапії пентоксифіліном на процеси вільнорадикального окислення ліпідів та систему антиоксидантного захисту при ХВГ(п) визначалися певними змінами. Так, світлосума спонтанного світіння ( $S_0$ ) зменшувалась з ( $232,16 \pm 32,15$ ) імп.·с· $10^2$  до ( $131,19 \pm 20,15$ ) імп.·с· $10^2$  ( $p < 0,01$ ), в контрольній групі, відповідно, з ( $230,21 \pm 35,26$ ) імп.·с· $10^2$  до ( $144,16 \pm 21,23$ ) імп.·с· $10^2$  ( $p < 0,05$ ).

Концентрація гідроперекисів, яка оцінювалась по амплітуді швидкого спалаху хемілюмінограм, зменшувалась у хворих групи спостереження і наприкінці лікування складала ( $87,13 \pm 15,26$ ) мм проти ( $199,90 \pm 35,26$ ) мм ( $p < 0,01$ ). У хворих контрольної групи вона знижувалась до ( $99,80 \pm 17,29$ ) мм після лікування, порівняно з ( $194,20 \pm 37,26$ ) мм до лікування ( $p < 0,05$ ).

У групі хворих, які лікувались пентоксифіліном, вірогідно зростав латентний період, який до лікування складав ( $12,79 \pm 1,35$ ) ум.од., а після лікування ( $17,14 \pm 1,56$ ) ум.од. ( $p < 0,05$ ). При застосуванні засобів фонові терапії утримувалась тенденція до подовження латентного періоду ( $p > 0,05$ ).

Загальна окислюваність ліпідів, яка характеризується за тангенсом кута альфа, при лікуванні пентоксифіліном знижувалась на 60% ( $p < 0,01$ ), а при застосуванні традиційних методів лікування лише на 33,6% ( $p < 0,05$ ).

Амплітуда сповільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ) в групі спостереження знижувалась на 57,4% ( $p < 0,01$ ) проти 40,3% в контрольній групі ( $p < 0,01$ ).

Світлосума ініційованого світіння ( $S_{Fe}$ ) в основній групі знижувалась з  $(201,40 \pm 38,25)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  до  $(79,20 \pm 14,26)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$ , що складає 60,7% ( $p < 0,01$ ), в групі контролю – з  $(200,93 \pm 38,56)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  до  $(112,42 \pm 19,58)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$ .

Рівень малонового діальдегіду (МДА), зменшуючись на 22,6% після лікування, складав  $(87,24 \pm 4,92)$  мкмоль/мл, проти  $(112,78 \pm 5,45)$  мкмоль/мл до лікування ( $p < 0,01$ ).

Зміни кількості металопротейдів (табл. 5.5) у процесі лікування вказували на зростання антиоксидантних властивостей плазми. Так, активність церулоплазміну (ЦП) зменшувалась з  $(48,24 \pm 3,12)$  ум.од. до  $(39,98 \pm 1,08)$  ум.од. Насиченість ТФ залізом, збільшуючись з  $(0,122 \pm 0,008)$  ум.од. до  $(0,145 \pm 0,004)$  ум.од., складала 18,8% ( $p < 0,05$ ).

Співвідношення ЦП/ТФ, яке характеризує антиоксидантні властивості цих білків, у групі хворих, де застосовувався пентоксифілін вірогідно зменшувалось, тоді як фонові терапія не мала істотного впливу. Зокрема, в групі спостереження динаміка співвідношення зменшувалась з  $(395,41 \pm 21,07)$  до  $(275,72 \pm 29,11)$  ( $p < 0,01$ ), а в контрольній групі – з  $(387,82 \pm 24,12)$  до  $(313,02 \pm 22,07)$  ( $p < 0,05$ ), що складає, відповідно, 30,2% та 19,2%.

Тіоловий спектр крові, а саме основні, залишкові та білкові SH-групи зростають на 25,6%, 53,8%, 19,1%, тоді як у контрольній групі їх вміст збільшувався, відповідно, на 11,7%, 12,5%, 12,7%.

Дієвість терапії пентоксифіліном при ХВГ(м) сприяла також позитивній динаміці окремих показників процесів пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту. Показник спонтанної хемілюмінесценції у хворих основної групи зменшувався з  $(214,42 \pm 26,32)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$  до  $(123,14 \pm 23,15)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$ , що складає 42,6% ( $p < 0,01$ ). У групі контролю теж відзначено вірогідне зниження даного показника, однак лише на 38,1% ( $p < 0,01$ ).

Амплітуда швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ) після лікування пентоксифіліном складала  $(80,84 \pm 14,26)$  мм, (до лікування –

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів у хворих на ХГ в процесі лікування пентоксифіліном ( $M \pm m$ )

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5
Хворі на ХВГ(п)				
Світлосума спонт. світ. ( $S_0$ ), $\text{імпс} \cdot 10^2$	230,21±35,26	144,16±21,23*	232,16±32,15	131,19±20,15**
Амплітуда швидкого спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм	194,2±37,26	99,8±17,29	199,90±35,26	87,13±15,26**
Латентний період ( $\tau$ ), ум.од.	11,9±1,1	14,32±1,08	12,79±1,35	17,14±1,56*
Тангенс кута альфа ( $tg\alpha$ ), радіан	1,34±0,19	0,89±0,12**	1,35±0,26	0,54±0,10**
Амплітуда сповільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм	124,39±16,89	74,2±5,25*	126,52±22,89	53,90±8,26**
Світлосума ініційованого світ. ( $S_{Fe}$ ) $\text{імпс} \cdot 10^4$	200,93±38,56	112,42±19,58*	201,4±38,25	79,2±14,26**
МДА, мкмоль/мл	116,39±8,11	90,54±6,25*	112,78±5,75	87,24±4,92**
Хворі на ХВГ(м)				
Світлосума спонт. світ. ( $S_0$ ), $\text{імпс} \cdot 10^2$	215,13±26,45	132,98±12,54**	214,42±26,32	123,14±23,15**
Амплітуда швидкого спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм	182,91±29,56	94,32±8,25**	187,42±34,89	80,84±14,26*

Продовження табл.5.4

1	2	3	4	5
Латентний період ( $\tau$ ), ум.од.	12,63±1,24	15,49±1,24	14,21±2,51	19,93±1,21**
Тангенс кута альфа ( $tg\alpha$ ), радіан	1,21±0,19	0,75±0,12*	1,25±0,25	0,41±0,08**
Амплітуда словільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм	110,82±20,78	61,94±12,65**	112,47±22,15	41,12±8,01**
Світлосума ініційованого світ. ( $S_{Fe}$ ), імпульс•10 <sup>4</sup>	181,71±34,45	99,83±16,84**	181,52±35,89	61,13±11,45**
МДА, мкмоль/мл	107,13±5,13	86,48±3,56**	109,4±6,45	82,39±5,11**
Хворі на ХРГ				
Світлосума спонт.світ. ( $S_0$ ), імпульс•10 <sup>2</sup>	212,36±23,45	129,12±18,21**	210,23±40,67	100,69±9,52**
Амплітуда швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ), мм	171,43±29,25	84,2±10,25**	174,34±34,01	73,19±7,21**
Латентний період ( $\tau$ ), ум.од.	13,91±1,04	16,93±1,12*	14,98±1,51	21,49±2,01**
Тангенс кута альфа ( $tg\alpha$ ), радіан	1,18±0,18	0,71±0,05**	1,21±0,24	0,36±0,074**
Амплітуда словільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм	106,44±19,26	50,12±8,25**	109,14±19,54	37,4±7,5**
Світлосума ініційованого світ. ( $S_{Fe}$ ), імпульс•10 <sup>4</sup>	171,32±26,23	92,14±13,85**	172,02±34,01	59,64±8,11**
МДА, мкмоль/мл	102,14±4,01	83,31±385**	107,6±3,52	79,18±4,25**

П р и м і т к а. Вірогідність різниці показників до і після лікування :

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

(187,42±34,89) мм ( $p<0,01$ ), а у хворих контрольної групи – (94,32±8,25) мм (до лікування – (182,91±29,56) мм ( $p<0,01$ )).

Амплітуда сповільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ) у хворих групи спостереження зменшувалась на 63,4% ( $p<0,01$ ), а у групі порівняння – лише на 44,1% ( $p<0,01$ ).

Латентний період ініційованого світіння ( $t$ ) при застосуванні пентоксифіліну зростав з (14,21±2,51) ум.од до (19,93±1,21) ум.од. ( $p<0,05$ ). Швидкість окислюваності ліпідів, яку характеризує тангенс кута альфа, вірогідно знижувалась в групі спостереження з (1,25±0,25) радіан до (0,41±0,08) радіан ( $p<0,01$ ), натомість у контрольній групі її динаміка була нижчою з (1,21±0,19) ум.од до (0,75±0,12) ум.од ( $p<0,05$ ). Це ж стосується і значення світлосуми ініційованого світіння, а також рівня малонового діальдегіду, які у хворих, що отримували пентоксифілін, мали більш виражену позитивну динаміку, ніж у хворих, яким призначалися препарати фонові терапії.

Динаміка показників антиоксидантної системи при лікуванні ХВГ(м) відображена в табл. 5.5. Активність ЦП зменшувалась з (44,27±2,56) ум.од. до (34,94±1,15) ум.од. ( $p<0,01$ ), що складало 21,1%. При призначенні фонові терапії – з (44,19±2,45) ум.од. до (36,78±2,04) ум.од. ( $p<0,05$ ), однак контрольних показників не досягала (29,12±1,04) ум.од.

Насиченість ТФ залізом з більшою вірогідністю зростала в групі хворих, які додатково отримували пентоксифілін: з (0,124±0,008) ум.од. до (0,149±0,004) ум.од. ( $p<0,001$ ). При застосуванні традиційних засобів істотної динаміки не спостерігали ( $p<0,05$ ).

Співвідношення ЦП/ТФ при використанні загальноприйнятої терапії зменшувалось лише на 23,1% ( $p<0,01$ ), а при включенні до лікування пентоксифіліну – на 34,3% ( $p<0,001$ ).

Тенденція до підвищення вмісту SH-групи була більш значимою у хворих групи спостереження, що зумовлено більш істотним зростанням у крові білкових SH-групи, ніж у осіб контрольної групи ( $p>0,05$ ), причому відсоток збільшення даного показника складав, відповідно, 22,1% ( $p<0,05$ ) та 13,7% ( $p>0,05$ ). Аналогічна тенденція була наявна і при порівнянні змін основних та залишкових SH-груп, залежно від застосованого лікування.



Таблиця 5.5

Динаміка активності антиокислювальної системи церулоплазмін-грансферин та вмісту сульфгідрильних груп плазми крові у хворих на ХГ під впливом терапії пентоксифіліном (M±m)

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5
	Хворі на ХВГ(п)			
ЦП, ум.од.	46,15±2,25	40,38±1,5	48,24±3,12	39,98±1,08*
ТФ, ум.од.	0,119±0,003	0,129±0,004	0,122±0,008	0,145±0,004*
ЦП/ТФ	387,82±24,12	313,02±22,07*	395,41±21,07	275,72±29,8**
Основні SH-групи, мкмоль/мл	1,11±0,03	1,24±0,05*	1,09±0,08	1,37±0,09*
Залишкові SH-групи, мкмоль/мл	0,16±0,007	0,18±0,006	0,130±0,021	0,201±0,028
Білкові SH-групи, мкмоль/мл	0,94±0,03	1,06±0,04*	0,94±0,05	1,12±0,06*
	Хворі на ХВГ(м)			
ЦП, ум.од.	44,19±2,45	36,78±2,04*	44,27±2,56	34,94±1,15***
ТФ, ум.од.	0,122±0,003	0,134±0,005	0,124±0,006	0,149±0,004 ***

Продовження табл.5.5

1	2	3	4	5
ЦП/ТФ	362,21±21,45	274,48±19,11**	357,02±45,21	234,50±29,56***
Основні SH-групи, МКМОЛЬ/МЛ	1,14±0,04	1,28±0,04*	1,11±0,06	1,42±0,07*
Залишкові SH-групи, МКМОЛЬ/МЛ	0,16±0,008	0,19±0,010*	0,151±0,024	0,230±0,018*
Білкові SH-групи, МКМОЛЬ/МЛ	0,95±0,05	1,08±0,04	0,95±0,04	1,16±0,07*
Хворі на ХРГ				
ЦП, ум.од.	43,11±3,76	32,41±3,21	42,16±2,04	32,93±2,11**
ТФ, ум.од.	0,123±0,004	0,136±0,005	0,125±0,004	0,150±0,006**
ЦП/ТФ	350,49±27,45	238,31±21,07**	337,28±19,25	219,53±21,07***
Основні SH-групи, МКМОЛЬ/МЛ	1,16±0,04	1,32±0,06*	1,12±0,13	1,49±0,09*
Залишкові SH-групи, МКМОЛЬ/МЛ	0,16±0,009	0,19±0,003**	0,150±0,019	0,240±0,032**
Білкові SH-групи, МКМОЛЬ/МЛ	0,96±0,06	1,1±0,03	0,97±0,09	1,20±0,06*

П р и м і т к а. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Так, при включенні до фонові терапії пентоксифіліну вміст основних SH-групи зростав із  $(1,11 \pm 0,06)$  мкмоль/мл до  $(1,42 \pm 0,07)$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ) і залишкових SH-групи з  $(0,151 \pm 0,024)$  мкмоль/мл до  $(0,230 \pm 0,018)$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ), а при застосуванні препаратів лише загальноприйнятої терапії вміст основних SH-групи збільшувався з  $(1,14 \pm 0,04)$  мкмоль/мл до  $(1,28 \pm 0,04)$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ), залишкових – з  $(0,160 \pm 0,008)$  мкмоль/мл до  $(0,190 \pm 0,010)$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ).

Проаналізовано вплив терапії пентоксифіліном при ХРГ на показники хемілюмінесценції. При цьому відзначено зменшення світлосуми спонтанного світіння в основній групі з  $(210,23 \pm 40,67)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$  до  $(100,69 \pm 9,52)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$ , що складає 52,1% ( $p < 0,01$ ).

Рівень первинних продуктів вільнорадикального окислення ліпідів теж вірогідно знижувався під впливом лікування пентоксифіліном. Амплітуда швидкого спалаху зменшувалась на 58% ( $p < 0,01$ ), амплітуда повільного спалаху – на 65,7% ( $p < 0,01$ ). У хворих контрольної групи теж спостерігали зменшення амплітуди швидкого та повільного спалахів, відповідно, на 50,9% ( $p < 0,01$ ) та 52,9% ( $p < 0,01$ ), однак наприкінці лікування дані показники залишались значно вищими за норму ( $p_n < 0,05$ ).

Тангенс кута альфа в групі хворих із традиційним лікуванням зменшувався до  $(0,71 \pm 0,05)$  радіан після лікування проти  $(1,18 \pm 0,18)$  радіан до лікування ( $p < 0,01$ ), в основній групі він сягав  $(0,36 \pm 0,07)$  радіан після лікування проти  $(1,21 \pm 0,24)$  радіан до лікування ( $p < 0,01$ ). Латентний період зростав на 43,5% ( $p < 0,01$ ) в групі хворих, яким призначали пентоксифілін і лише на 22,7% ( $p < 0,05$ ) при застосуванні традиційної терапії.

Світлосума ініційованого світіння в групі спостереження після курсу терапії дорівнювала  $(59,64 \pm 8,11)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  (до лікування –  $(172,02 \pm 34,01)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$ ) ( $p < 0,01$ ), у хворих контрольної групи –  $(92,14 \pm 13,85)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  (до лікування –  $(171,32 \pm 26,23)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$ ) ( $p < 0,01$ ).

Рівень МДА зменшувався в основній групі з  $(107,60 \pm 3,52)$  мкмоль/мл до  $(79,18 \pm 4,25)$  мкмоль/мл, що складає 26,4% ( $p < 0,001$ ), а в групі контролю, відповідно, з  $(102,14 \pm 4,01)$  мкмоль/мл до  $(83,31 \pm 3,85)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ).

Під впливом терапії пентоксифіліном у хворих на ХРГ спостерігається вірогідна зміна показників обидвох металоферментів. Активність церулоплазміну зменшувалась на 21,9% ( $p < 0,01$ ), щодо насиченості ТФ залізом спостерігається підвищення даного показника з  $(0,125 \pm 0,004)$  ум.од. до  $(0,150 \pm 0,006)$  ум.од. ( $p < 0,01$ ), що складає 20%. Ефективність терапії із застосуванням традиційних засобів була значно нижчою. Зокрема, показник ЦП зменшувався на 17,8%, а ТФ зростав на 9,5%, причому показники змінювалися лише з тенденцією до вірогідності ( $p > 0,05$ ). Відновлення співвідношення ЦП/ТФ відбувається – за рахунок зниження активності ЦП і в більшій мірі – за рахунок збільшення насиченості ТФ залізом. Так, у хворих групи спостереження даний показник зменшується на 34,9% ( $p < 0,001$ ), а в контрольній групі – на 32,0% ( $p < 0,01$ ).

Застосована терапія покращує також антиоксидантні властивості тіолових сполук, збільшуючи вміст основних, залишкових та білкових SH-групи. Однак, ступінь зміни цих показників корелює з використаними терапевтичними засобами. Так, пентоксифілін при включенні до фонові терапії сприяв зростанню в крові SH-групи: основних – з  $(1,12 \pm 0,13)$  мкмоль/мл до  $(1,49 \pm 0,09)$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ), залишкових – з  $(0,150 \pm 0,019)$  мкмоль/мл до  $(0,240 \pm 0,03)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ) та білкових – з  $(0,97 \pm 0,09)$  мкмоль/мл до  $(1,20 \pm 0,06)$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ). Після призначення традиційних засобів динаміка зміни тіолового спектра крові була такою ж, як у хворих, яким призначалася поєднана терапія, однак ефективність її була значно нижчою. Зокрема, основні SH-групи змінювалися з  $(1,16 \pm 0,04)$  мкмоль/мл до  $(1,32 \pm 0,06)$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ), залишкові – з  $(0,160 \pm 0,009)$  мкмоль/мл до  $(0,190 \pm 0,003)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ), а білкові – з  $(0,96 \pm 0,06)$  мкмоль/мл до  $(1,10 \pm 0,03)$  ( $p > 0,05$ ). Причому позитивна динаміка досягалася з більшою вірогідністю в групі спостереження.

Резюмуючи вищевикладене, зробимо висновок, що використання в курсовому лікуванні пентоксифіліну зумовлювало позитивні зрушення стану перекисного окислення ліпідів та системи церулоплазмін-трансферин, в першому випадку, за рахунок зни-

ження вмісту первинних продуктів ПОЛ, а в другому – переважно за рахунок відновлення насиченості ТФ залізом. Також достовірно підвищувався в крові і рівень SH-груп, однак аналізовані величини не досягали нормальних величин.

#### **5.4. Динаміка показників кількості та агрегації тромбоцитів під впливом терапії пентоксифіліном у хворих на хронічний гепатит**

Ефективність терапії пентоксифіліном позитивно відобразилася на стані гемоциркуляції у хворих з різними варіантами перебігу хронічних гепатитів. Характерно, що динаміка цих змін залежала від важкості стану хворих. Так, при ХВГ(п) інтенсивність адреналініндукованої агрегації тромбоцитів (АТ) зменшилась на 22,9%. До лікування індекс АТ складав  $(50,80 \pm 3,45)$  %, а після закінчення курсу терапії –  $(39,15 \pm 3,15)$  % ( $p < 0,05$ ). У групі хворих з традиційним лікуванням динаміка агрегації тромбоцитів була практично відсутня ( $p > 0,1$ ).

У хворих основної групи, на противагу хворим, яким пентоксифілін не призначався, спостерігалася вірогідна зміна чисельності тромбоцитів. Їх кількість на початку терапії складала  $144,4 \pm 6,4 \cdot 10^9 / \text{л}$  – 29,8% ( $p < 0,01$ ). При лікуванні хворих контрольної групи зберігалася лише тенденція до збільшення кількості тромбоцитів з  $110,2 \pm 4,6 \cdot 10^9 / \text{л}$  до  $121,2 \pm 4,3 \cdot 10^9 / \text{л}$ , ( $p > 0,05$ ). При застосуванні пентоксифіліну констатовано покращення реологічних властивостей крові і у хворих на ХВГ(м). Зокрема зміни в чисельності тромбоцитів і їх здатності до агрегації суттєво відрізнялися від аналогічної категорії хворих, яким лікування проводилось традиційними препаратами. Інтенсивність адреналініндукованої АТ в основній групі зменшувалась на 23,3%, а в контрольній групі – лише на 13,7%. Причому, якщо індекс АТ в групі спостереження зменшився з  $(47,82 \pm 2,57)$  % до  $(36,67 \pm 2,12)$  %, ( $p < 0,01$ ), то в групі з фоновою терапією зміни були несуттєві – з  $(51,58 \pm 3,04)$  % до  $(44,50 \pm 2,54)$  %, ( $p > 0,05$ ). Кількість тромбоцитів під впливом терапії пентоксифіліном змінювалася з вірогідною динамікою з  $126,8 \pm 6,5 \cdot 10^9 / \text{л}$  до

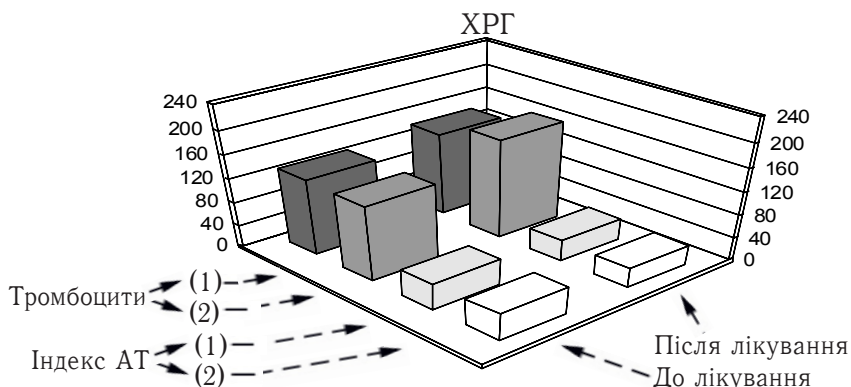
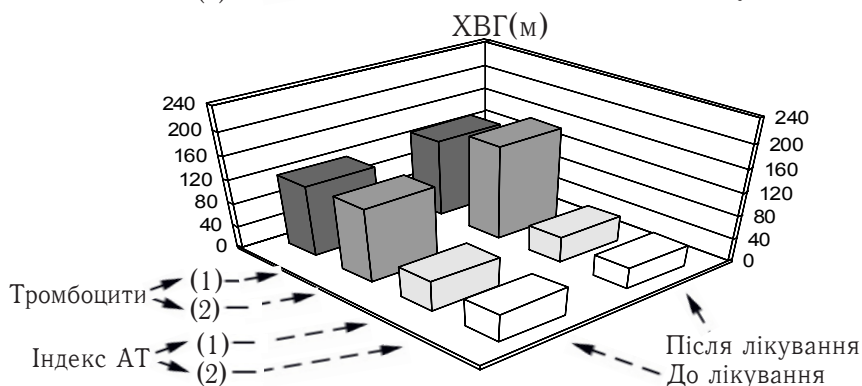
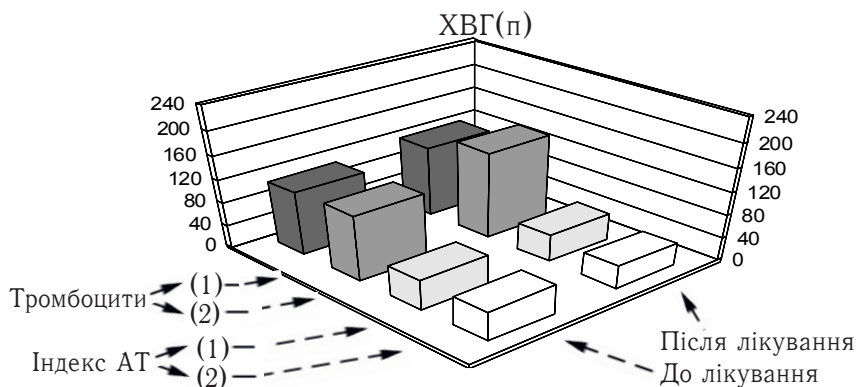
Таблиця 5.6

**Динаміка показників кількості та агрегації тромбоцитів у хворих на ХГ в процесі лікування пентоксифіліном (M±m)**

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	110,2±4,6	121,2±4,3	114,4±6,4	148,6±6,9**
Індекс агрегації, %	53,50±3,50	48,00±2,75	50,80±3,45	39,15±3,15*
Хворі на ХВГ (п)				
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	121,4±4,6	132,9±4,1	126,8±6,5	161,2±5,9**
Індекс агрегації, %	51,58±3,04	44,50±2,54	47,82±2,57	36,67±2,12**
Хворі на ХРГ				
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	130,8±4,9	143,1±3,9*	129,2±7,5	169,4±6,9**
Індекс агрегації, %	46,00±2,56	38,10±2,14*	45,67±2,34	34,33±1,52**

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001



**Рис. 5.1.** Динаміка показників кількості (10<sup>9</sup>/л) та агрегації тромбоцитів (%) у хворих на ХГ під впливом терапії пентоксифіліном (1) – контрольна група, (2) – основна група.

161,2±5,9·10<sup>9</sup>/л, що складає 27,1% (p<0,01). У групі контролю зміни виявилися несуттєвими – з 121,4±4,6·10<sup>9</sup>/л до 132,9±4,1·10<sup>9</sup>/л, що складало 9,4% (p>0,05).

У групі хворих на ХРГ стан гемоциркуляції визначався певними змінами, які зумовлені використанням пентоксифіліну. Кількість тромбоцитів у хворих групи спостереження зростала на 31,1%, а у контрольній групі – на 9,4%. Причому, при лікуванні пентоксифіліном їх кількість зросла з 129,2±7,5·10<sup>9</sup>/л до 169,4±6,9·10<sup>9</sup>/л (p<0,01), а при застосуванні фонові терапії – з 130,8±4,9·10<sup>9</sup>/л до 143,1±3,9·10<sup>9</sup>/л (p<0,05). Агрегація тромбоцитів зменшувалась в основній групі на 24,8% (p<0,001), порівнюючи із групою контролю, де АТ знизилась лише на 17,1%.

Підсумовуючи вищесказане, необхідно зробити висновок, що лікування хворих на ХГ пентоксифіліном істотно змінило стан гіперагрегабельності тромбоцитів у бік її зменшення, що позначилося на покращенні реологічних властивостей крові. Зокрема, терапія пентоксифіліном наочно змінила стан гемоциркуляції у хворих на ХРГ та, дещо в меншій мірі, на ХВГ(м), в яких індекс адреналініндуковної АТ вірогідно зменшувався з максимальним наближенням до показника АТ у практично здорових осіб. Для хворих на ХВГ(п) теж характерні вірогідні зрушення стосовно зменшення індексу АТ та зросту їх кількості, однак динаміка цих змін дещо слабша, ніж при ХВГ(м) і ХРГ, але значно вища, ніж при лікуванні традиційною терапією.

### **5.5. Динаміка стану печінкового кровотоку у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії пентоксифіліном**

Аналізуючи стан регіонарної гемодинаміки, у хворих на ХГ спостерігали ряд змін реогепаатографічних показників під впливом терапії пентоксифіліном, залежно від варіанту перебігу захворювання. Зокрема, при ХВГ(п) терапія пентоксифіліном позитивно вплинула практично на всі показники РГГ. Амплітуда систолічної хвилі (Ас) зростала з (0,087±0,009) Ом до (0,168±0,013), Ом з високим ступенем вірогідності (p<0,001). В контрольній групі



хворих спостерігали незначне зростання Ас з  $(0,095 \pm 0,009)$  Ом до  $(0,125 \pm 0,009)$  Ом, ( $p < 0,05$ ). При аналізі Ад у групі спостереження наявна вірогідна динаміка до його збільшення ( $p < 0,05$ ), тоді як у групі з традиційним лікуванням тенденція була несуттєвою ( $p > 0,1$ ).

Про деяке зменшення венозного застою в печінці при лікуванні пентоксифіліном свідчить вірогідне збільшення відношення артеріального кровотоку до венозного з  $(1,55 \pm 0,18)$  відн.од. до  $(2,14 \pm 0,12)$  відн.од., ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі такої динаміки не спостерігали. Зростання співвідношення Ас/Ад було невірогідним ( $p > 0,1$ ).

Інформативною виявилася зміна реографічного систолічного індексу (Ріс), який збільшувався на 74,2% ( $p < 0,01$ ). При використанні традиційного лікування Ріс збільшувався лише на 54,4%, ( $p > 0,05$ ). Аналогічно до Ад змінюється і Рід. В групі контролю динаміка була незначною ( $p > 0,1$ ), а в групі спостереження Ад зростав з  $(0,56 \pm 0,05)$  відн.од. до  $(0,79 \pm 0,07)$  відн.од., ( $p < 0,05$ ).

Із високим ступенем вірогідності ( $p < 0,01$ ) зменшувався у хворих, які лікувались пентоксифіліном, час  $\alpha$  і М(п). Зокрема, час  $\alpha$  з  $(0,237 \pm 0,023)$  с до  $(0,143 \pm 0,018)$  с після лікування, ( $p < 0,01$ ). М(п) вірогідно зменшувався в групі спостереження на 39,4% ( $p < 0,01$ ), а при використанні традиційного лікування – лише на 20,4% ( $p < 0,05$ ).

Істотними виявилися зміни РГГ, які ми спостерігали при лікуванні пентоксифіліном хворих на ХВГ(м). Зокрема, Ас під впливом лікування пентоксифіліном зросла на 43,3% ( $p < 0,001$ ), а в контрольній групі – лише на 38,2% ( $p < 0,05$ ).

При аналізі показника венозного відтоку з печінки в групі спостереження зберігалася позитивна тенденція до його збільшення ( $p < 0,05$ ), натомість в групі хворих, де застосовувалося традиційне лікування, динаміка була недостовірною ( $p > 0,1$ ).

Відношення Ас/Ад суттєво змінювалось при лікуванні пентоксифіліном з  $(1,85 \pm 0,10)$  відн.од. до  $(2,15 \pm 0,09)$  відн.од., що дозволило максимально наблизитись до нормальних величин ( $p < 0,05$ ). Така динаміка досягається як за рахунок оптимізації артеріального кровотоку, так і тенденції до зменшення венозного застою. При традиційному лікуванні такі зміни були відсутні ( $p > 0,1$ ).

Динаміка показників реогепагограми у хворих на ХГ в процесі лікування пентоксифіліном  
( $M \pm m$ )

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5
Хворі на ХВГ (п)				
Ас, Ом	0,095±0,009	0,125±0,009*	0,087±0,009	0,168±0,013***
Ад, Ом	0,054±0,004	0,065±0,004	0,056±0,006	0,072±0,008*
Ас/Ад, відн.од.	1,87±0,02	1,89±0,01	1,55±0,18	2,14±0,12*
Ріс, відн.од.	0,90±0,19	1,39±0,16	0,97±0,14	1,69±0,19**
Рід, відн.од.	0,54±0,02	0,65±0,06	0,56±0,05	0,79±0,07*
α, с	0,27±0,02	0,21±0,02*	0,237±0,023	0,143±0,018**
Мп, %	30,42±1,89	24,22±1,97*	28,01±2,12	16,98±2,25**
Хворі на ХВГ (м)				
Ас, Ом	0,102±0,01	0,141±0,001*	0,120±0,008	0,172±0,003***
Ад, Ом	0,059±0,004	0,069±0,003	0,058±0,009	0,075±0,009*

Продовження табл.5.7

1	2	3	4	5
Ас/Ад, відн.од.	1,90±0,02	1,94±0,01	1,85±0,10	2,15±0,09*
Ріс, відн.од.	1,20±0,09	1,41±0,05*	1,25 ±0,09	1,72±0,01***
Рід, відн.од.	0,59±0,04	0,69±0,03	0,62±0,09	0,83±0,03*
α, с	0,21±0,01	0,19±0,01	0,230±0,020	0,141±0,010**
Мп, %	23,96±0,95	21,34±0,85	22,95±1,28	16,92±1,18**
Хворі на ХРГ				
Ас, Ом	0,142±0,005	0,153±0,005	0,112±0,002	0,174±0,001***
Ад, Ом	0,074±0,002	0,076±0,003	0,068±0,004	0,078±0,002*
Ас/Ад, відн.од.	1,80±0,11	1,95±0,03	1,647±0,30	2,145±0,110**
Ріс, відн.од.	1,42±0,06	1,53±0,05	1,12±0,06	1,76±0,08***
Рід, відн.од.	0,73±0,02	0,76±0,01	0,68±0,03	0,81±0,02**
α, с	0,19±0,01	0,17±0,01	0,170±0,010	0,138±0,009*
Мп, %	20,5±1,01	18,41±1,02	22,50±1,12	16,75±1,32***

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Під впливом пентоксифіліну, з високим ступенем вірогідності, а також досягаючи рівня показника в контрольній групі, зростає  $P_{ic}$  ( $p < 0,001$ ,  $p_n < 0,05$ ).

Менш вираженою була ефективність лікування щодо покращення стану венозного відтоку, який збільшувався з  $(0,62 \pm 0,09)$  відн.од до  $(0,83 \pm 0,03)$  відн.од. ( $p < 0,05$ ) і складав 33,8%, тоді як у групі контролю він зменшувався на 16,8%.

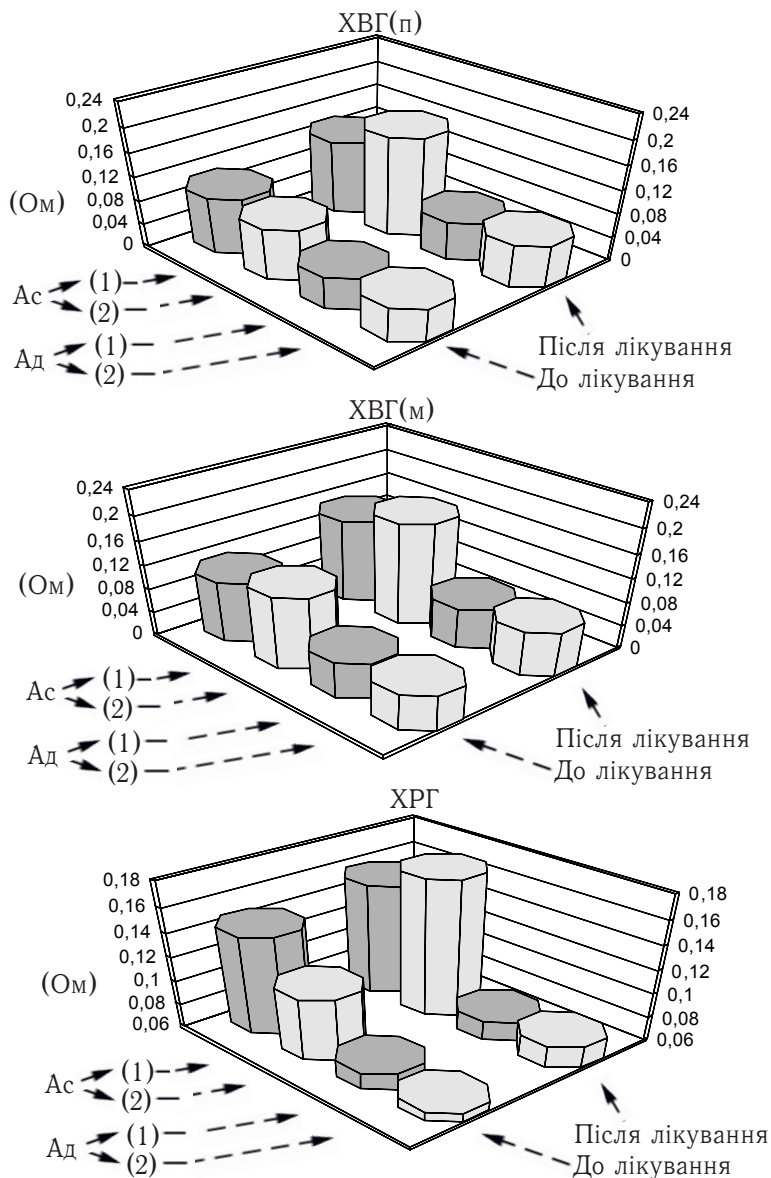
Час максимального кровонаповнення ( $a$ ), який є характеристикою еластичності артерій, зменшувався з тенденцією до нормалізації ( $p < 0,01$ ,  $p_n < 0,01$ ) і складав  $(0,141 \pm 0,010)$  с, порівняно з вихідними даними  $(0,230 \pm 0,020)$  с. Тонус артеріальних судин у групі спостереження змінювався вірогідно ( $p < 0,01$ ), однак нормальних величин не було досягнуто ( $p_n > 0,05$ ).

У групі хворих на ХРГ ефективність терапії пентоксифіліном визначалася критеріями реогепаатографічних показників, які змінювалися вірогідно, а окремі значення досягнули і навіть перевищили дані практично здорових осіб. Ступінь пульсового кровонаповнення ( $A_c$ ) збільшувався з  $(0,112 \pm 0,002)$  Ом до  $(0,174 \pm 0,001)$  Ом, що складає 57,1% ( $p < 0,001$ ). Амплітуда діастолічної хвилі вірогідно зростала на 14,7% ( $p < 0,05$ ). У групі контролю динаміка цих показників була невірогідною ( $p > 0,05$ ), (рис.5.2).

Значно покращувалось у групі спостереження відношення артеріального кровотоку до венозного. У хворих на ХРГ він зростав з  $(1,647 \pm 0,130)$  відн.од. до  $(2,145 \pm 0,110)$  відн.од. ( $p < 0,01$ ). В групі контролю співвідношення  $A_c/A_d$  змінювалось незначно — з  $(1,80 \pm 0,11)$  відн.од. до  $(1,95 \pm 0,03)$  відн.од., ( $p > 0,05$ ).

Під впливом терапії пентоксифіліном суттєво змінюється  $P_{ic}$  з  $(1,12 \pm 0,06)$  відн.од до  $(1,76 \pm 0,08)$  відн.од. ( $p < 0,001$ ), перевищуючи значення  $P_{ic}$  в контрольній групі  $(1,72 \pm 0,02)$  відн.од. ( $p_n < 0,05$ ).

Рід, аналогічно до  $A_d$ , змінювався вірогідно з  $(0,68 \pm 0,03)$  відн.од. до  $(0,81 \pm 0,02)$  відн.од., ( $p < 0,01$ ), що характеризує зменшення ступеня венозного застою в печінці.



**Рис.5.2.** Динаміка показників кровонаповнення та венозного відтоку крові з печінки у хворих на ХГ під впливом терапії тіотріазоліном (1) – контрольна група, (2) – основна група.

На відміну від показників  $\alpha$  і  $M(p)$ , в групі хворих з фоновою терапією, де зміни не є достовірними ( $p > 0,2$ ,  $p > 0,05$ ), у групі спостереження динаміка вірогідна, відповідно, ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) з подальшою тенденцією до нормалізації цих показників.

Отже, проведена терапія із застосуванням пентоксифіліну позитивно вплинула на стан об'ємного кровотоку в печінці, покращуючи показники, які характеризують стан артеріальної та венозної ланки судинного русла печінки. У випадку ХВГ(м) і ХРГ окремі показники наближалися до нормальних величин.

## **5.6. Регуляція активності функціонального стану геному за допомогою пентоксифіліну**

Вивчення ефективності лікування пентоксифіліном проведене за допомогою генетичних маркерів функціонального стану геному. Отримані результати свідчать, що у хворих на ХВГ(п) активність ФСГ зростала у 2,43 раза (табл. 5.8). Як і при лікуванні тіотриазоліном, найбільш істотно покращувалась регуляція експресії генів за рахунок генів гетеропікнотичної X-хромосоми. Транскрипційно активний хроматин переважав такий у групі хворих з фоновою терапією на 75,68%. Незначне збільшення кількості ядерця і, відповідно, економна реплікація ділянок ДНК, які кодують гени рРНК, забезпечує достатній рівень адаптивних процесів. Варіабельність числа патологічних ядер у окремих осіб пояснюється ширшим спектром модифікацій мутаційної мінливості, зумовленої патологічним процесом в організмі.

Інгібуючи агрегацію тромбоцитів, а також підвищуючи еластичність формених елементів крові шляхом зміни вмісту  $Ca^{+2}$  в мембранах та їх поляризації, пентоксифілін посилює кровотік і сприяє оптимальному забезпеченню клітини складовими компонентами хроматину. Це призводить до активної реплікації та репарації ДНК.

Лікування пентоксифіліном хворих на ХВГ(м) стимулює відновлення мембранних структур (плазмолемі й органел), що виявляється зменшенням патологічних ядер у 3,43 раза. Переважають епітеліоцити з ядрами, хроматин яких складається з ди-

**Динаміка показників каріограми у хворих на ХГ в процесі лікування пентоксифіліном ( $\Delta x \pm \Delta Sx$ )**

Показник, од. виміру	Контрольна група	Основна група
Хворі на ХВГ(п)		
Нуклеолярний індекс, %	1,00±0,97	1,30±1,03
Статевий хроматин, %	-0,30±0,79	-1,40±0,45*
Індекс хроматизації відн.од.	0,37±0,17	0,65±0,20*
Індекс патологічно змінених ядер, %	-2,30±0,52*	-1,90±0,97
ФСГ, ум.од.	33,02±24,24	80,10±19,06**
Хворі на ХВГ(м)		
Нуклеолярний індекс, %	1,70±0,47**	3,00±0,70*
Статевий хроматин, %	-2,00±0,79**	-1,36±0,53*
Індекс хроматизації відн.од.	0,41±0,11**	0,63±0,12***
Індекс патологічно змінених ядер, %	-0,90±0,91	-3,09±0,59***
ФСГ, ум.од.	26,24±12,34	69,48±26,63*
Хворі на ХРГ		
Нуклеолярний індекс, %	0,38±0,69	1,58±0,43**
Статевий хроматин, %	-2,38±0,55***	-2,42±0,83*
Індекс хроматизації відн.од.	0,32±0,10**	0,52±0,11***
Індекс патологічно змінених ядер %	-1,46±0,53*	-2,75±0,46***
ФСГ, ум.од.	28,25±9,51	32,01±8,53**

П р и м і т к а: 1. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

2. Знак (-) вказує на зменшення показника

фузних неконденсованих структур, що займають центральні ділянки каріоплазми.

Статевий хроматин з його регуляторними сайтами ДНК незначно змінюється під впливом пентоксифіліну, що свідчить про вторинний ефект препарату в механізмах активації ядерного геному. Функціональний стан останнього у хворих на ХРГ в процесі лікування пентоксифіліном також не відрізняється від тако-го при фоновій терапії.

Як і в попередній групі хворих, дерепресія генів ДНК не забезпечена достатнім рівнем експресії регуляторних генів. Зменшення індексу статевого хроматину в 1,02 раза, порівняно з таким у контрольній групі, доводить непрямі ефекти дії пентоксифіліну на активацію ядерного геному. Враховуючи істотне зростання нуклеолярного індексу, можна припустити, що пентоксифілін сприяє ендоцитозу вуглеводів, азотистих основ для синтезу нуклеотидів і реплікації ДНК, а також активації трансляції за рахунок формування полісом.



## Розділ 6

# ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ТІОТРИАЗОЛІНОМ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНОМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ

---

### 6.1. Динаміка загальноклінічних симптомів під впливом комплексної терапії з використанням тіотриазоліну та пентоксифіліну у хворих на хронічний гепатит

У даному розділі наводяться результати, отримані при застосуванні комплексної терапії з використанням тіотриазоліну та пентоксифіліну у хворих на хронічний гепатит.

Із цією метою обстежено 119 хворих з встановленим діагнозом хронічного гепатиту. Серед них хворих на ХВГ(п) було 41, на ХВГ(м) – 35, на ХРГ – 43 пацієнти, а також, відповідно, 20,16 та 18 хворих, які отримували засоби традиційної терапії і були контролем ефективності лікування.

В табл.6.1. подані результати дослідження динаміки клінічного перебігу ХГ при поєднаному застосуванні тіотриазоліну та пентоксифіліну. При цьому з'ясовано, що вже з 3-5 доби відзначали зменшення болю та відчуття важкості в правому підребер'ї практично всі хворі. До закінчення курсу терапії у 92% хворих на ХВГ(п), 98% – на ХВГ(м) та 99,1% – біль у правому підребер'ї не турбував. Диспепсичні скарги, такі як відрижка, нудота не турбували більш як у 90% хворих. У всіх хворих спостерігалось зникнення гіркоти в роті і здуття живота вже на 14-18 добу лікування. Зменшення розмірів печінки відбувалось у 89% хворих на ХВГ(п) та, практично, у всіх хворих на ХВГ(м) та ХРГ. При ХВГ(п) значно зменшилась жовтяничність шкірних покривів та склер, а при ХВГ(м) та ХРГ шкірні покриви у всіх хворих мали звичайне забарвлення. Легка субіктеричність склер утримувалась лише у 12% та 5% хворих на ХВГ(п) та ХВГ(м).

**Редукція основних клінічних симптомів у процесі лікування тіогріазоліном та пентоксифіліном хворих на хронічний гепатит**

Ознаки захворювання	ХВГ(п)		ХВГ(м)		ХРГ	
	контрольна група	основна група	контрольна група	основна група	контрольна група	основна група
Біль в правому підребер'ї	42,3 (33)	92 (71)	59,8 (40)	98 (66)	61,4 (52)	99,1 (83)
Відрижка	34 (12)	79 (28)	46 (13)	88 (26)	54 (25)	92 (42)
Нудота	40 (18)	96 (43)	49 (12)	97 (24)	54 (30)	98 (54)
Гіркий присмак у роті	36 (13)	97 (34)	40 (11)	98 (26)	31 (16)	100 (53)
Здуття живота	37 (15)	84 (34)	42 (10)	86 (21)	61 (13)	90 (19)
Астено-вегетативні розлади	39 (32)	92 (75)	51 (27)	94 (49)	44 (16)	97,8 (36)
Схуднення	23 (15)	72 (48)	-	-	48 (17)	84 (29)
Збільшення печінки	19 (16)	89 (73)	31 (20)	95 (62)	20,8 (14)	96 (66)
Жовтушність шкіри	31 (24)	98 (74)	60 (10)	100 (17)	66 (4)	100 (6)
Жовтушність склер	31 (25)	88 (72)	40 (18)	95 (43)	52 (15)	100 (28)
Судинні зірочки	0 (0)	22 (15)	-	-	-	-
“Печінкові долоні”	0 (0)	18 (7)	-	-	-	-

П р и м і т к а. В дужках вказано розподіл у абсолютних числах.

У групі хворих, які отримували засоби традиційної терапії, динаміка вказаних показників була менш значимою.

Отже, перебіг ХГ у хворих основної групи був значно сприятливішим, ніж у контрольній групі, що дає підставу вважати запропонований терапевтичний комплекс значно ефективнішим, ніж лікування загальноприйнятими засобами.

## **6.2. Динаміка функціональних проб печінки у хворих на хронічний гепатит під впливом комплексної терапії із застосуванням тіотріазоліну та пентоксифіліну**

Використана комплексна терапія змінила вміст загального білірубіну та його фракцій, що відобразилося на покращенні пігментного обміну в печінці.

Так, при ХВГ(п) рівень загального білірубіну після лікування складав  $(22,51 \pm 4,51)$  мкмоль/л проти  $(74,98 \pm 7,62)$  мкмоль/л до лікування ( $p < 0,01$ ). Зменшення рівня загального білірубіну відбувалося зарахунок зниження як непрямого, так і прямого білірубіну. Зокрема, вміст вільного білірубіну знижувався до  $(12,44 \pm 2,42)$  мкмоль/л після лікування проти  $(35,74 \pm 7,14)$  мкмоль/л до лікування ( $p < 0,01$ ), а зв'язаний білірубін змінювався, відповідно, до  $(10,07 \pm 2,01)$  мкмоль/л після лікування проти  $(39,24 \pm 7,75)$  мкмоль/л до лікування ( $p < 0,05$ ).

У групі порівняння, яку формували пацієнти, що отримували фонову терапію, динаміка була значно нижчою. Вміст непрямого, а також і прямого білірубіну дещо зменшувався, однак зміни виявилися невірніми, відповідно, ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,5$ ). Закономірно, що і зниження рівня загального білірубіну з  $(76,19 \pm 10,56)$  мкмоль/л до  $(51,44 \pm 6,89)$  мкмоль/л було недостовірним ( $p > 0,05$ ).

У хворих на ХВГ(м), рівень загального білірубіну, знижуючись на 36,2%, після лікування складав  $(20,6 \pm 3,12)$  мкмоль/л проти  $(33,94 \pm 3,61)$  мкмоль/л до лікування ( $p < 0,01$ ). Аналогічно змінювався і показник прямого білірубіну, який після лікування складав  $(8,62 \pm 0,95)$  мкмоль/л проти  $(14,88 \pm 1,98)$  мкмоль/л при нормі  $(7,02 \pm 0,73)$  мкмоль/л. У контрольній групі дані

Динаміка вмісту білірубіну в сироватці крові у хворих на ХГ в процесі лікування тіотріазоліном і пентоксифіліном ( $M \pm m$ )

Показник, од. виміру	Хворі на ХГ			
	контрольна група		основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	Хворі на ХВГ(п)			
Загальний білірубін (мкмоль/л)	76,19±10,56	51,44±6,89	74,98±7,62	22,51±4,51**
Прямий білірубін (мкмоль/л)	40,13±3,15	36,49±1,25	39,24±7,75	10,07±2,01*
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	36,06±7,15	14,95±2,85	35,74±7,14	12,44±2,42**
	Хворі на ХВГ(м)			
Загальний білірубін (мкмоль/л)	34,11±4,97	23,47±2,96	33,94±3,61	20,60±3,12**
Прямий білірубін (мкмоль/л)	15,46±2,84	10,28±1,12	14,88±1,98	8,62±0,95**
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	18,64±1,45	13,19±2,12*	19,04±1,95	11,98±1,85**
	Хворі на ХРГ			
Загальний білірубін (мкмоль/л)	28,22±2,12	21,16±2,25	26,41±2,95	18,24±1,72**
Прямий білірубін (мкмоль/л)	13,19±1,95	8,42±1,42	12,79±1,94	7,02±0,85**
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	15,03±0,95	12,74±0,56*	13,62±0,74	11,22±0,45*

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

показники змінювались несуттєво, тому і динаміка була невірогідною ( $p > 0,05$ ).

Рівень непрямого білірубину у групі спостереження, знижуючись з  $(19,04 \pm 1,95)$  мкмоль/л до  $(11,98 \pm 1,85)$  мкмоль/л, практично нормалізувався –  $(11,12 \pm 0,98)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). При застосуванні препаратів фонові терапії хоч і спостерігали його пониження з  $(18,64 \pm 1,85)$  мкмоль/л до  $(13,19 \pm 2,12)$  мкмоль/л, однак вірогідність змін була нижчою ( $p < 0,05$ ).

При ХРГ рівень загального білірубину максимально наблизився до нормальних величин і після лікування складав  $(18,24 \pm 1,72)$  мкмоль/л при нормі  $(18,14 \pm 0,95)$  мкмоль/л, що зумовлено відновленням вмісту прямого білірубину до  $(7,02 \pm 0,85)$  мкмоль/л після лікування проти  $(12,79 \pm 1,94)$  мкмоль/л до лікування ( $p < 0,01$ ) і нормалізацією рівня непрямого білірубину ( $p < 0,01$ ). У хворих із фоновію терапією такої динаміки не спостерігалось, вірогідно змінювався лише непрямий білірубін ( $p < 0,05$ ).

Отже, під впливом лікування хворих із використанням тіотріазоліну та пентоксифіліну практично стабілізувалась пігментотворювальна функція печінки, що досягалось зниженням вмісту загального, прямого і непрямого білірубину при всіх формах ХГ. У пацієнтів з ХРГ та ХВГ(м) ці показники досягали рівня групи здорових осіб.

Ферментативна активність амінотрансфераз у сироватці крові хворих на ХВГ(п) до і після проведеного лікування висвітлена в табл.6.3.

Зокрема, активність АсАТ знижувалась з  $(1,38 \pm 0,27)$  ммоль/(л·год) до  $(0,36 \pm 0,07)$  ммоль/(л·год), залишаючись лише на 5,8% вище норми ( $p < 0,001$ ). Активність АлАТ теж суттєво знижувалась з високим ступенем вірогідності ( $p < 0,001$ ). При цьому слід зазначити, що зміна активності АсАТ при лікуванні препаратами фоновію терапії була невірогідною ( $p > 0,05$ ), а рівень АлАТ понижувався лише на 34,2% ( $p < 0,05$ ), що, однак, не дозволило нормалізувати даний показник.

Таблиця 6.3

**Динаміка активності аміотрансфераз (ммоль/(л·год))  
сироватки крові хворих на ХГ, які лікувались тіотріазоліном і  
пентоксифіліном ( $M \pm m$ )**

Показник, од. виміру	Хворі на ХГ			
	контрольна група		основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	Хворі на ХВГ(п)			
АсАТ	1,34±0,25	0,79±0,13	1,38±0,27	0,36±0,07**
АлАТ	2,49±0,48	0,98±0,19	2,52±0,51	0,59±0,13***
	Хворі на ХВГ(м)			
АсАТ	0,82±0,08	0,59±0,06*	0,84±0,12	0,34±0,07***
АлАТ	1,45±0,28	0,72±0,13*	1,47±0,09	0,58±0,08***
	Хворі на ХРГ			
АсАТ	0,75±0,06	0,61±0,04	0,78±0,11	0,33±0,05***
АлАТ	0,84±0,04	0,74±0,02*	0,85±0,07	0,54±0,04***

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування :

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

У хворих на ХВГ(м) також відзначено позитивний вплив даної методики лікування. Зокрема, активність АсАТ і АлАТ з високою достовірністю повернулась до норми ( $p < 0,001$ ). У контрольній групі зміни були несуттєвими.

Застосування комплексної терапії у хворих на ХРГ теж дозволило нормалізувати ферментативну активність аміотрансфераз. Так, рівень АсАТ після лікування складав ( $0,33 \pm 0,05$ ) ммоль/(л·год) проти ( $0,78 \pm 0,11$ ) ммоль/(л·год) до лікування (норма  $0,34 \pm 0,04$  ммоль/(л·год)). Активність АсАТ, відповідно, змінювалась з ( $0,85 \pm 0,07$ ) ммоль/(л·год) до ( $0,54 \pm 0,04$ ) ммоль/(л·год) при нормі ( $0,58 \pm 0,06$ ) ммоль/(л·год), ( $p < 0,001$ ).

Підсумовуючи вищевикладене зазначемо, що комплексна терапія з включенням тіотріазоліну та пентоксифіліну значно знижує ферментативну активність аміотрансфераз у сироватці крові при всіх формах ХГ, нормалізуючи її у хворих на ХВГ(м) і ХРГ.

### **6.3. Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит під впливом комплексної терапії з використанням тіотріазоліну і пентоксифіліну**

Важливим для оцінки терапевтичної ефективності дії тіотріазоліну і пентоксифіліну є дослідження в динаміці процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту при різних формах ХГ.

Таблиця 6.4 ілюструє зміни показників ХЛ, індукованої двовалентним залізом у хворих на ХВГ(п) під впливом проведеного лікування.

Так, спонтанна хемілюмінесценція ( $S_0$ ) у пацієнтів групи спостереження зменшувалась з  $(234,66 \pm 26,89)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$  до  $(11,42 \pm 14,23)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$  ( $p < 0,001$ ). У хворих контрольної групи ефективність була менш виражена – з  $(230,21 \pm 35,26)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$  до лікування і  $(144,16 \pm 21,23)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$  після лікування ( $p < 0,05$ ).

Аналогічна тенденція спостерігалась і при дослідженні амплітуди швидкого та повільного спалахів. У хворих, які лікувались тіотріазоліном, рівень гідроперекисів знижувався на 63% ( $p < 0,001$ ) та 83,7% ( $p < 0,001$ ) відповідно. При застосуванні засобів традиційної терапії такої динаміки не спостерігалось і показники  $h_{Fe}$  та  $H_{Fe}$  змінювались з меншою вірогідністю ( $p < 0,05$ ).

Тангенс кута альфа, який характеризує загальну окислюваність ліпідів в організмі, теж має позитивну тенденцію. У хворих, яким призначали визначені препарати, він змінювався з  $(1,36 \pm 0,26)$  радіан до  $(0,24 \pm 0,05)$  радіан з високим ступенем вірогідності ( $p < 0,001$ ). У контрольній групі зменшення даного показника було невірогідним ( $p > 0,05$ ).

Інформативними виявилися і зміни латентного періоду та світлосуми ініційованого світіння. Латентний період після лікування складав  $(21,31 \pm 2,45)$ , ум.од. проти  $(12,8 \pm 1,48)$  ум.од. ( $p < 0,01$ ), а світлосума ініційованого світіння після лікування зростала до  $(42,50 \pm 8,25)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  проти  $(204,92 \pm 40,15)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  ( $p < 0,001$ ).

При вживанні засобів фонові терапії динаміка змін вказаних показників була такою ж, як і в групі спостереження, однак інтенсивність цієї динаміки була нижчою, а у випадку зміни латентного періоду – невірогідною.

Рівень малонового діальдегіду в основній групі зменшувався з  $(114,90 \pm 5,12)$  мкмоль/мл до  $(74,19 \pm 4,23)$  мкмоль/мл, що складає 35,4% ( $p < 0,001$ ), а в контрольній групі, відповідно, з  $(116,39 \pm 8,11)$  мкмоль/мл до  $(90,54 \pm 6,25)$  мкмоль/мл, що складає лише 22,2% ( $p < 0,05$ ).

Призначена терапія призвела до ряду позитивних змін і в системі ЦП-ТФ, що вказує на підвищення антиокислювальної здатності цієї системи. Таблиця 6.5 ілюструє зміни з боку ЦП і ТФ після проведеного лікування з використанням обидвох препаратів у хворих на ХВГ(п).

При цьому, активність ЦП в цілому по групі обстежених знижувалась з  $(47,12 \pm 4,25)$  ум.од. до  $(30,64 \pm 2,46)$  ум.од., що після лікування складало 34,9% і залишалась на 5,2% вище норми. При лікуванні хворих групою засобів традиційної терапії отримані дані не відповідають критеріям достовірності.

Аналогічних змін під впливом комплексного зазнає лікування насиченість ТФ залізом. У контрольній групі цей показник зріс лише на 8,4%, а в групі спостереження на 23,7% ( $p < 0,02$ ), що практично дозволило його нормалізувати.

Разом із переліченими змінами коефіцієнт ЦП/ТФ зменшується на 47,5% ( $p < 0,01$ ) в групі, де застосовувалось комплексне лікування, і лише на 19,2% ( $p < 0,05$ ) в групі, де застосовувалась традиційна терапія.

Основні SH-групи зростали з  $(1,10 \pm 0,06)$  мкмоль/мл до  $(1,51 \pm 0,04)$  мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ) і з  $(1,11 \pm 0,03)$  мкмоль/мл до  $(1,24 \pm 0,05)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ) в контрольній і групі спостереження, відповідно. Залишкові та білкові SH-групи збільшувались на 53,3% ( $p < 0,01$ ) і на 34,7% ( $p < 0,01$ ). При лікуванні препаратами фонові терапії на 12,5% ( $p < 0,05$ ) та 12,7% ( $p > 0,05$ ), відповідно.

Призначення хворим на ХВГ(м) комплексної терапії позитивно відобразилось на зміні хемілюмінесцентних параметрів, що відображає табл. 6.4.



**Динаміка показників перекисного окислення ліпідів у хворих на ХГ у процесі лікування тіотріязоліном та пентоксифіліном**

Показник, од виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
I	2	3	4	5
Хворі на ХВГ(п)				
Світлосума спонт.світ. ( $S_0$ ), імп•с•10 <sup>2</sup>	230,21±35,26	144,16±21,23*	234,66±26,89	111,42±14,23** *
Амплітуда швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ), мм	194,2±37,26	99,8±17,29*	197,13±31,25	72,91±7,26***
Латентний період ( $\tau$ ), ум.од.	11,9±1,1	14,32±1,08	12,8±1,48	21,31±2,45***
Тангенс кута альфа ( $tg\alpha$ ), радіан	1,34±0,19	0,89±0,12	1,36±0,26	0,24±0,05***
Амплітуда сповільненого спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм	124,39±16,89	74,2±5,25**	125,93±24,15	20,45±3,96***
Світлосума ініційованого світ. ( $S_{Fe}$ ), імп•с•10 <sup>4</sup>	200,93±38,56	112,42±19,58*	204,92±40,15	42,5±8,25***
МДА, мкмоль/мл	116,39±8,11	90,54±6,25*	114,9±5,12	74,19±4,23***
Хворі на ХВГ(м)				
Світлосума спонт.світ. ( $S_0$ ), імп•с•10 <sup>2</sup>	215,13±26,45	132,98±12,54**	218,32±30,12	99,12±12,56***
Амплітуда швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ), мм	182,91±29,56	94,32±8,25**	186,41±35,12	68,53±7,25***

Продовження табл.6.4

1	2	3	4	5
Латентний період ( $\tau$ ), ум.од.	12,63±1,24	15,49±1,24	14,21±1,65	23,98±2,41***
Тангенс кута альфа ( $tg\alpha$ ), радіан	1,21±0,19	0,75±0,12*	1,25±0,24	0,2±0,04***
Амплітуда словільного спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм	110,82±20,78	61,94±12,65**	113,21±15,26	19,10±22,15***
Світлосума ініційованого світ. ( $S_{Fe}$ ), імпульси $\cdot 10^4$	181,71±34,45	99,83±16,84**	183,12±19,25	39,64±38,12***
МДА, мкмоль/мл	107,13±5,13	86,48±3,56**	111,4±3,98	73,02±2,98***
Хворі на ХРГ				
Світлосума спонт. світ. ( $S_0$ ), імпульси $\cdot 10^2$	212,36±23,45	129,12±18,21**	211,47±29,15	94,44±9,56***
Амплітуда швидкого спалаху ( $h_{Fe}$ ), мм	171,43±29,25	84,2±10,25**	175,19±26,51	65,92±6,89***
Латентний період ( $\tau$ ), ум.од.	13,91±1,04	16,93±1,12*	14,44±1,65	24,59±2,65***
Тангенс кута альфа ( $tg\alpha$ ), радіан	1,18±0,18	0,71±0,05**	1,19±0,19	0,17±0,24***
Амплітуда словільного спалаху ( $H_{Fe}$ ), мм	106,44±19,26	50,12±8,25**	108,19±19,26	17,04±3,1***
Світлосума ініційованого світ. ( $S_{Fe}$ ), імпульси $\cdot 10^4$	171,32±26,23	92,14±13,85**	175,30±32,15	36,81±7,1***
МДА, мкмоль/мл	102,14±4,01	83,31±3,85**	110,9±3,85	72,21±2,95***

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування :

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Світлосума спонтанного світіння після лікування, знизившись на 54,5% ( $p < 0,001$ ), все ж таки залишилась на 6,4% вище норми ( $p_n < 0,05$ ).

Під впливом лікування показник амплітуди швидкого спалаху зменшувався з  $(186,41 \pm 35,12)$  мм до  $(66,53 \pm 7,25)$  мм ( $p < 0,001$ ), практично досягаючи значень здорових осіб, а показник амплітуди повільного спалаху зменшувався з  $(113,21 \pm 15,26)$  мм до  $(19,10 \pm 22,15)$  мм ( $p < 0,001$ ), однак повної нормалізації не спостерігалось ( $p_n < 0,05$ ). Латентний період сповільненого спалаху у даних хворих подовжувався з  $(14,21 \pm 1,65)$  ум.од. до  $(23,98 \pm 2,41)$  ум.од. ( $p < 0,001$ ), що відповідає середнім показникам контрольної групи.

Тангенс кута альфа наприкінці лікування складав  $(0,20 \pm 0,04)$  радіан проти  $(1,25 \pm 0,24)$  радіан до лікування ( $p < 0,001$ ), а у хворих контрольної групи –  $(0,75 \pm 0,12)$  радіан після лікування, проти  $(1,21 \pm 0,19)$  радіан до лікування ( $p < 0,05$ ).

Показники хемілюмінесценції ( $S_0$ ,  $h_{Fe}$ ,  $H_{Fe,t}$ ) при лікуванні комплексом тіотриазолін-пентоксифілін мають істотні позитивні зрушення, а при застосуванні засобів традиційної терапії їх вірогідність значно нижча.

Призначена терапія призвела також до значного зменшення рівня МДА, який у хворих основної групи після лікування складав  $(73,02 \pm 2,98)$  мкмоль/мл (до лікування він дорівнював  $(111,4 \pm 3,98)$  мкмоль/мл, а у хворих контрольної групи –  $(86,48 \pm 3,56)$  мкмоль/мл, до лікування –  $(107,13 \pm 5,13)$  мкмоль/мл при нормі  $(72,98 \pm 3,01)$  мкмоль/мл.

У процесі застосування комплексної терапії виявлені істотні зрушення в системі ЦП-ТФ, зокрема активність ЦП зменшувалась з  $(45,02 \pm 2,01)$  ум.од. до  $(29,24 \pm 1,05)$  ум.од. ( $p < 0,001$ ) при нормі  $(29,12 \pm 1,04)$  ум.од. ( $p_n < 0,01$ ). Насиченість ТФ залізом достовірно зростала з  $(0,123 \pm 0,007)$  ум.од. до  $(0,153 \pm 0,006)$  ум.од. ( $p < 0,01$ ), зрівнюючись з показником ТФ у групі практично здорових осіб ( $p_n < 0,01$ ). Нормалізація співвідношення ЦП/ТФ відбувалася однаково за рахунок зниження активності ЦП і за рахунок підвищення насиченості ТФ залізом. Під впливом запропонованого лікувального комплексу показник співвідношення ЦП/ТФ зменшувався на 47,7% ( $p < 0,001$ ) і досягнув нормальних

Таблиця 6.5

Динаміка активності антиокислювальної системи церулоплазмін-трансферин та вмісту сульфгідрильних груп плазми крові у хворих на ХГ під впливом терапії тіотриазоліном і пентоксифіліном (M±m)

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5
	Хворі на ХВГ(п)			
ЦП, ум.од.	46,15±2,25	40,38±1,5	47,12±4,25	30,64±2,46**
ТФ, ум.од.	0,119±0,003	0,129±0,004	0,122±0,006	0,151±0,009*
ЦП/ТФ	387,82±24,12	313,02±22,07*	386,23±52,11	202,91±21,45**
Основні SH-групи, мкмоль/мл	1,11±0,03	1,24±0,05*	1,10±0,06	1,51±0,04***
Залишкові SH-групи, мкмоль/мл	0,16±0,007	0,18±0,006	0,150±0,012	0,230±0,019**
Білкові SH-групи, мкмоль/мл	0,94±0,03	1,06±0,04*	0,92±0,03	1,24±0,09**
	Хворі на ХВГ(м)			
ЦП, ум.од.	44,19±2,45	36,78±2,04*	45,02±2,01	29,24±1,05***
ТФ, ум.од.	0,122±0,003	0,134±0,005	0,123±0,007	0,153±0,006**

Продовження табл.6.5				
1	2	3	4	5
ЦП/ТФ	362,21±21,45	274,48±19,11**	366,02±28,71	191,11±17,50***
Основні SH-групи, мкмоль/мл	1,14±0,04	1,28±0,04*	1,12±0,07	1,56±0,08***
Залишкові SH-групи, мкмоль/мл	0,16±0,008	0,19±0,010*	0,160±0,009	0,260±0,018***
Білкові SH-групи, мкмоль/мл	0,95±0,05	1,08±0,04	0,94±0,06	1,28±0,08**
Хворі на ХРГ				
ЦП, ум.од.	43,11±3,76	32,41±3,21	40,96±2,12	28,02±1,15***
ТФ, ум.од.	0,123±0,004	0,136±0,005	0,124±0,004	0,154±0,005***
ЦП/ТФ	350,49±27,45	238,31±21,07**	330,32±21,15	181,95±23,00***
Основні SH-групи, мкмоль/мл	1,16±0,04	1,32±0,06*	1,13±0,06	1,57±0,08***
Залишкові SH-групи, мкмоль/мл	0,16±0,009	0,19±0,003**	0,160±0,021	0,280±0,041**
Білкові SH-групи, мкмоль/мл	0,96±0,06	1,1±0,03	0,96±0,03	1,29±0,07***

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування:  
\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

величин, що вказує на стабілізацію антиоксидантних властивостей цих металоферментів.

Використані засоби сприяли нормалізації тіолового спектра крові. Рівень залишкових SH-груп зростав на 62,5%, основних – на 39,2% та білкових – на 36,1% з високим ступенем вірогідності у кожному випадку. В осіб, які отримували засоби загальноприйнятої терапії, таких змін не спостерігалось.

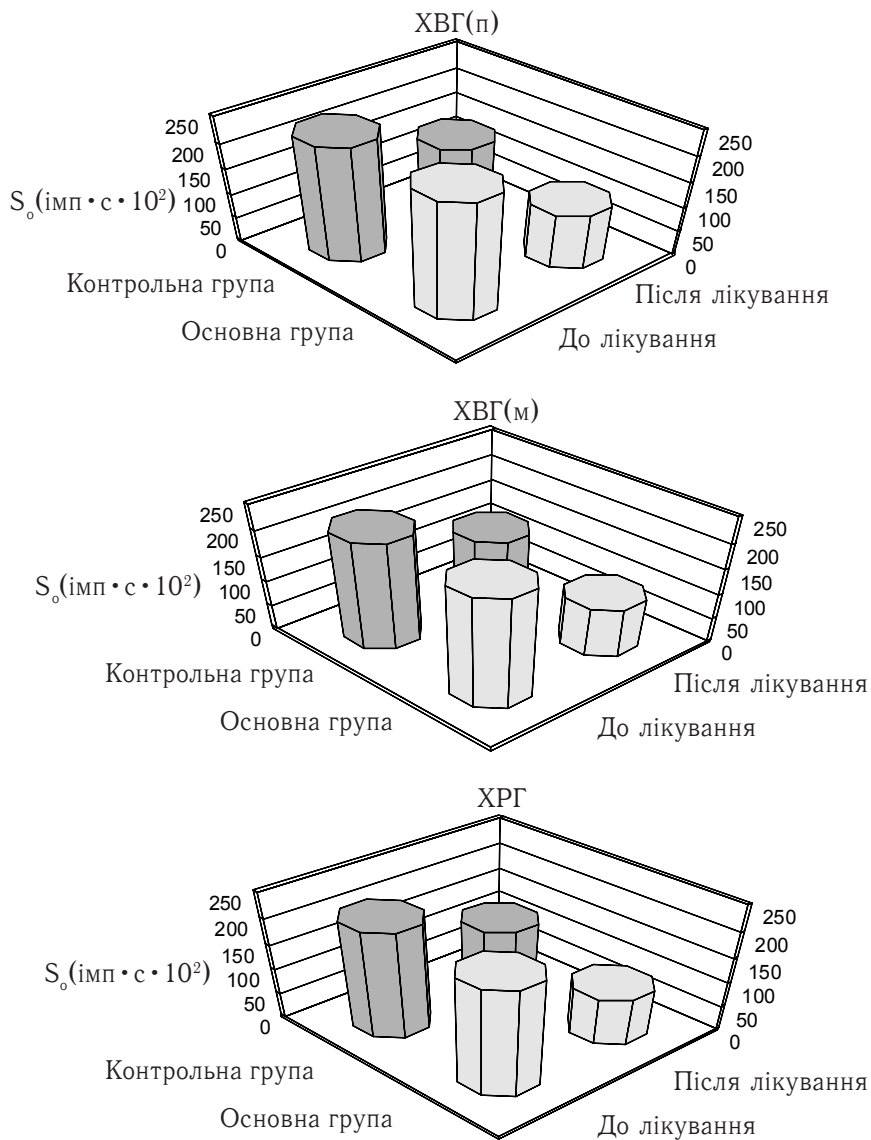
У хворих на ХРГ інтенсивність утворення вільних радикалів зменшувалась з  $(211,47 \pm 29,15)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$  до  $(94,44 \pm 9,56)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^2$ , що дозволило максимально наблизити  $S_0$  до нормальних величин (рис.6.1). Вміст гідроперекисів знижуючись на 62,4% після лікування, складав  $(65,92 \pm 6,89)$  мм при нормі  $(66,63 \pm 13,52)$  мм.

Під впливом запропонованого лікувального комплексу істотно збільшувались антиоксидантні захисні властивості крові, що зумовлене подовженням латентного періоду з  $(14,44 \pm 1,65)$  ум.од. до  $(24,59 \pm 2,65)$  ум.од. при нормі  $(24,60 \pm 4,52)$  ум.од. ( $p < 0,01, p_n < 0,05$ ) та зниженням світлосуми ініційованого світіння з  $(175,30 \pm 32,15)$  імп.  $\cdot$  сек.  $\cdot 10^4$  до  $(36,81 \pm 7,1)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  ( $p < 0,001$ ), норма –  $(35,80 \pm 6,85)$  імп.  $\cdot$  с  $\cdot 10^4$  ( $p_n < 0,05$ ).

До норми повернулась швидкість окислюваності ліпідів, яку характеризує тангенс кута альфа. Наприкінці лікування він складав  $(0,17 \pm 0,24)$  радіан проти  $(1,19 \pm 0,19)$  радіан до лікування ( $p < 0,001$ ). У контрольній групі даний показник залишався підвищеним у 3,9 раза, порівняно з нормою ( $p_n < 0,01$ ).

Нами було встановлено, що даний лікувальний комплекс викликає вірогідне зменшення вмісту кінцевого продукту пероксидації МДА з  $(110,9 \pm 3,85)$  мкмоль/мл до  $(72,21 \pm 2,95)$  мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ) в основній групі, і в контрольній – з  $(102,14 \pm 4,01)$  мкмоль/мл до  $(83,31 \pm 3,85)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ) при нормі  $(72,98 \pm 3,01)$  мкмоль/мл ( $p_n < 0,01$ ).

Дієвість комплексної терапії з використанням тіотріазоліну і пентоксифіліну визначалася наступними позитивними зрушеннями в системі ЦП-ТФ у хворих на ХРГ. Зокрема, активність ЦП знижувалась з  $(40,96 \pm 2,12)$  ум.од. до  $(28,02 \pm 1,15)$  ум.од. ( $p < 0,001$ ) при нормі  $(29,12 \pm 1,04)$  ум.од. Вірогідно ( $p < 0,001$ )



**Рис 6.1.** Динаміка світлосуми спонтанного світіння плазми крові ( $S_0$ ) у хворих на ХГ під впливом терапії тиклопідином і пентоксифіліном

збільшувалась і насиченість ТФ залізом, причому зростання його на 24,1% дозволяє добитися нормалізації даного показника.

Співвідношення ЦП/ТФ з високим ступенем вірогідності ( $p < 0,001$ ) зменшувалось на 44,9% у хворих групи спостереження. Після лікування традиційними засобами співвідношення знижувалось на 19,2% ( $p < 0,05$ ).

Застосований лікувальний комплекс призвів до нормалізації тіолового спектра крові. Так, основні SH-груп збільшувались з  $(1,13 \pm 0,06)$  мкмоль/мл до  $(1,57 \pm 0,08)$  мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ), залишкові – з  $(0,160 \pm 0,021)$  мкмоль/мл до  $(0,280 \pm 0,041)$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ) та білкові – з  $(0,96 \pm 0,03)$  мкмоль/мл до  $(1,29 \pm 0,07)$  мкмоль/мл ( $p < 0,001$ ), що складає, відповідно, 38,9%, 75% та 34,3%. При лікуванні фонову терапією зростання кількості SH-груп було менш вираженим і складало, відповідно, 13,7%, 15,7% та 14,5%.

Таким чином, використаний терапевтичний комплекс у складі тіотріазоліну та пентоксифіліну сприяв покращенню, а в багатьох випадках і нормалізації інтенсивності ПОЛ, а також окислювально-відновних процесів, що проявлялось у зниженні кількісного вмісту продуктів пероксидації.

Механізм антиоксидантної активності тіотріазоліну реалізується нормалізуючим впливом на ферментні фактори антиоксидантного захисту організму та зниженням вмісту гідроперекисів, що свідчить про інгібуючу дію препарату на систему ПОЛ. Пентоксифілін стабілізує захисні механізми ПОЛ шляхом підвищення напруження кисню в тканинах через нормалізацію тканинного метаболізму та купіювання вільнорадикальної патології.

#### **6.4. Динаміка показників кількості та агрегації тромбоцитів у хворих на хронічний гепатит у процесі застосування комплексної терапії тіотріазоліном і пентоксифіліном**

Комплексна терапія з використанням тіотріазоліну і пентоксифіліну істотно змінила стан гемоциркуляції в системному



кровотоці. Критерії ефективності поєднаної дії препаратів визначалися збільшенням чисельності тромбоцитів, а також зменшенням їх здатності до агрегації. Характер цих змін залежав від ступеня активності захворювання (табл. 6.6).

При ХВГ(п) індекс агрегації тромбоцитів індукованого адреналіном знизився з  $(49,29 \pm 3,01)$  % до  $(32,64 \pm 3,47)$  %, ( $p < 0,01$ ), що практично наблизило значення АТ до норми  $(31,75 \pm 5,78)$  %;  $p_n < 0,01$ ). У контрольній групі хворих цей показник знижувався з  $(53,50 \pm 3,50)$  % до  $(48,00 \pm 2,75)$  %, ( $p > 0,1$ ).

Кількість тромбоцитів під впливом запропонованої терапії вірогідно зростала на 36,1%, а в групі хворих, яким застосовувалася фонові терапія – лише на 9,9%. Причому, якщо в основній групі їх кількість складала  $124,8 \pm 7,9 \cdot 10^9$ /л, то наприкінці лікування –  $169,9 \pm 8,4 \cdot 10^9$ /л ( $p < 0,01$ ). У групі контролю зберігалася тенденція до збільшення кількості тромбоцитів, ( $p > 0,05$ ).

У хворих на ХВГ(м) дієвість застосування комплексної терапії визначалася покращенням реологічних властивостей крові. Так, інтенсивність адреналініндукованої АТ у хворих основної гру-

Таблиця 6.6

**Динаміка показників кількості та агрегації тромбоцитів у хворих на ХГ в процесі комплексного лікування тіотріазоліном і пентоксифіліном ( $M \pm m$ )**

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Хворі на ХВГ(п)				
Тромбоцити, $10^9$ /л	110,2±4,6	121,2±4,3	124,8±7,9	169,9±8,4**
Індекс агрегації, %	53,50±3,50	48,00±2,75	49,29±3,01	32,64±3,47**
Хворі на ХВГ(м)				
Тромбоцити, $10^9$ /л	121,4±4,6	132,9±4,1	122,4±9,1	174,2±9,9**
Індекс агрегації, %	51,58±3,04	44,50±2,54	48,24±2,45	31,98±2,89***
Хворі на ХРГ				
Тромбоцити, $10^9$ /л	130,8±4,9	143,1±3,9*	130,5±7,4	172,4±7,7**
Індекс агрегації, %	46,00±2,56	38,10±2,14*	47,50±2,78	30,86±3,01***

П р и м і т к а. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

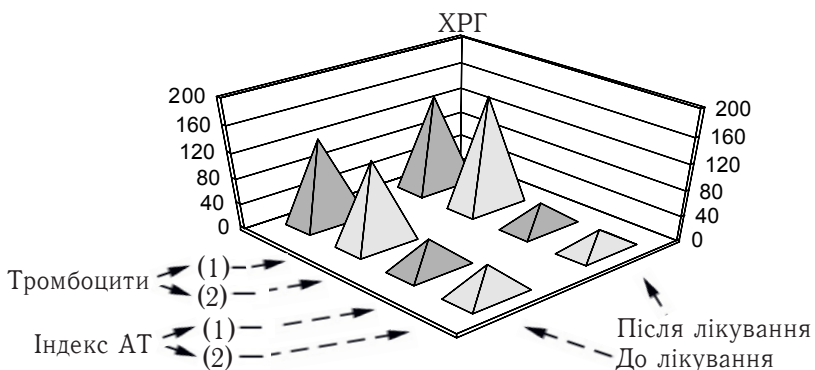
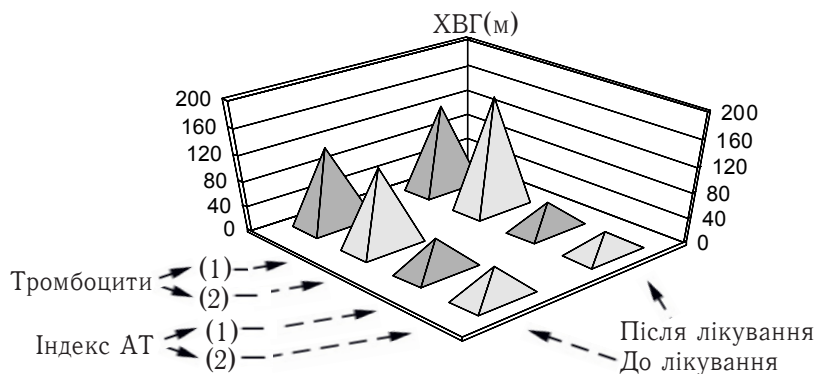
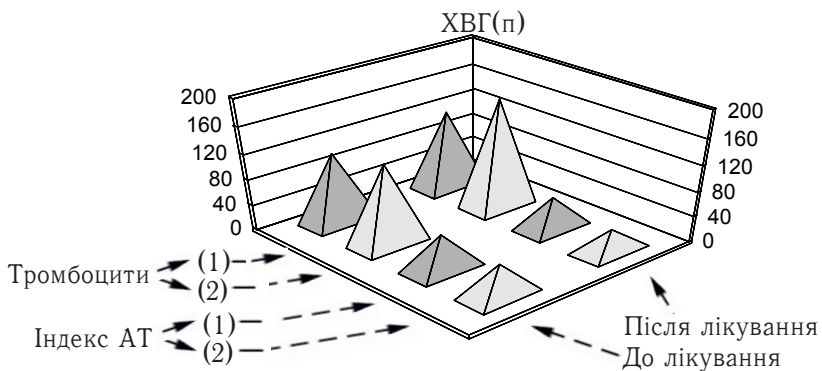
пи, на відміну від хворих контрольної групи, зменшувалась з  $(48,24 \pm 2,45) \%$  до  $(31,98 \pm 2,89) \%$  ( $p < 0,001$ ), що практично дозволило нормалізувати даний показник ( $p_n < 0,01$ ). У групі хворих з фоновою терапією індекс АТ зменшувався лише на 13,7% ( $p > 0,05$ ).

Кількість тромбоцитів у групі спостереження зростала з  $122,4 \pm 9,1 \cdot 10^9 / \text{л}$  до  $174,2 \pm 9,9 \cdot 10^9 / \text{л}$ , що складає 42,3% ( $p < 0,01$ ). Натомість, у групі контролю збільшувалась з  $121,4 \pm 4,6 \cdot 10^9 / \text{л}$  до  $132,9 \pm 4,1 \cdot 10^9 / \text{л}$ , ( $p > 0,05$ ).

Терапія з використанням пентоксифіліну і тіотріазоліну сприяла значному покращенню реологічних властивостей крові і у хворих на ХРГ. Так, кількість тромбоцитів в основній групі зростала на 32,1%, а в групі контролю – на 9,4%. Більше того, під впливом комплексного застосування визначених препаратів вдалося досягнути нормалізації кількості тромбоцитів ( $p < 0,01$ ), тоді як традиційна терапія, змінюючи їх значення з  $130,8 \pm 4,9 \cdot 10^9 / \text{л}$  до  $143,1 \pm 3,9 \cdot 10^9 / \text{л}$  сприяла лише незначній динаміці щодо збільшення їх кількості ( $p < 0,05$ ).

Аналогічно змінювався й індекс адреналініндукованої АТ. Комплексна терапія зумовила істотне зниження індексу АТ з  $(47,50 \pm 2,78) \%$  на початку лікування до  $(30,86 \pm 3,01) \%$  наприкінці терапії ( $p < 0,001$ ), що дозволило практично стабілізувати процеси агрегації тромбоцитів. Лікування хворих традиційними засобами не мало істотного впливу на стан агрегації тромбоцитів.

Зважаючи на отримані результати, необхідно зазначити, що найбільш суттєвий дезагрегантний ефект мала комплексна терапія з використанням тіотріазоліну і пентоксифіліну, що дало можливість стабілізувати процеси агрегації тромбоцитів переважно у хворих на ХВГ(м) і ХРГ і, в меншій мірі, у хворих на ХВГ(п). Така динаміка є доказом позитивного впливу комплексу тіотріазолін-пентоксифілін на зменшення гіперагрегаційного синдрому при хронічному гепатиті (рис.6.2).



**Рис. 6.2.** Динаміка показників кількості ( $10^9$ ) та агрегації тромбоцитів (%) у хворих на ХГ під впливом терапії тіотріазоліном та пентоксифіліном.

## **6.5. Динаміка стану печінкового кровотоку у хворих на хронічний гепатит під впливом комплексного лікування тіотріазоліном і пентоксифіліном у хворих на хронічний гепатит**

Поєднана терапія тіотріазоліном і пентоксифіліном покращувала динаміку окремих реогепаатографічних показників, а в окремих випадках навіть перевищувала дані в групі здорових осіб (табл.6.7). Зокрема, у хворих на ХВГ(п) ефективність терапії визначалася наступними характеристиками РГГ. Амплітуда систолічної хвилі (Ас) збільшувалась на 92,3% ( $p < 0,001$ ) і складала ( $0,177 \pm 0,001$ ) Ом при нормі ( $0,180 \pm 0,006$ ) Ом.

При позитивній тенденції до покращення венозного відтоку величина Ад зменшувалась на 35,7%, однак нормалізації показника не спостерігали ( $p < 0,05$ ,  $p_{\text{н}} < 0,05$ ). У хворих контрольної групи недостовірною динамікою утримувалася протягом усього часу лікування ( $p > 0,1$ ).

Співвідношення артеріального кровотоку до венозного змінювалось у бік покращення пульсового кровонаповнення печінки, а також зменшення ознак венозного застою з ( $1,64 \pm 0,21$ ) відн.од. до ( $2,14 \pm 0,11$ ) відн.од., ( $p < 0,05$ ).

Реографічний систолічний індекс (Ріс), зростаючи на 89,1% ( $p < 0,01$ ), зрівнявся з групою здорових осіб. Реографічний діастолічний індекс (Рід) на фоні проведеної терапії зберігав позитивну динаміку, збільшуючись з ( $0,56 \pm 0,10$ ) відн.од. до ( $0,82 \pm 0,01$ ) відн.од. ( $p < 0,01$ ). У хворих з традиційним лікуванням зміни були невірні і незначні ( $p > 0,1$ ).

Час максимального кровонаповнення а в основній групі хворих вірогідно покращувався ( $p < 0,05$ ), максимально наближаючись до нормальних величин. М(п) при комплексній терапії, зменшуючись на 41,3%, зберігав тенденцію до нормалізації ( $p < 0,05$ ).

При ХВГ(м) Ас збільшувалась з ( $0,120 \pm 0,008$ ) Ом до ( $0,179 \pm 0,001$ ) Ом, ( $p < 0,001$ ), перевищуючи показники в контрольній групі, де динаміка Ас зростала з ( $0,102 \pm 0,01$ ) Ом до ( $0,141 \pm 0,001$ ) Ом, ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.7

**Динаміка показників реогепаатограми у хворих на ХГ в процесі лікування тіотриазолоном і пентоксифіліном ( $M \pm m$ )**

Показник, од. виміру	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Хворі на ХВГ(п)				
Ас, Ом	0,095±0,009	0,125±0,009*	0,092±0,009	0,177±0,001***
Ад, Ом	0,054±0,004	0,065±0,004	0,056±0,009	0,076±0,001*
Ас/Ад, відн.од.	1,87±0,02	1,89±0,01	1,64±0,21	2,14±0,11*
Ріс, відн.од.	0,90±0,19	1,39±0,16	0,92±0,13	1,74±0,17**
Рід, відн.од.	0,54±0,02	0,65±0,06	0,56±0,10	0,82±0,01**
α, с	0,27±0,02	0,21±0,02*	0,252±0,045	0,141±0,024*
Мп,%	30,42±1,89	24,22±1,97*	28,12±1,14	16,85±1,29*
Хворі на ХВГ(м)				
Ас, Ом	0,102±0,01	0,141±0,001*	0,120±0,008	0,179±0,001***
Ад, Ом	0,059±0,004	0,069±0,003	0,063±0,001	0,079±0,002*
Ас/Ад, відн.од.	1,90±0,02	1,94±0,01	1,95±0,15	2,18±0,05**
Ріс, відн.од.	1,20±0,09	1,41±0,05*	1,21±0,11	1,76±0,15**
Рід, відн.од.	0,59±0,04	0,69±0,03	0,63±0,09	0,87±0,09*
α, с	0,21±0,01	0,19±0,01	0,241±0,029	0,138±0,024**
Мп,%	23,96±0,95	21,34±0,85	24,51±1,72	16,72±1,29**
Хворі на ХРГ				
Ас, Ом	0,142±0,005	0,153±0,005	0,130±0,011	0,184±0,009***
Ад, Ом	0,074±0,002	0,076±0,003	0,068±0,004	0,082±0,002**
Ас/Ад, відн.од.	1,80±0,11	1,95±0,03	1,73±0,14	2,20±0,09**
Ріс, відн.од.	1,42±0,06	1,53±0,05*	1,31±0,14	1,80±0,09**
Рід, відн.од.	0,73±0,02	0,76±0,01	0,75±0,03	0,89±0,01***
α, с	0,19±0,01	0,17±0,01	0,173±0,008	0,134±0,012**
Мп,%	20,5±1,01	18,41±1,02	21,35±1,35	15,8±1,45**

П р и м і т к а. Вірогідність різниці показників до і після лікування :

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

Амплітуда діастолічної хвилі (Ад) та реографічний діастолічний індекс (Рід) в результаті проведеної терапії мають позитивну динаміку, збільшуючись, відповідно, на 26,9% ( $p < 0,05$ ) і на 39% ( $p < 0,05$ ). У групі хворих із традиційним лікуванням таких змін не спостерігалось, і динаміка була незначною ( $p > 0,1$ ).

Покращення кровотоку в артеріальному, а також венозному відрізках судинного русла печінки істотно змінило відношення  $A_c/A_d$ , яке при ХВГ(м) збільшувалось з  $(1,95 \pm 0,15)$  відн.од до  $(2,18 \pm 0,05)$  відн.од., ( $p < 0,01$ ), і результати зрівнялися з показниками здорових осіб.

Суттєві зміни мають місце в разі збільшення  $P_{ic}$ , коли артеріальний кровотік у печінці зростає з  $(1,21 \pm 0,11)$  відн.од до  $(1,76 \pm 0,15)$  відн.од., ( $p < 0,01$ ), що складає 45,4%, цим самим перевищуючи значення  $P_{ic}$  у групі контролю, яка складала  $(1,72 \pm 0,10)$  відн.од., ( $p_n < 0,05$ ), (рис.6.3). Інформативними виявилися зміни судинного тонуусу й еластичності артерій. Відзначено вірогідні зміни різниці показників до і після лікування, де час а зменшується на 42,5%, дещо перевищуючи дані у групі здорових осіб ( $p_n < 0,05$ ).

Аналогічно змінюється і  $M(p)$ , який у хворих, що лікуються обома препаратами, зменшується на 31,7% ( $p < 0,01$ ). Дані у групі контролю не є вірогідними ( $p > 0,05$ ).

При аналізі стану реогепаатографії у хворих на ХРГ звертають на себе увагу певні її зміни, які зумовлені застосуванням комплексного лікування. Амплітуда систолічної хвилі ( $A_c$ ), зростаючи з  $(0,130 \pm 0,011)$  Ом до  $(0,184 \pm 0,009)$  Ом, ( $p < 0,001$ ) досягала рівень  $A_c$  у групі практично здорових осіб.

Очевидно, що терапія з використанням тіотриазоліну і пентоксифіліну також мала певний вплив і на покращення венозного відтоку крові з печінки. Так,  $A_c$ , зростаючи на 20,5% ( $p < 0,01$ ), зберігає в подальшому тенденцію до оптимізації. Фонова терапія була неефективна і закономірно, що його динаміка була невірогідною ( $p > 0,5$ ).

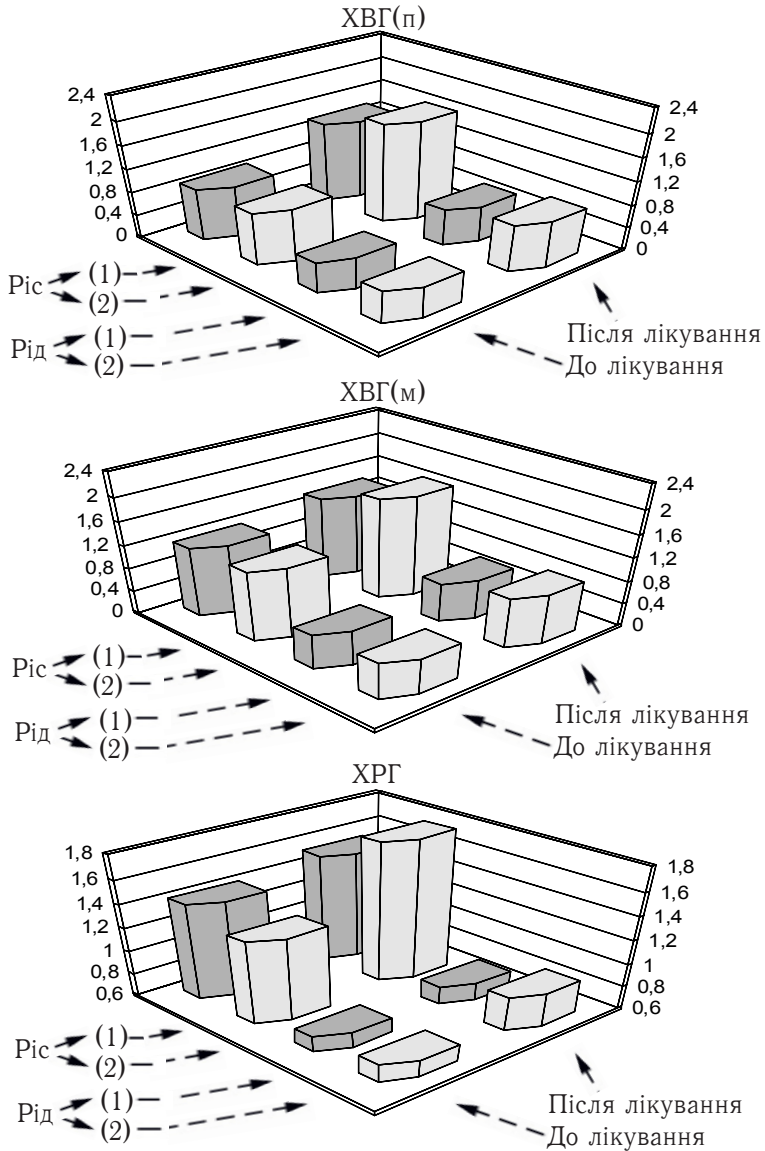


Рис. 6.3. Динаміка Ріс та Рід у хворих на ХГ під впливом терапії тіотріазоліном і пентоксифіліном  
**(1) – контрольна група, (2) – основна група.**

Звертає на себе увагу співвідношення артеріального і венозного кровотоку, яке, зростаючи з  $(1,73 \pm 0,14)$  відн.од. до  $(2,20 \pm 0,09)$  відн.од., ( $p < 0,01$ ) істотно збільшувалось і перевищувало дані цього показника у групі здорових осіб –  $(2,16 \pm 0,12)$  відн.од.

Ріс, зростаючи з  $(1,31 \pm 0,14)$  відн.од до  $(1,80 \pm 0,09)$  відн.од., ( $p < 0,01$ ) і в подальшому покращується, значно перевищуючи контрольні дані ( $p_n < 0,01$ ).

Реографічний діастолічний індекс (Рід) збільшувався з  $(0,75 \pm 0,030)$  відн.од. до  $(0,89 \pm 0,01)$  відн.од., ( $p < 0,001$ ), значно перевищуючи дані у групі контролю. У хворих, при лікуванні яких застосовувалися препарати традиційного лікування, зміна Рід не є вірогідною ( $p > 0,1$ ).

Час максимального кровонаповнення ( $\alpha$ ) в основній групі вірогідно покращився, зменшуючись на 22,5% ( $p_n < 0,02$ ). Вірогідно ( $p < 0,01$ ) змінюється і модуль пружності  $M(p)$ , який у хворих на ХРГ зменшувався на 25,9% ( $p < 0,01$ ). Дані у групі контролю зберігають лише тенденцію до зменшення тонузу артеріальних судин ( $p_n > 0,05$ ) і складають 10,1%.

Підсумовуючи вищевикладене, слід зазначити, що проведена терапія з включенням тіотріазоліну і пентоксифіліну нормалізує всі показники, які характеризують стан артеріального русла печінки при ХВГ(м) і ХРГ, а при ХВГ(п) ці параметри наближаються до контрольних величин. Істотно зменшується тонуз судин, покращується об'ємний кровообіг і швидкість відтоку крові з печінки.

## **6.6. Регуляція активності функціонального стану геному за допомогою тіотріазоліну і пентоксифіліну**

Найбільш виражені адаптивні зміни клітинних функцій забезпечує комплексне лікування препаратами, що впливають безпосередньо на ПОЛ хроматину і сприяють активному метаболізму на рівні синтезу поліпептидів у хворих на ХГ (табл.6.8).

Застосування тіотріазоліну та пентоксифіліну при ХВГ(п) покращує ФСГ до  $(95,06 \pm 19,26)$  ум.од. ( $p < 0,001$ ). Усі показники



**Динаміка показників каріограми у хворих на ХГ в процесі лікування тіотріазоліном та пентоксифіліном ( $\Delta x \pm \Delta Sx$ )**

Показник, од. виміру	Контрольна група	Основна група
Хворі на ХВГ(п)		
Нуклеоларний індекс, %	1,00±0,97	2,30±0,54**
Статевий хроматин, %	-0,30±0,79	-2,40±0,85*
Індекс хроматизації відн.од.	0,37±0,17	0,72±0,10***
Індекс патологічно змінених ядер, %	-2,30±0,52*	-7,41±1,24***
ФСГ, ум.од.	33,02±24,24	95,06±19,26***
Хворі на ХВГ(м)		
Нуклеоларний індекс, %	1,70±0,47**	3,30±0,67***
Статевий хроматин, %	-2,00±0,79**	-4,40±0,81***
Індекс хроматизації відн.од.	0,41±0,11**	1,31±0,15***
Індекс патологічно змінених ядер, %	-0,90±0,91	-6,60±1,00***
ФСГ, ум.од.	26,24±12,34	104,78±17,07***
Хворі на ХРГ		
Нуклеоларний індекс, %	0,38±0,69	3,50±0,98**
Статевий хроматин, %	-2,38±0,55***	-3,60±0,90**
Індекс хроматизації відн.од.	0,32±0,10**	1,24±0,15***
Індекс патологічно змінених ядер, %	-1,46±0,53*	-6,20±0,90***
ФСГ, ум.од.	28,25±9,51	145,82±38,87**

П р и м і т к а: 1. Вірогідність різниці показників до і після лікування:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

2. Знак (-) вказує на зменшення показника.

каріограми: дерепресія тканиноспецифічних генів, оптимальна регуляція транскрипції і трансляції, нормалізація структури каріолеми доводять позитивну роль запропонованого методу лікування. Тіотріазолін безпосередньо взаємодіє з компонентами ядерного хроматину. Інгібуючи швидкість реакцій ПОЛ, він включає перші етапи реплікації ДНК. Пентоксифілін, можливо, впливає на ФСГ через систему вторинних посередників (іони кальцію), а

також сприяє надходженню в клітини через каналці ендоплазматичної сітки складових поліпептидного ланцюга.

Гіпотеза Є.Л. Левицького і співавт. [46, 95] про регулюючий вплив антиоксидантів на коригування функціональної активності геному підтверджується нашими результатами.

У процесі лікування хворих тіотріазоліном і пентоксифіліном встановлено збільшення активності ФСГ у 3,99 раза у хворих на ХВГ(м) та у 5,16 раза у хворих на ХРГ. Це свідчить про ймовірність хімічної взаємодії антиоксиданту з компонентами хроматину, стимуляції активності ендогенних ДНК та РНК-полімераз. Однак, без субстрату матричних реакцій, який забезпечує пентоксифілін, посилений біосинтез специфічних генних продуктів був би неможливим. Найвагоміша роль у процесах реалізації біологічної інформації належить етапам трансляції та посттрансляційної модифікації первинного поліпептидного ланцюга (нуклеоллярний індекс при ХРГ зростає у 9,21 раза).

Таким чином, комплексне лікування обстежуваних хворих на ХВГ(п), ХВГ(м) і ХРГ, яке включає тіотріазолін і пентоксифілін, дає виражений позитивний ефект, який базується на безпосередній активації ядерного геному антиоксидантом та забезпечення гепатоцитів складовими компонентами хроматину.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Серед захворювань органів травлення 40% припадає на патологію печінки та гепатобіліарної системи, які займають десяте місце серед всіх причин смерті [55]. За даними ВООЗ, передбачається істотне зростання захворюваності на хронічний гепатит, що на фоні недостатньої фармакотерапії зумовлює одну з найактуальніших проблем сучасної гепатології [38].

Хронічний гепатит – це поліетіологічний дифузний деструктивно-запальний процес, для якого характерним є збереження архітектоники печінки без трансформації в цироз [83, 219, 229, 334].

На сьогоднішній день питання класифікації хронічного гепатиту залишається до кінця не вирішеним. Так, ще в 1992 р. Міжнародна група експертів з вивчення захворювань печінки запропонувала, щоб у діагнозі хронічного гепатиту була відображена етіологія або головний патогенетичний механізм розвитку захворювання [26, 334].

Провідними центрами світу розробляються нові діагностичні критерії хронічного гепатиту. На початку 90-х років на Міжнародному конгресі в Лос-Анджелесі (1994) прийнято нову класифікацію хронічного гепатиту, що вимагає адаптації вітчизняних підходів діагностики ХГ до світових стандартів. Основна ідея класифікації полягає у визнанні того факту, що хронічний гепатит – це клінічний і морфологічний синдроми різного ступеня вираженості, які в своєму розвитку проходять декілька стадій і відображають динаміку патологічного процесу [76, 219].

Більшість авторів у виникненні хронічного гепатиту провідним етіологічним чинником вважають вірусну інфекцію [38, 157, 268, 269, 270]. Порушення функції печінки виникає вслід екзоагресії у вигляді хімічного чи будь-якого іншого токсичного впливу [55]. Значної чинності в сучасних наукових розробках надають вивченню механізмів хронізації захворювань печінки.

Все більше уваги науковців привертається до антиоксидантної системи та процесів перекисного окислення ліпідів, розбалансування яких здатне впливати на метаболічні процеси, призводячи до розвитку патологічних станів [108, 337, 222]. У роботах, присвячених вивченню метаболічних процесів при розвитку хронічного гепатиту, акцентується увага на порушенні функції гепатоцитів у зв'язку із нагромадженням перекисних сполук. Активацію процесів ПОЛ дослідники розглядають як один із найпотужніших механізмів пошкодження мембранних структур клітини через окислення залишків ненасичених жирних кислот [143]. Інтенсифікація ПОЛ у біологічних мембранах постає не тільки наслідком, але й важливою патогенетичною ланкою багатьох патологічних реакцій. Існуючі в організмі захисні механізми представлені системою антиоксидантного захисту, складові якої реагують на зміни вільнорадикального окислення [57,108]. Однак сучасні уяви про патогенетичні механізми розвитку недуг печінки, зокрема ХГ, неповні, іноді суперечливі.

У даний час науково обґрунтовано, що одним із причинних факторів, які мають вплив на перебіг і формування хронічного гепатиту, є порушення в системі мікроциркуляції [18, 134]. Набухання і набряк гепатоцитів у результаті підвищеної проникності їх мембран створюють умови, які призводять до порушення кровообігу в печінці і розвитку циркуляторної гіпоксії, що сприяє посиленню процесів ПОЛ [60, 323].

У системі гемомікроциркуляції утворюються мікроскопічні тромбоцитарні і фібринові згустки, що зумовлено підвищенням адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів і, як наслідок, виникнення тромбозопенії, що призводить до цілого каскаду патологічних змін і розвитку синдрому внутрішньосудинного мікрозгортання крові. Діагностика останнього базується на клінічних даних, лабораторних та інструментальних показниках гемостазу, а також може бути підтверджена морфологічною картиною уражених органів.

Виходячи з вищезазначеного, вивчення питань антиоксидантного захисту, стану реологічних властивостей тромбоцитів та печінкового кровотоку дозволяють наблизитися до розуміння ос-

новних важливих ланок патогенезу, становлення різних форм ХГ і розробки диференційованих лікувально-профілактичних заходів.

Нами проведено комплексне вивчення інтенсивності порушень ПОЛ при різних клінічних варіантах ХГ, користуючись методом реєстрації спонтанної та індукованої двовалентним залізом хемілюмінесценції (ХЛ) сироватки крові, а також за вмістом у сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) [121, 183, 203, 337].

Компоненти системи АОЗ, які відіграють допоміжну роль в оцінці вільнорадикального окислення ліпідів та механізмах підтримання запального процесу в печінці, аналізували шляхом визначення активності системи церулоплазмін-трансферин та вмісту сульфгідрильних груп.

Адгезивно-агрегаційні властивості тромбоцитів аналізували за показниками адреналініндукованої агрегації тромбоцитів на аналізаторі "Laboroscal-Psl-1" (Угорщина). Стан печінкового кровотоку вивчали методом реогепаатографії (РГГ).

Ступінь пошкодження та фазу патологічного процесу в печінці оцінювали за даними морфологічного та морфо-функціонального дослідження. Матеріали для гістологічного дослідження одержували за допомогою лапароскопії з наступною біопсією тканини печінки. Внутрішньосудинну коагуляцію в мікроциркуляторному руслі печінки вивчали за допомогою методу Д.Д. Зербино і Л.Л. Лукасевич [70].

Загальноприйнята терапія не завжди дозволяє зменшити активність та зупинити прогресування патологічного процесу в печінці при хронічному гепатиті. У зв'язку з цим, надзвичайної гостроти набуває проблема використання як синтезованих протягом останніх років, так і здавна відомих препаратів з метою оптимізації методів лікування.

Основними моментами терапії ХГ вважають призначення препаратів, які впливали б на порушені ланки патогенезу захворювання: сприяли стабілізації клітинних мембран, стимуляції регенераторних процесів та корекції метаболічних розладів. Багато вчених вказують на необхідність призначення препаратів, які б покращували печінковий кровотік і виступали як фармакопротектори при гіпоксичних пошкодженнях. Саме тому, на нашу

думку, є доцільним використання тіотріазоліну та пентоксифіліну в комплексній терапії хронічного гепатиту [135].

Експериментальними дослідженнями встановлено, що при тетрахлорметановому гепатиті тіотріазолін виявляв виражену антиоксидантну, протизапальну й анаболічну активність, що сприяє процесам регенерації печінки та стримує утворення центробулярних некрозів [56, 110]. У літературі висвітлені окремі питання ефективності застосування тіотріазоліну при гострій хірургічній патології, в комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію серця та при нефропатіях [154, 182, 199]. Однак обґрунтованих клінічних спостережень за доцільністю застосування тіотріазоліну при ХГ не проводили.

Відомо, що ранніми патогенетичними механізмами, які призводять до розвитку хронічного процесу в печінці, є гемодинамічні розлади, порушення агрегаційної функції тромбоцитів та розвиток внутрішньопечінкової гіпоксії. У зв'язку з цим, виникає питання про необхідність розробки нових принципів терапії, спрямованих на покращення печінкової мікроциркуляції. В літературі є поодинокі повідомлення про застосування пентоксифіліну у хворих на ХГ. [23, 99, 164]. У той же час, відсутні дані про комплексне застосування тіотріазоліну та пентоксифіліну у хворих з різними варіантами перебігу ХГ.

Для вирішення поставлених завдань проведено спостереження за 245 хворими на ХГ, яких ми спостерігали у фазі інтеграції вірусу гепатиту В. Із них ХВГ(п) діагностовано у 82 (33,46%) хворих, у 73 (29,81%) виявлено ХВГ(м), а також обстежено 90 (36,73%) хворих на – ХРГ.

Хронічний гепатит частіше спостерігали у чоловіків – 66,12%, рідше у жінок – 33,87%. Середній вік хворих складав  $46,25 \pm 7,35$  роки.

Детальне клініко-лабораторне обстеження хворим проводили на початку і після курсу лікування.

Оцінюючи отримані клінічні дані, можна зробити висновок, що у переважної більшості хворих різниця клінічних проявів чітко корелює з формою перебігу ХГ. Для більшості хворих з ХВГ(п) характерний больовий синдром та прояви астено-вегетативного

синдрому. Ознаки шлункової та біліарної диспепсії переважають у хворих на ХРГ, що підтверджено наявністю скарг на зниження апетиту, відрижку, відчуття гіркоти в роті, важкості та переповнення в ділянці правого підребер'я. Збільшення печінки притаманне для всіх хворих на ХВГ(п). Жовтушність шкіри та склер була виявлена у 96,5% хворих на ХВГ(п), у 62,2% осіб з ХВГ(м) та 30,8% хворих на ХРГ.

Порушення пігментоутворювальної функції печінки констатовані у всіх хворих, виявлено підвищення вмісту білірубіну. Найвищу гіпербілірубінемію спостерігали при ХВГ(п), дещо меншу – при ХВГ(м) та ХРГ. Можна вважати, що при печінково-клітинній жовтяниці в крові підвищується концентрація як непрямого, так і прямого білірубіну. Спільним є механізм патологічного потрапляння жовчі в кровноносне русло, а рівень непрямого білірубіну зростає ще і в зв'язку з порушенням процесів глюкоронування.

Ступінь проявів цитолітичного синдрому теж залежав від активності процесу. Причому, підвищення в сироватці крові активності АлАТ у хворих на ХГ більш виражене, ніж АсАТ. Гіперамінотрансфераземія при ХГ зумовлена порушенням цілісності мембран гепатоцитів. Зокрема, при ХВГ(п) активність ферментів значно підвищена, порівняно з нормою, а також з іншими формами гепатитів, що вказує на залежність, яка існує між формою гепатиту та ступенем синдрому цитолізу.

У хворих на ХГ виявлено значну активізацію процесів ПОЛ. При цьому зростає інтенсивність спонтанного окислення ліпідів, збільшується вміст гідроперекисів, збільшується ступінь окислюваності ліпідів та їх здатність включатися у вільнорадикальне окислення, а також вміст кінцевих продуктів ПОЛ. Слід зазначити, що вираженість патологічних проявів змінювалася, залежно від важкості патологічного процесу, ступеня його активності та тривалості захворювання. Найбільш значна інтенсифікація процесів ПОЛ була наявна у хворих на ХВГ(п). Виявлене нами зростання активності ПОЛ у хворих на ХГ підтверджує участь супероксидних радикалів у виникненні запалення і прогресуванні ураження паренхіми печінки.

При визначенні показників системи АОЗ виявлено неоднозначні зміни, які залежать від клінічного варіанту хвороби. Так, у хворих на ХВГ(п) відзначено найбільш суттєве зростання активності церулоплазміну (ЦП) та зниження насиченості трансферину (ТФ) залізом. У хворих на ХВГ(м) та ХРГ ці зміни є дещо менш вираженими. Чітким було закономірне зниження насиченості ТФ залізом при наростанні важкості стану хворих. Проріст антиоксидантних властивостей свідчить зростання сумарної антиокислювальної активності ЦП і ТФ.

Вищезазначене дозволяє стверджувати неоднозначні процеси порушення систем антиоксидантного захисту у хворих на ХГ, залежно від стадії перебігу захворювання. Активізація процесів ПОЛ відбувається при зростанні сумарної антиокислювальної активності та зниженні окремих показників АОЗ. Такі зміни підтверджують включення в процес регуляції ПОЛ додаткових механізмів антиоксидантного захисту.

Прогресування хронічного гепатиту супроводжується порушенням реологічних властивостей крові, а саме тромбоцитарної ланки гемостазу. Причому, наявність гіперагрегаційного синдрому зумовлена посиленням процесів агрегації тромбоцитів і, як наслідок, зменшення їх кількості. До того ж, ці зміни чітко залежать від варіанта перебігу недуги. Так, при ХВГ(п) схильність тромбоцитів до агрегації значно підвищена, порівняно як із нормою, так і з іншими формами гепатитів. Найглибші зрушення стосовно реологічних характеристик крові наявні при ХВГ(п), дещо менші – при ХВГ(м) і найменш виражені – при ХРГ.

Зміни агрегатних властивостей крові зумовлюють динамічні розлади кровотоку в печінці аж до розвитку судинних кризів [130]. Звільнення АДФ сприяє подальшому посиленню агрегації тромбоцитів, що має істотний вплив на систему мікроциркуляції печінки.

Аналіз стану кровотоку печінки показав суттєві зміни показників реогепатографії. Встановлено, що найбільш виражене зниження кровонаповнення печінки наявне при ХВГ(п). Аналіз відношення артеріального кровотоку до венозного у даній категорії хворих був найнижчим, що є ознакою значного венозного



застою в печінці. У хворих на ХВГ(м) і ХРГ ці зміни були дещо меншими.

Таким чином, розвиток ХГ супроводжується суттєвими змінами кровотоку в печінці, які, з одного боку, характеризуються зменшенням систолічного наповнення печінки, а з іншого – наростанням ознак венозного застою. Ступінь цих змін визначається варіантом перебігу захворювання. Значні гемодинамічні зміни констатовані при ХВГ(п).

Особливості патологічних змін при різних варіантах ХГ стверджені і результатами морфологічного дослідження біоптатів печінки. Так, при ХВГ(п) спостерігається виражена вакуольно-гідропічна дистрофія та ступінчасті некрози паренхіми, широкі сполучнотканинні поля та інфільтрація по ходу перипортальних трактів із глибоким проникненням в паренхіму печінки, тромбування синусоїдів фібрином різного ступеня зрілості, численні передтромби і пристінкові чисто фібринові тромби в міжчасточкових судинах. При ХВГ(м) відзначено незначні вогнищеві некрози і дрібновогнищеві проліферати зірчастих ендотеліоцитів, лімфогістіоцитарні інфільтрати виражені переважно по ходу перипортальних трактів. На стінках крупних судин наявні фібринові нашарування із зрілого фібрину, а також рідко зустрічаються передтромби і поодинокі тромби з молодого фібрину. ХРГ характеризувався вогнищевістю дистрофічних і некротичних змін, слабо вираженою сполучнотканинною реакцією та тромбуванням переважно крупних судин із незначними змінами з боку синусоїдних капілярів.

Отримані результати підтверджують припущення С.Д. Подимової і співавт. (1990) про виражену тенденцію до тромбоутворення в судинному руслі печінки у хворих з гепатопатіями [126].

Проведені морфометричні дослідження біоптатів печінки при різних формах хронічного гепатиту вказують на розвиток глибоких дистрофічних змін у гепатоцитах, зокрема, при ХВГ(п), ступінь яких значно відрізняється як від норми, так і від інших форм перебігу хронічного гепатиту. У хворих на ХВГ(м) існує тенденція до зниження середніх значень показника площі ядра печінкових клітин, а зміни площі гепатоцитів та їх ядер мають пропорційний

характер. При ХРГ вказані зміни менш виражені і незначно відрізняються від контролю і носять пристосувальний характер.

Усі хворі були розподілені, залежно від проведеної терапії, наступним чином:

1. Хворі першої групи (n=55) отримували традиційне лікування і служили контролем ефективності лікування в наступних групах.
2. Хворим другої групи (n=65) призначали препарат тіотріазолін.
3. Хворим третьої групи (n=60) у лікувальний комплекс включали пентоксифілін.
4. Четверту групу склали хворі, яких лікували шляхом поєднаного застосування тіотріазоліну і пентоксифіліну в зазначених дозах (n=65).

Тіотріазолін призначали всередину по 0,1г тричі на добу, впродовж 18-20 днів. Пентоксифілін рекомендували приймати по 0,2 г тричі на добу, всередину. Курс лікування складав 18-20 днів. Вивчення ефективності застосування тіотріазоліну та пентоксифіліну у хворих на ХГ показало своєрідні лікувальні впливи цих препаратів і дозволило розробити конкретні рекомендації щодо їх застосування.

При застосуванні загальноприйнятої терапії самопочуття хворих дещо покращилося, зменшилися прояви астено-вегетативного та диспепсичного синдромів, незначно зменшилися розміри печінки та іктеричність шкіри і склер.

Більшість показників пігментного обміну та активності цитолітичного синдрому утримували лише тенденцію до нормалізації.

Відбувалась стабілізація процесів ПОЛ при виснаженні систем АОЗ. Зокрема, спостерігали незначне підвищення латентного періоду ХЛ, однак швидкість окислюваності ліпідів та рівень МДА наприкінці лікування залишилися вищими за нормальні величини. Дезадаптованою залишилась і система ЦП-ТФ із значно нижчими від норми показниками тіолового спектра крові.

Проведення фонові терапії не дозволило стабілізувати процеси агрегації тромбоцитів. Не спостерігали і суттєвих змін з боку кровонаповнення печінки і венозного відтоку крові.

На прикладі існуючого в клітині перекисно-антиоксидантного механізму регуляції активності ядерного геному можна пояснити механізм дії лікарських препаратів на функціональний стан геному [322]. Зокрема, засоби традиційної терапії не мали істотного впливу на активність ФСГ, динаміка функціональних показників була невірогідною ( $p > 0,1$ ).

Аналізуючи дані, отримані при лікуванні хворих на ХГ тіотріазоліном, помітна позитивна динаміка клініко-лабораторних та інструментальних показників.

Так, результати спостереження за хворими цієї групи показали позитивні зміни клінічних симптомів. Зокрема, зникнення больового синдрому спостерігали у 73,9% хворих на ХВГ(п), 82,4% хворих на ХВГ(м) та 90% хворих на ХРГ. Зникнення ознак астено-вегетативного синдрому та зменшення розмірів печінки зустрічалось практично у всіх хворих на ХВГ(м) та ХРГ, а також дещо в меншій мірі – у хворих на ХВГ(п).

Терапія тіотріазоліном істотно вплинула на стан пігментотворювальної функції печінки, зумовлюючи зниження вмісту загального білірубіну та його фракцій. Причому динаміка цих змін чітко змінювалась пропорційно ступеню важкості хвороби. Зокрема, зниження рівня загального білірубіну та його фракцій істотніше відзначалось у хворих на ХВГ(м) і ХРГ. У хворих на ХВГ(п) теж спостерігалось значне відновлення порушеної функції, особливо відчутна різниця при порівнянні з відповідними групами хворих, яким призначали засоби традиційної терапії.

Застосування тіотріазоліну дає можливість швидше відновити позитивні зміни показників активності цитолітичного синдрому. При ХРГ рівень АЛАТ нормалізувався, а при ХВГ(м) та ХВГ(п) існує чітка тенденція до його покращання.

У літературі є повідомлення, що тіотріазолін, нормалізуючи активність каталази, стабілізує захисні механізми ПОЛ, активує ферментативну антиоксидантну систему гепатоцитів [56].

Наші дослідження виявили виражену антиоксидантну активність тіотріазоліну та його здатність впливати на окремі ланки АОЗ. Зниження активності антиоксидантної системи ЦП-ТФ відбувалось за рахунок динаміки обидвох показників, які цілеспрямовано

позитивно змінюються залежно від патогенетичного процесу. Істотно зріс вміст сульфгідрильних груп (SH-груп) у хворих на ХВГ(п), натомість у хворих на ХВГ(м) спостерігають нормалізацію вмісту білкових та залишкових SH-груп, а кількість основних SH-груп практично наблизилась до норми. Зниження активності ПОЛ при лікуванні тіотріазоліном відбувається із значно меншим виснаженням АОЗ, порівняно з хворими, яким призначали лише фонову терапію.

Таким чином, лікування хворих на ХГ з використанням тіотріазоліну сприяє зниженню інтенсивності процесів вільнорадикального окислення ліпідів та стримує виснаження антиоксидантних резервів організму. Позитивно змінюються параметри антиоксидантного потенціалу, зокрема, збільшується тривалість латентного періоду та знижується світлосума ініційованого світіння, які у хворих на ХРГ досягають рівня контрольних величин, а при ХВГ(м) і ХВГ(п) наближаються до них.

Аналіз впливу терапії тіотріазоліном на стан системи гемомікроциркуляції показав різний ступінь динаміки змін, залежно від варіанта перебігу захворювання. У хворих на ХВГ(п) інтенсивність адреналініндукованої агрегації тромбоцитів (АТ) зменшилась при вірогідному зростанні кількості тромбоцитів. Аналогічною була динаміка цих показників у хворих на ХВГ(м) та ХРГ. Використання тіотріазоліну дає можливість більше стабілізувати процеси агрегації тромбоцитів, хоча повної нормалізації показників не було досягнуто в жодній із груп хворих.

Вивчення динаміки показників РГГ дозволило констатувати позитивний вплив препарату на стан печінкової гемодинаміки при різних варіантах перебігу ХГ. Це стосується, в першу чергу, кровонаповнення печінки і тону артеріальних судин. Найбільш суттєвий ефект був наявний у хворих на ХРГ, при якому більшість показників РГГ після лікування стали наближеними до нормальних величин. При всіх формах ХГ виявлено позитивний вплив тіотріазоліну і на стан венозного відтоку з печінки.

За умов патологічного ураження клітин, внаслідок стимуляції процесів ПОЛ, у хроматині адаптивно блокується клітинний поділ за рахунок гальмування реплікації ДНК та стимулюються

реакції її репарації, а також синтез антиоксидантних білків [146]. У наших дослідженнях показано, що застосування препаратів із антиоксидантним механізмом дії, зокрема тіотріазоліну, може бути необхідною передумовою реалізації їх антиоксидантного ефекту як внаслідок запобігання від переокислення хроматин-зв'язаних ліпідів, так і внаслідок зв'язування ушкоджуючого агента на поверхні хроматину.

Враховуючи те, що ліпіди ядерного хроматину беруть участь не лише в компактизації останнього, але і в регуляції його структурної активності, динаміка показників ФСГ в процесі лікування тіотріазоліном свідчить про молекулярно-генетичні механізми його дії. Встановлено, що механізм дії тіотріазоліну на змінені гепатоцити хворих на ХВГ(п), ХВГ(м) і ХРГ полягає в активації ядерного хроматину, репарації ДНК та покращенні регуляції транскрипції, трансляції і метаболізму клітини в цілому.

Використання в курсовому лікуванні хворих на ХГ пентоксифіліну теж сприяло сприятливій динаміці клініко-лабораторних показників. Встановлено, що, незалежно від форми захворювання, лікування пентоксифіліном супроводжується зменшенням больового та астено-вегетативного синдромів, зменшенням розмірів печінки практично у всіх хворих на ХВГ(м) і ХРГ та у 49% пацієнтів з ХВГ(п).

При використанні в терапії ХГ пентоксифіліну ми спостерігали зміни, які засвідчують опосередковану дію препарату на стан пігментоутворювальної функції печінки, що проявлялась зниженням вмісту загального та непрямого білірубіну при всіх формах ХГ. Рівень прямого білірубіну на фоні даного лікування вірогідно змінився лише при ХРГ, але і при ХВГ(м) та ХВГ(п) середні показники після лікування завжди були нижчими, ніж до лікування.

Проведене лікування деякою мірою вплинуло і на активність трансаміназ. Однак активність амінотрансфераз не повернулась до норми при жодній формі ХГ. Дана терапія сприяла вірогідному зниженню інтенсивності вільнорадикального окислення ліпідів, порівняно з контрольною групою, однак дані показники також залишалися дещо вищими проти групи хворим, яким призначали тіотріазолін.

Позитивні зрушення стану ПОЛ відбуваються за рахунок зниження первинних продуктів ПОЛ. Зміни кількості металопро-теїдів вказують на зростання антиоксидантних властивостей крові. Зниження активності системи ЦП-ТФ відбувається переважно за рахунок відновлення насиченості ТФ залізом. Застосована терапія покращує і антиоксидантні властивості тіолових сполук, збільшуючи вміст основних, залишкових та білкових SH-груп.

Застосування пентоксифіліну істотно змінило стан гіперагрегабельності тромбоцитів у бік її зменшення, що позначилося на покращанні реологічних властивостей крові. Дане лікування вплинуло на стан гемоциркуляції у хворих на ХРГ та, в меншій мірі, на ХВГ(м), в яких індекс адреналініндуковної АТ вірогідно зменшувався з максимальним наближенням до показника АТ у практично здорових осіб. Для хворих на ХВГ(п) теж характерні певні вірогідні зрушення стосовно зменшення індексу АТ та збільшення їх чисельності, однак динаміка цих змін дещо слабша, ніж при ХВГ(м) і ХРГ, але значно вища, ніж при традиційному лікуванні.

Відомо, що розвиток внутрішньопечінкової гіпоксії є наслідком порушення печінкового кровотоку [17]. Аналізуючи стан регіонарної гемодинаміки, ми спостерігали позитивні зміни РГГ показників у процесі лікування пентоксифіліном, які характеризують стан об'ємного кровотоку в печінці, зокрема, артеріальної та венозної ланок її судинного русла. При ХВГ(м) і ХРГ окремі показники наближаються до нормальних величин.

Інгібуючи агрегацію тромбоцитів, а також підвищуючи еластичність формених елементів крові шляхом зміни вмісту  $Ca^{+2}$  в мембранах та їх поляризації, пентоксифілін посилює кровотік і сприяє оптимальному забезпеченню клітини складовими компонентами хроматину. Це призводить до активної реплікації та репарації ДНК. Враховуючи істотне зростання нуклеолярного індексу, можна припустити, що пентоксифілін сприяє ендоцитозу вуглеводів, азотистих основ для синтезу нуклеотидів і реплікації ДНК, а також активації трансляції за рахунок формування полісом.

Значне підвищення ефективності лікування хворих на ХГ вдалося отримати, поєднавши тіотріазолін і пентоксифілін. Під

впливом такого комплексного лікування покращилось самопочуття хворих, значно зменшились біль та відчуття важкості в правому підбер'ї, що дає підставу вважати запропонований терапевтичний комплекс значно ефективнішим, ніж лікування загально-прийнятими засобами.

Після лікування практично стабілізувалась пігментоутворювальна функція печінки, що досягалось зниженням вмісту загального, прямого і непрямого білірубіну при всіх формах ХГ. У хворих на ХРГ та ХВГ(м) ці показники досягали рівня показників у здорових осіб. Слід зазначити, що комплексна терапія з включенням тіотриазоліну та пентоксифіліну, значно знизила ферментативну активність амінотрансфераз у сироватці крові при всіх формах ХГ, нормалізувавши її у хворих на ХВГ(м) і ХРГ.

Використаний терапевтичний комплекс сприяв покращанню, а в багатьох випадках і нормалізації інтенсивності ПОЛ, а також окислювально-відновних процесів, що проявилось зниженням кількісного вмісту продуктів пероксидації. Механізм антиоксидантної активності тіотриазоліну реалізується нормалізуючим впливом на ферментні фактори антиоксидантного захисту організму та зниженням вмісту гідроперекисів, що свідчить про інгібуючу дію препарату на систему ПОЛ. Одночасно, пентоксифілін стабілізує захисні механізми ПОЛ шляхом підвищення напруження кисню в тканинах через нормалізацію тканинного метаболізму та стримання вільнорадикальної реакції.

Застосування комплексної терапії сприяло стабілізації процесів агрегації тромбоцитів, і як результат, суттєвому зменшенню проявів гіперагрегаційного синдрому.

Поєднана терапія нормалізувала гемодинамічні зрушення в артеріальному руслі печінки при ХВГ(м) і ХРГ, а при ХВГ(п) ці параметри наближаються до контрольних величин. Істотно зменшується тонус судин, покращується об'ємний кровообіг та швидкість відтоку крові з печінки.

Запропоноване лікування забезпечує найбільш виражені адаптивні зміни клітинних функцій, що безпосередньо впливають на ПОЛ хроматину і сприяють активному метаболізму на рівні синтезу поліпептидів.

Є.Л. Левицький і співавт. [46, 95] висловили гіпотезу про регульовальний вплив антиоксидантів на коригування функціональної активності геному. Наші спостереження дозволили констатувати істотне збільшення активності ФСГ у 3,99 раза у хворих на ХВГ(м) та у 5,16 раза у хворих на ХРГ. Існує ймовірність хімічної взаємодії антиоксиданта з компонентами хроматину, стимуляції активності ендогенних ДНК та РНК-полімераз. Однак без субстрату матричних реакцій, який забезпечує пентоксифілін, посилений біосинтез специфічних генних продуктів був би неможливий. Найвагоміша роль у процесах реалізації біологічної інформації належить етапам трансляції та посттрансляційної модифікації первинного поліпептидного ланцюга. Отже, позитивний ефект комплексної терапії базується на безпосередній активації ядерного геному антиоксидантом та забезпечення гепатоцитів складовими компонентами хроматину [223].

Таким чином, запропонований нами терапевтичний комплекс із включенням тіотріазоліну і пентоксифіліну дозволив поєднати позитивні ефекти дії обидвох препаратів. Застосування тіотріазоліну дозволило нормалізувати процеси ПОЛ і в повній мірі посилити антиоксидантний захист. Пентоксифілін викликає покращання реологічних властивостей крові, усуваючи при цьому ознаки циркуляторної гіпоксії. Поєднане застосування тіотріазоліну та пентоксифіліну дає можливість відновити печінковий кровотік, нормалізувати агрегаційні властивості тромбоцитів, стримати надмірну активацію пероксидації ліпідів, що сприяє зменшенню ушкодження паренхіми печінки і, ймовірно, запобігає прогресуванню гіперагрегаційного синдрому в її судинному руслі. Важливою ланкою дії препаратів є можливість безпосередньої активації ядерного геному через покращання регуляції транскрипції, трансляції та метаболізму клітини в цілому, а також забезпечення гепатоцитів складовими компонентами хроматину.

Отримані нами дані дозволили розробити методику комплексного лікування хворих на ХГ з використанням тіотріазоліну та пентоксифіліну, яка володіє вираженим позитивним клінічним ефектом, стримує швидке прогресування захворювання та покращує реабілітацію хворих.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противокислительные вещества. – Л.: Наука, 1985. – 228с.
2. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию / АМН СССР. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
3. Анесенко А.В. // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. – М.: Наука, 1981. – С.13-16.
4. Антиоксидантна та генопротекторна властивості фізіологічно активних речовин, виділених із троянди дамаської / Ю.І. Губський, Є.Л. Левицький, Р.Г. Примак та ін. // Ліки. – 1995. – №6. – С.112-118.
5. Антиоксидантная система церулоплазмин-трансферин при гипербарической оксигенации / Л.И. Шинкаренко, А.В. Козлов, Н.И. Гольдштейн и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1987. – №9. – С.281-283.
6. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание –М.: Медицина, 1981. – 248с.
7. Апросина З.Г., Серов В.В. Хронические вирусные заболевания печени: пато- и морфогенез, клиническая характеристика: обзор // Терапевтический архив. – 1995. – Т.67, №5. – С.77-80.
8. Аруин Л.И. Морфологическая классификация хронического гепатита // Архив патологии. – 1995. – №3. – С.3-6.
9. Атрощенко Е.С. Влияние курсового лечения пентоксифиллином на состояние микроциркуляции и центральной гемодинамики у больных хронической ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 1985. – №1. – С.43-46.
10. Ахмедов Д.Р. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях // Клиническая медицина. – 1994. – №1. – С.24-26.
11. Бабаджанян Е.Н. Показания к назначению карсила и тиотриазолина при хронических заболеваниях печени // Тези доповідей II укр. тижня гастроентерологів. – Дніпропетровськ, 1997. – С.12.
12. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. – К.: Здоров'я, 1968. –137с.
13. Балаян М.С. Малоизученные вирусные гепатиты человека // Клиническая медицина. – 1995. – №1. – С.8-10.

14. Биохимическая модель регуляции активности хроматина / Н.Е. Кучеренко, Б.А. Цудзевич, Я.Б. Блюм и др. – К.: Наукова думка, 1983. – 248с.
15. Биохимическая характеристика фракций транскрипционно активного и репресированного хроматина печени крыс / Е.Л. Левицкий, Ю.И. Губский, В.Н. Чабанный и др. // Биополимеры и клетка. – 1993. – Т.9, №6. – С.13-21.
16. Блюгер А.Ф. Клинические проблемы хронического гепатита // Клиническая медицина. – 1980. – №9. – С.16-23.
17. Боброва И.А. Термография в оценке микроциркуляции у больных острым и хроническим вирусным гепатитом // Врачебное дело. – 1991. – №9. – С.73-75.
18. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. – Л.: Здоров'я, 1989. – 240с.
19. Бондаренко А.Л. Прогнозирование хронического вирусного гепатита // Российский медицинский журнал. – 1998. – №1. – С.15-17.
20. Бурлакова Е.В., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. – 1985. – Т.54, вып.9. – С.1540-1558.
21. Бурчинський Г.І. Клиника, диагностика и лечение хронических заболеваний печени // Врачебное дело. – 1993. – №7. – С.14-23.
22. Быстрицкая В.И. Применение трентала в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез: Респ. междувед. сб. – К.,1984. – Вып.16. – С.8-9.
23. Васильев В.С., Пронько Н.В. Применение трентала в комплексной терапии вирусного гепатита // Клиническая медицина. – 1990. – Т.68, №3. – С.68-70.
24. Вашкинель В.К., Петров М.Н. Ультраструктура и функции тромбоцитов человека. – Л.:Наука, 1982. – 86 с.
25. Вивчення молекулярних механізмів взаємодії біоструктур з фітокомпозиціями, що мають антиоксидантні властивості / Ю.І. Губський, Г.Г. Горюшко, О.М. Ганич та ін. // I Конгрес світ. федер. укр. фарм. товариств. – Львів. – 1994. – С.416-417.
26. Вирусы гепатитов В и С: эпидемиология, роль в патогенезе острых и хронических заболеваний печени / В.Т. Ивашкин, А.И. Хазанов, А.С. Ивлев и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1994. – Т.3, №2 – С.12-15.
27. Візір А.Д., Григор'єва З.С., Поливода С.В. Новий антиоксидант – тіотріазолін у комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію серця // Ліки. – 1994. – №5-6. – С.80-84.

28. Вікторов О.П., Щербак О.В. Есенціале – ефективний лікувальний фактор у терапії різноманітних уражень печінки: клініко-фармакологічні аспекти // Фармацевтичний журнал. – 1993. – №2. – С.83-91.
29. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 248с.
30. Влияние витамина Е на структурно-функциональную организацию хроматина печени в условиях повреждения тетрахлорметаном / Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий, Р.Г. Примаков и др. // Биополимеры и клетка. – 1993. – Т.9, №3. – С.27-34.
31. Внутрисосудистое микросвертывание крови при заболеваниях печени / А.С. Свинцицкий, Я.М. Ена, А.П. Андреев, С.М. Футорный // Врачебное дело. – 1996. – №7-9. – С.8-12.
32. Внутрисосудистое свертывание крови при остром и хроническом гепатите / Л.Ю. Шелест, Я.М.Ена, В.Д. Шкапко и др. // Клиническая медицина. – 1990, – №7. – С.15-17.
33. Внутрисосудистое свертывание крови при циррозах печени (обзор литературы) / Л.Ю. Шелест, Е.А. Сушко, В.Д. Шкапко и др. // Врачебное дело. – 1990, – №8. – С.44-47.
34. Воробьев Л.П., Маев И.В. Новое в лечении нарушений гемодинамики при циррозе печени (обзор) // Клиническая медицина. – 1991. – Т.69, №9. – С.11-14.
35. Воробьев Л.П., Маев И.В., Андреев Н.Г. Взаимосвязь печеночного кровотока, общей гемодинамики и температуры печени при циррозах печени // Советская медицина. – 1991. – №2. – С.70-72.
36. Воробьев Л.П., Самсонов А.А. Клинико-функциональная оценка эффективности трентала в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. – 1985. – №2. – С.52-55.
37. Гавриш А.С., Сергиенко О.В., Порадун Е.Н. Функциональная морфология тромбоцитов при различных формах ИБС // Украинский кардиологический журн. – 1994. – №1. – С.83-89.
38. Гайдук А.Б. Хронічна печінкова патологія: етіологія і проблеми лікування // Практична медицина. – 1997. – №3-4. – С.37-40.
39. Ганина К.П. Цитогенетическая диагностика в онкоморфологии. – К.:Наукова думка, 1980. – 176с.
40. Георгієвський Г.В., Гризодуб О.І., Мазур І.А. Аналіз і стандартизація препарату “Тіотріазолін” та його лікарських форм // Фармацевтичний журнал. – 1995. – №2. – С.86-88.
41. Герасун Б.А. Вірусний гепатит В. – Львів: ЛДМУ, 1993. – 178 с.
42. Гичев Ю. Экологические и профпатологические аспекты гепатологии // Врач. – 1995. – №7. – С.6-8.

43. Громашевская Л.Л. Биохимические исследования при болезнях печени. // Журнал практического врача. – 1996. – №1. – С.24-28.
44. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоров'я, 1989. – 168с.
45. Губський Ю.І. Молекулярні аспекти хімічної екології: вільнорадикальні механізми токсичної загибелі клітини // Проблеми екології та медицини. –1997. – Т.1, №1-2. – С.6-9.
46. Губский Ю.И. Регуляция перекисного окисления липидов в биологических мембранах // Биохимия животных и человека. – К.: Наукова думка, 1978. – Вып.2. – С.72-84.
47. Губский Ю.И., Левицкий Е.Л. Механизмы перекисного окисления липидов фракций хроматина печени крыс // Биополимеры и клетка. – 1993-Т.9. – №5. – С.34-43.
48. Губский Ю.И., Радзинский В.Е. Фармакологическая коррекция кислородозависящих патологических состояний. – М., 1984. – С.11-12.
49. Дебенко И.К. Захараш М.П., Ганич О.Н. Влияние хронического внутреннего облучения инкорпорированными радионуклидами на функциональное состояние печени // Терапевтический архив. – 1990. – №10. – С.38-40.
50. Джалалов А.Д., Максимов В.А. Диагностическая ценность определения церулоплазмينا и трансферрина при некоторых острых и хронических заболеваниях печени // Терапевтический архив. – 1982. – №2. – С.57-59.
51. Динамика морфологических изменений печени при первичном билиарном циррозе (по материалам повторных биопсий) / А.С. Логинов, Л.И.Аруин, С.Д. Шепелева, В.Д. Ткачев // Терапевтический архив. – 1994. – Т.66, №12. – С.6-11.
52. Дмитриев Ю.К., Сурнин Ю.Н., Полунина Т.Е. Побочные влияния некоторых лекарственных препаратов на печень // Военный медицинский журнал. – 1991. – №2. – С.65-66.
53. ДНК- и РНК-полимеразные активности фракций хроматина печени крыс при химическом повреждении мембран гепатоцитов / Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий, Н.Б. Гольдштейн и др. // Доклад АН УССР. Сер.Б. – 1988. – №3. – С.75-77.
54. Достижения отечественной гастроэнтерологии в диагностике и терапии заболеваний органов пищеварения у детей / И.В.Ледянская, Н.И. Толкачева, В.И. Ашкинази и др. – Н.Новгород. – 1994. – Т.1. – С. 36-40.
55. Дроговоз С.М. Новые гепатопротекторы: тиотриазолин и антраль // Харьковский медицинский журнал. – 1995. – №3-4. – С. 82-83.

56. Дроговоз С.М., Сальникова С.І. Механізм гепатозахисної дії тіотріазоліну // Вісник фармації. – 1995. – №1-2. – С.73-76.

57. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Украинский биохимический журнал. – 1992. – Т.64, №2. – С.3-16.

58. Дуданова О.П., Яхонтова О.И. Регуляторные Р-белки при хронических заболеваниях печени // Иммунология. – 1993. – №1. – С.50-52.

59. Дышловой В.Д. Методика исследования ядер эпителиальных клеток слизистой оболочки щеки человека // Цитология и генетика. – 1975. – Т.4, Вып.2. – С.152-157.

60. Дядик В.П. Перекисное окисление липидов, его связь с уровнем сывороточного негеминового железа и состояние кровообращения в печени при гепатите В // Врачебное дело. – 1986. – №8. – С.118-121.

61. Експериментальна терапія тетрахлорметанового гепатиту тіотріазоліном / В.Р. Стець, І.А. Мазур, Є.Г. Книш та ін. // Ліки. – 1995. – №1. – С.80-82.

62. Єна Я.М. Внутрішньосудинне зсідання крові // Лікарська справа. – 1992. – №9. – С.3-9.

63. Жермакова Т.В., Степанова Е.В. Влияние трентала на клиническое течение вирусного гепатита В и биохимические показатели крови. // 2-й Всерос. съезд инфекционистов: Тез. докл. – М., 1983. – С.179-180.

64. Жукова Т.К. Состояние микроциркуляции у больных циррозом печени // Клиническая медицина. – 1983. – №6. – С.53-55.

65. Забезпеченість водорозчинними вітамінами хворих з хронічними захворюваннями печінки / С.А. Бачковська, О.М. Вергун, Т.І. Маркова та ін. // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – К., 1998. – С.352-353.

66. Зайцева С.И., Мисяшин В.А., Зарудин В.В. Инкубационный период хронических заболеваний печени // Тез. XVIII Всесоюзн. съезда терапевтов. – М., 1981. – ч.2.

67. Запорожченко Б.С. Изменения иммунного статуса после операции по поводу острого панкреатита в условиях применения пентоксифиллина и низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения // Клінічна хірургія. – 1998. – №4. – С.4-5.

68. Звершхановский Р.А., Вайнштейн С.Г. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе гастроуденальных изъязвлений (обзор) // Врачебное дело. – 1987. – №9. – С.42-47.

69. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисудистое свертывание крови. – М.: Медицина, 1989, – 256с.

70. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Методика для определения “возраста” фибрина при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Архив патологии. – 1984. – №8. – С.72-75.
71. Зербино Д.Д. Васкуліти й ангіопатії. – К.: Здоров'я, 1977. – 100с.
72. Зиямутдинова З.К., Холмухамедова Н.М. Изменение процессов перекисного окисления липидов и содержание индивидуальных ганглиозидов, фосфолипидов в печени крыс с токсическим экспериментальным гепатитом // Вопросы медицинской химии. – 1991. – №5. – С.16-18.
73. Золотарева Т.А. Боднарчук Г.С., Николаева Г.И. Влияние фармакометаболизующей функции печени при хроническом воздействии на организм малых доз ионизирующего излучения // Врачебное дело. – 1993. – №5-6. – С.45-47.
74. Ивашкин В.Т. Некоторые направления развития гастроэнтерологии и гепатологии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1996. – №1. – С.8-14.
75. Ивашкин В.Т. Прогресс в изучении и терапии хронических вирусных гепатитов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1997. – Т.7, №5. – С.22-28.
76. Ивашкин В.Т. Терминология хронических гепатитов, реакции отторжения печеночного аллотрансплантата и узловых поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1995. – №4. – С.14-18.
77. Ивашкин В.Т. Эволюция проблемы вирусных гепатитов А и В // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1995. – Т.5, №2. – С.6-9.
78. Изменение содержания микроэлементов в крови при хроническом гепатите / Т.Г. Осташевская, В.Г. Передерий, Н.Г. Быкова и др. // Врачебное дело. – 1992. – №10. – С.45-48.
79. Иммунокорректирующая терапия больных хроническими активными заболеваниями печени вирусной природы / Х.Х. Мансуров, Н.С. Асфандияров, О.С. Николаева, Ф.Х. Мансурова // Терапевтический архив. – 1987. – №2. – С.114-117.
80. Использование трентала в комплексной терапии пиелонефрита / Ю.А. Пытель, И.И. Золотарев, В.С. Волков и др. // Клиническое значение препарата трентал. – М., 1997. – 48с.
81. К вопросу о фармакодинамике трентала / В.Т. Квасов, Г.А. Турашвили, В.П. Литвинова и др. // Оптимизация ведения больных и вопросы клинической фармакологии: Тез. научн. конф. – М., 1978. – С.164-165.

82. К токсикологии тиотриазолина / В.Р. Стец, И.А. Мазур, Е.Г. Кныш, А.В. Стец // Тезисы республиканской научно-практической конференции. – Харьков. – 1993. – 24с.

83. Кзая А.Д. Новая классификация хронического активного гепатита // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1995. – Т5, №2. – С.46-52.

84. Козлов Ю.П. Структурно-функциональные аспекты перекисного окисления липидов в биологических мембранах. // Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции. – М.: Наука, 1997. – С.80-92.

85. Колесник М.О., Лапчинська І.І. Антиагрегантна терапія у нефрології // Ліки. – 1995. – №2. – С.51-58.

86. Колесник М.О., Лапчинська І.І. Вплив вазоактивних препаратів на функціональний стан нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит з нирковою недостатністю // Лікарська справа. – 1996. – №7-9. – С.18-22.

87. Корекція вільнорадикальних процесів аналогом вітаміну Е при ураженні печінки / В.М. Коваленко, О.С. Волошина, І.В. Кузьменко та ін. // Ліки. – 1997. – №6. – С.65-69.

88. Коррекция эндотоксического поражения печени производным триазола / С.И. Сальникова, И.А. Мазур, В.В. Просвирина, Ю.С. Волянский // Фармакология и токсикология. – К., 1992. – Вып.27. – С.41-45.

89. Корчинский Н.Ч. Применение трентала в комплексном лечении тяжелых форм вирусного гепатита В // II-й съезд инфекционистов УССР: Тез. докл. – К., 1983. – С.153-154.

90. Кошкин А.Б. Сосудистое русло печени при циррозах: патогенез и морфогенез // Врачебное дело. – 1996. – №5-6. – С.6-8.

91. Крель П.Е. Противовирусная терапия хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1997. – Т.7, №1 – С.84-88.

92. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. – М., 1989. – 132 с.

93. Лазарева Д.И. Действие лекарственных средств при патологических состояниях. – М.: Медицина, 1990. – 284с.

94. Ланкин В.З. Ферментативное перекисное окисление липидов // Украинский биохимический журнал. – 1984. – Т.56, №3. – С.317-321.

95. Левицкий Е.Л. Губский Ю.И. Свободнорадикальные повреждения ядерного генетического аппарата клетки // Украинский биохимический журнал. – 1994 – Т.66. – №4. – С.18-30.

96. Левицкий Е.Л., Губский Ю.И. Регуляторное влияние ионов кальция и циклических нуклеотидов на синтез ДНК в клетках млекопитающих // Биохимия животных и человека. – К.: Наукова думка. – 1990. – №14. – С.33-44.

97. Летик И.В. Обоснование применения антиоксидантов при поражении печени алкогольного генеза // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – С.382-384.

98. Лечение хронических диффузных заболеваний печени препаратом трофопар / А.С. Логинов, А.П. Николаева, Э.А. Бендииков и др. // Советская медицина. – 1989. – №7. – С.79-81.

99. Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки тренталом / Л.П. Воробьев, Ю.Б. Пономарев, А.А. Самсонов и др. // Советская медицина. – 1986. – №2. – С.99-102.

100. Логинов А.С. Механизмы хронизации болезней печени // Клиническая медицина. – 1991. – №12. – С.7-10.

101. Логинов А.С. Передовые рубежи гепатологии // Терапевтический архив. – 1994. – Т.66, №2. – С.3-6.

102. Логинов А.С. Проблемы современной клинической гепатологии // Терапевтический архив. – 1992. – Т.64, №2. – С.4-6.

103. Логинов А.С. Узловые вопросы клинической гепатологии // Терапевтический архив. – 1990. – №2. – С.3-7.

104. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М.: Медицина, 1985. – 240с.

105. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М.: Медицина, 1987. – 267с.

106. Логинов А.С., Матюшин Б.Н. Клиническое значение ферментной системы утилизации активных форм кислорода при хронических заболеваниях печени // Терапевтический архив. – 1994. – №4. – С.65-68.

107. Логинов А.С., Матюшин Б.Н. Роль реакций перекисного окисления липидов при болезнях печени: Сб. науч. тр. // Цирроз печени. – М.: Медицина, 1990. – С.5-9.

108. Логинов А.С., Матюшин Б.Н. Свободные радикалы в хронической патологии печени // Терапевтический архив. – 1991. – №5. – С.75-79.

109. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Сухарева Г.В. Антиоксидантная активность гепатотропных препаратов при лечении хронических болезней печени // Терапевтический архив. – 1988. – Т. LX, №8. – С.74-76.

110. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Якимчук Г.Н. Эффективность фармакотерапии у больных с хронической патологией печени и состояние ферментов антиоксидантной защиты // Терапевтический архив. – 1995. – Т. 67, №2. – С.3-6.

111. Лопаткина Т.Н. Алкогольная болезнь печени // Новый медицинский журнал. – 1995. – №1. – С.16-18.



112. Луцик Б. Сучасні можливості діагностики та лікування хронічних гепатитів // Медична газета. – 1995. – №42. – С.8-9.

113. Мавродий В.М. Гепатология (для практического врача) // Мед. вестник Украины. – 1997. – №21-22. – С.4.

114. Маев И.В., Воробьев Л.П. Применение нифедипина для коррекции гемодинамических нарушений при болезнях печени // Казанский медицинский журн. – 1991. – Т.72, №3. – С.194-197.

115. Мансуров Х.Х. Мироджов Г.К. Кардиальные вопросы алкогольной болезни печени // Терапевтический архив. – 1988. – №7. – С.69-74.

116. Мансуров Х.Х., Асфандиярова Н.С. Лечение хронических активных заболеваний печени вирусной этиологии // Клиническая медицина. – 1987. – №4. – С.12-17.

117. Маркеры вируса гепатита В в практике терапевта / В.Т. Ивашкин, А.И. Хазанов, А.С. Ивлев и др. // Клиническая медицина. – 1991. – Т.69, №9. – С.51-54.

118. Марков И.С. Вирусные гепатиты: рецидивы и повторные заболевания. – К.: Здоров'я, 1987. – 152с.

119. Марков Х.М. Фармакологическая коррекция нарушений протромблин-тромбоксанового баланса при ишемической болезни сердца: проблемы и перспективы // Кардиология. – 1990. – Т.30, №4. – С.111-118.

120. Маркова И.В., Неженцев М.В. Фармакология. – Санкт-Петербург: Сотис, 1994. – 451с.

121. Машакевич И.И. Хемилюминисценция сыворотки крови в условиях хронического токсикологического эксперимента // Гигиена и санитария. – 1986. – №4. – С.82-84.

122. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 270с.

123. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука, 1981. – 277с.

124. Мельничук З.А. Ефективність застосування тіотріазоліну при лікуванні хворих на хронічний панкреатит // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – К., 1998. – С.388-389.

125. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина. – 1969. – 418с.

126. Механизмы нарушений системы гемостаза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / С.Д. Подымова, Н.А. Серов, В.А. Серов и др. // Терапевтический архив. – 1990. – №2. – С.72-76.

127. Молекулярные механизмы повреждения хроматина печени хлорофосом в условиях введения верапамила и атропина / Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий, Р.Г. Примак и др. // Биополимеры и клетка. – 1993. – Т.9, №4. – С.32-39.

128. Морфологические изменения желудка и двенадцатиперстной кишки при хронических заболеваниях печени НВ-вирусной этиологии // Ю.Г. Алексеевских, С.А. Клочков, Х.Т. Назаров и др. // Врачебное дело. – 1994. – №5-6. – С.67-70.

129. Назар П.С., Ярема Н.З., Прокопчук А.І. Стан фібринолізу при паренхіматозних ураженнях печінки // Лікарська справа – 1993. – №1. – С.19-23.

130. Нарушение агрегационной функции тромбоцитов у больных с хроническими диффузными поражениями печени / С.Г. Митерев, П.М. Альперин, И.В. Кубанцева и др. // Клиническая медицина. – 1985. – №5. – С.117-120.

131. Нейко В.Е. Влияние этимизола на проницаемость гематоцелюлярного барьера при отравлении четыреххлористым углеродом, вызывающим гепатит // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1980. – №12. – С.700-701.

132. Нейко В.Е. Современные данные о хронических гепатитах // Врачебное дело. – 1983. – №4. – С.31-34.

133. Нейко Є.М., Глушко Л.В. Цирози печінки // Галицький лікарський вісник. – 1997. – Т.4, число 1. – С.83-86.

134. Нейко Є.М., Шевчук І.М. Особливості мікроциркуляторного русла печінки при хронічному вірусному гепатиті // Матеріали Української наукової конференції з міжнародною участю Мікроциркуляція та її вікові зміни. – 1999. – 84с.

135. Нейко Є.М., Шевчук І.М. Тіотриазолін як засіб патогенетичної терапії хронічного гепатиту // Журнал АМН України. – 1998. – Т.4, №4. – С.735-743.

136. Никитин Ю.П., Курилович С.А., Давидик Г.С. Печень и липидный обмен. - Новосибирск: Наука, 1985. - 192с.

137. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы / Росс. АН, Сибир. от.-е, Бурятинский ин-т биологии. Отв. ред. Т.Т. Анцупова. – Новосибирск: Наука, 1992. – 155с.

138. Ногаллер А.М. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: Медицина, 1969. – 375с.

139. О некоторых механизмах действия папаверина и трентала у больных с острой артериальной непроходимостью / Н.А. Сергеева,

Т.В. Терехова, В.М. Кошкин и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1980. – №5. – С.10-13.

140. Обновление хроматинсвязанных и мембранных липидов печени и тимуса гамма-облученных крыс / Ю.С. Казначеев, И.К. Коломийцева, Т.П. Кулагина и др. // Биохимия. – 1984. – Т.49, №12. – С.2008-2011.

141. Овчаренко Л.И., Кочуев Г.Н. Изменение агрегационной способности тромбоцитов под влиянием трентала у больных, страдающих ишемической болезнью сердца // Актуальные проблемы внутренней медицины: Тез. обл. конф. – Х., 1984. – С.37-38.

142. Огороков А.Н. Лечение хронического гепатита // Лечение болезней внутренних органов. – Т.1. Мн.:Выш. шк.; Витебск: Белмедкнига, 1997. – С.469-489.

143. Огороков А.Н. Перекисное окисление липидов, метаболизм коллагена и показатели клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом и циррозом печени // Терапевтический архив. – 1988. – Т.60, №2. – С.52-54.

144. Орехов А.Н., Хашимов Х.А., Петров В.В. Антисклеротические эффекты простагландинов, проявление в первичной культуре интимальных клеток человека // Тез. Всес. симп. “Синтез и исследование простагландинов” – Таллин. – 1986. – 157с.

145. Пак С.Г., Никитин Е.В. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением вирусного гепатита В // Клиническая медицина. – 1991. – №9. – С.54-57.

146. Перекисное окисление липидов и параметры термоденатурации фракций хроматина печени крыс / Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий, В.Н. Чабанный и др. // Украинский биохимический журнал. – 1990. – Т.62, №2. – С.76-82.

147. Перекисное окисление липидов и эндогенная ДНК-полимеразная активность фракций изолированного хроматина печени крыс / Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий, Н.Б. Гольдштейн и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1989. – Т.57, №3. – С.296-298.

148. Перекисное окисление липидов печени при ее патологии / А.С. Логинов, Б.Н. Матюшин, В.Д. Ткачев, Н.М. Павлова // Терапевтический архив. – 1985. – №2. – С.63-67.

149. Перспективы клинического применения ГБО и трентала при нарушениях микроциркуляции и гуморальной системы регуляции у больных сердечно-сосудистой патологией / Н.Н. Малиновский, С.Н. Ефунни, Л.И. Винницкий и др. // Актуальные проблемы современной клинической хирургии / – Чебоксары, – 1983. – С.3-10.

150. Перспективы клинического применения трентала / Н.Н. Малиновский, Л.И. Винницкий, Н.А. Федоров и др. // Клиническое значение препарата трентал. – М., 1977. – С.9-12.
151. Петелин Л.С., Шток В.Н., Смирнов Ю.Д. // Клиническое значение препарата трентал. – М.: Медицина, 1997. – С.76-77.
152. Петров Е.М. Антиоксидантная обеспеченность организма и перекисное окисление липидов у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Врачебное дело. – 1996. – №7-9. – С.13-18.
153. Петруня А.М. Иммунные и микроциркуляторные нарушения у больных с затяжным течением вирусного гепатита и их коррекция // Врачебное дело. – 1995. – №1-2. – С.130-132.
154. Піняжко О.Р., Ковалів Ю.Б. Цитопротекторна та антиоксидантна дія фраксипарину та тіотріазоліну в корекції гіперкоагуляційного стану при нефропатіях // Ліки. – 1997. – №5. – С.60-63.
155. Плющ С.І. Клінічна ефективність препарату “Пентоксифілін” в таблетках виробництва АО “Лекхім” / “Современные фундаментальные и прикладные проблемы клиники внутренних болезней” // Тез. респ. научн.-практической конф. – Харьков, 1997. – С.87-88.
156. Подільчак М.Д., Вдовиченко В.І., Терлецька Л.М. Перекисне окислення ліпідів і пероксидазна активність сироватки крові при захворюваннях гепатобілярної системи // Лікарська справа. – 1996. – №1-2. – С.110-113.
157. Подымова С.Д. Проблемы хронических вирусных гепатитов (диагностика и лечение) // Российский медицинский журнал. – 1996. – №2. – С.4-8.
158. Подымова С.Д. Алкогольные поражения печени // Руководство по гастроэнтерологии. -Т.2. Болезни печени и билиарной системы / Под. ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева, А.И. Хазанова. – М.: Медицина, 1995. – С.165-192.
159. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1993. – 544с.
160. Подымова С.Д. Лечение хронических активных заболеваний печени // Врач. – 1992. – №9. – С.9-11.
161. Подымова С.Д. Неспецифический реактивный гепатит // Рук-во по гастроэнтерологии. – Т.2. Болезни печени и билиарной системы / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева, А.И. Хазанова. – М.:Медицина, 1995. – С.236-238.
162. Подымова С.Д. Проблема хронического гепатита (классификация, патогенез, лечение) // Клиническая медицина. – 1991. – №6. – С.9-13.

163. Подымова С.Д. Хронический гепатит. – М.: Медицина, 1975. – 278с.

164. Показания к применению трентала при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга / Г.И. Эниня, Д.А. Егере, В.Х. Рабуле и др. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсикова. – 1986. – №36. – Вып.1. – С.50-52.

165. Показники молекулярних продуктів перекисного окислення ліпідів при гострих вірусних гепатитах А і В. / І.В. Печенюк, А.М. Сокол, О.І. Волошин та ін. // Лікарська справа. – 1994. – №3-4. – С.83-86.

166. Поленов С.А. Окись азота в регуляції функцій желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. – №1. – С.53-60.

167. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / За ред. В.Г. Денисюка. – К.: Здоров'я, 1992. – 296с.

168. Применение трентала в клинике сахарного диабета / А.Г. Мазовецкий, Б.Н. Тиркина, Т.В. Лукашина и др. // Клиническое значение препарата трентал. – М., 1977. – С.76-77.

169. Применение трентала и компламина при нарушениях микроциркуляции у больных сахарным диабетом / В.Г. Спесивцева, И.Н. Касабян, Г.Г. Мамаева, В.Г. Кукес // Советская медицина. – 1980. – №2. – С.64-69.

170. Принципи фармакологічного захисту ядерного геному / Ю.І. Губський, Є.Л. Левицький, Р.Г. Примак та ін. // Ліки. – 1994. – №4. – С.15-19.

171. Пункционная биопсия в диагностике хронических заболеваний печени / А.С. Логинов, Л.И. Аруин и др. // Терапевтический архив. – 1996. – Т.68, №2. – С.5-7.

172. Пырочкин В.М., Барановский П.А., Фадеев Г.И. Влияние трентала на показатели гемодинамики и толерантность к физической нагрузке при ишемии больных ИБС // Здравоохранение Белоруссии. – 1983. – №6. – С.23-26.

173. Радбиль О.С. Свободные радикалы и заболевания органов пищеварения (обзор зарубежной литературы) // Клиническая медицина. – 1989. – Т.67, №3. – С.17-21.

174. Регуляція активності ядерного геному за допомогою ліків / Е.Л. Левицький, Ю.І. Губський, Р.Г. Примак, Г.Г. Горюшко // Ліки. – 1997. – №2. – С.66-70.

175. Рунова А.А., Костров А.И. Влияние препарата трентал на некоторые показатели состояния микроциркуляции у больных сахарным диабетом // Нейрогормонально-метаболическая регуляция и дис-

регуляция внутренних органов: Межин-1. сб. научн. тр. – Горький, 1980. – С.96-101.

176. Рысс Е.А. Фишзон-Рысс Ю.И. Хронические гепатиты – проблемные аспекты // Клиническая медицина. – 1991. – Т.69, №9. – С.6-11.

177. Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения // Вопросы медицинской химии. – 1986. – №5. – С.7-14.

178. Северин Е.С., Кочеткова М.Н. Роль фосфолирования в регуляции клеточной активности. – М.: Наука, 1985. – 288с.

179. Середюк Н.Н., Нейко Е.М., Герасимчук А.С. К оценке эффективности этапного лечения больных хроническим гепатитом // Клиническая медицина. – 1978. – №2. – С.47-49.

180. Серов В.В. Клиническая морфология в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1997. – №2. – С.98-100.

181. Серов В.В. Оценка новой Международной классификации хронического гепатита // Архив патологии. – 1996. – Т.58, №1. – С.3-5.

182. Сиволап В.В., Поливода С.М., Візір В.А. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на інфаркт міокарда з післяінфарктною стенокардією та деякі підходи до оптимізації терапії тіотриазоліном // Ліки. – 1994. – №5-6. – С.75-79.

183. Сидорик Е.П., Баглей Е.А., Данко М.И. Биохемилюминисценция клеток при опухолевом процессе. – К.: Наукова думка, 1989. – 220с.

184. Скакун Н.П. Клінічна фармакологія гепатопротекторів / Тернопіль, Збруч, 1995. – 270с.

185. Скачко Б. Фитотерапия при лечении гепатитов // ДИАБЕ-Тик. – 1997. – Март-апрель. – С.45-48.

186. Снобль Д.И., Шальм С.В. Хронический вирусный гепатит В // Российский медицинский журнал. – 1995. – Т.2, №2. – С.81-84.

187. Современные методы автоматизации цитологических исследований / В.А. Исааков, В.Г. Пинчук, Л.М. Исакова – Киев: Наукова думка, 1988. – 216с.

188. Современный подход к диагностике заболеваний гепатобилиарной системы / А. Зеленин, С. Жуплатов, А. Блинов и др. // Врачебное дело. – 1997. – №5. – 38с.

189. Соковнина Я.М. Вотрин И.И. Тромбоциты – объект исследований энзимопатий при заболеваниях крови // Вопросы медицинской химии (обзор литературы). – 1987. – №3. – С.15-28.

190. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие (обзор) // Вопросы медицинской химии. – 1988. – №6. – С.2-11.

191. Соринсон С.Н. О хронических вирусных гепатитах // Клиническая медицина. – 1995. – Т.73, №6. – С.74-76.
192. Соринсон С.Н., Фомин Е.А. Контроль за содержанием вирусной ДНК у больных острым гепатитом В в прогнозировании хронизации // Терапевтический архив. – 1995. – №11. – С.11-13.
193. Справочник по гастроэнтерологии / И.Н. Броновец, И.И. Гончарик, Е.П. Демидчик, М.Н. Сакович. – Мн.: Беларусь, 1997 – 478с.
194. Стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки залежно від типологічних особливостей нервової системи / Н.М.Воронич, І.В.Емельяненко, В.В.Оржешковский, В.Е. Нейко // Лікарська справа. – 1996. – №5-6. – С.83-86.
195. Стрижак И.Г. Динамические функции тромбоцитов больных нестабильной стенокардией и влияние на них ингибиторов агрегации // Нестабильная стенокардия. – Л. – 1984. – С.63-70.
196. Течение хронического гепатита дельта и подходы к лечению / Н.П. Блохина, Е.С. Кетиладзе, Е.И. Келли, С.О. Вязов // Клиническая медицина. – 1991. – №3. – С.85-88.
197. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.М. Метод повышения интенсивности СРО липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабораторное дело. – 1981. – №4. – С.209-211.
198. Титов В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. – №1. – С.3-9.
199. Тіотріазолін у комплексному лікуванні хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини / І.А. Мазур, І.Ф. Сирбу, Н.О. Яремко та ін. // Ліки. – 1995. – №1. – С.57-61.
200. Трансформация остого вирусного гепатита В в хронический / С.Н. Соринсон, О.В. Корочкина, А.В. Фролов и др. // Клиническая медицина – 1996. – №2. – С.37-40.
201. Трентал в лечении заболеваний периферических сосудов / Ф.И. Комаров, Л.И. Ольбинская, Т.М. Северова и др. // Клиническое значение препарата трентал. – М., 1977. – С.54-57.
202. Угрюмов Б.Л. Клиника и профилактика ассоциированных форм вирусного гепатита // Клиническая медицина. – 1991. – Т.69, №11. – С.93-95.
203. Фарутдинов Р.Р. Клинические аспекты применения метода регистрации хемилюминисценции крови // Терапевтический архив. – 1984. – №8. – С.150-153.
204. Федоров Н.А., Радуловацкий М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. – М., 1990. – 242 с.

205. Федорченко С.В. К вопросу об этиологии хронического анти-НВС-позитивного гепатита // Вопросы вирусологии. – 1992. – Т.37, №2. – С.118-120.

206. Фибронектин в норме и при патологии // Е.В. Васильева, Л.М. Мазнева, О.Е. Голованова, В.В. Сура // Терапевтический архив. – 1991. – Т.63, №12. – С.130-134.

207. Филиппов Ю.А. Система оказания гастроэнтерологической помощи населению Украины // Журнал практического врача. – 1997. – №5. – С.4-5.

208. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови // Лабораторное дело. – 1981. – №1. – С.33-35.

209. Фомочкин И.И., Колбасин П.Н. Влияние трентала и тиотриазолина на активность дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах крови при остром экспериментальном панкреатите // Клінічна хірургія. – 1998. – №3. – С.42-43.

210. Фролов В.М., Петруня А.М., Пинский Л.Л. Состояние микрогемодинамики и иммунный статус у больных с хроническими вирусными поражениями печени и их коррекция // Врачебное дело. – 1996. – №2. – С.144-146.

211. Фурхутдинов Р.Р., Владимиров Ю.А. Хемилюминисценция плазмы крови и ее фракций, инициированная ионами двухвалентного железа // Сверхслабое свечение плазмы крови в клинической диагностике. – М., 1974. – С.734-749.

212. Хазанов А.И. Вирусный гепатит G и его место среди вирусных заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1996. – №2. – С.11-14.

213. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. М.: Медицина, 1988. – 304с.

214. Хамидова М.Х., Обляров Д.О. Принципы лечения больных с алкогольным поражением печени // Медицинский журнал Узбекистана. – 1991. – №3. – С.35-38.

215. Харченко Н.В., Плахотнік С.В., Пилецький А.М. Особливості імунологічного стану та його динаміки під впливом сучасних гепатопротекторів у хворих на хронічний гепатит різної етіології // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – К., 1998. – С.454-457.

216. Хемилюминисценция крови в экспериментальной и клинической онкологии / Я.И. Серкиз, Е.Е. Чеботарев, В.А. Барабай, В.Э. Орел. – К.: Наукова думка, 1984. – 184с.



217. Хобзей М.К. Структура гепатоцитів при різній тривалості керованої ішемії печінки // Практична медицина. – 1997. – №3-4. – С.59-63.

218. Храпунов С.Н., Драган А.И., Бердышев Г.Д. Структура и функции хроматина. – К.:Вища школа, 1987. – 167с.

219. Циммерман Я.С. Классификация важнейших внутренних болезней и комментарий к ним. / Пермь, 1994. – С.118-130.

220. Циммерман Я.С. Эволюция учения о хронических гепатитах (вопросы классификации, терминологии, диагностики и лечения) // Клиническая медицина. – 1996. – №8. – С.19-24.

221. Челидзе П.В., Зацепина О.В. Морфофункциональная классификация ядрышек // Успехи современной биологии. – 1988, вып. 2. – С.252-268.

222. Шевчук І.М. Зміни процесів ліпопероксидації, антиоксидантних систем, печінкової гемодинаміки у хворих з хронічним вірусним гепатитом та їх корекція // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – С.474-475.

223. Шевчук І.М. Регуляція функціональної активності спадкового апарату соматичних клітин у хворих на хронічний гепатит під впливом терапії тіотріазолоїном та пентоксифіліном // Галицький лікарський вісник. – 1998. – Т.5, число 2. – С.101-104.

224. Шевчук С.Г., Никула Т.Д. Хронические гепатиты // Врачебное дело. – 1992 – №1. – С.22-28.

225. Шипулін В. Хронічний гепатит // Будьмо здорові. – 1997. – №8. – 10с.

226. Широкова К.И., Герман С.В., Кочина Е.Н. Влияние простагландинов на двигательную функцию толстой кишки // Клиническая медицина. – 1980. – №9. – С.72-75.

227. Шувалова Е.П., Антонова Т.В. Биохимические аспекты патогенеза вирусных гепатитов // Терапевтический архив. – 1996. – №2. – С.8-10.

228. Шувалова Е.П., Антонова Т.В. Прогностическое значение функционального состояния и интенсивности липопероксидации мембран эритроцитов при вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктол. – 1997. – Т.VII, №3. – С.45-50.

229. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. – С-Петербург.: Ренкор, 1995. – 480с.

230. Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Маркова И.В. Простагландины и метаболизм коллагена при хронических заболеваниях печени // Клиническая медицина. – 1993. – №3. – С.51-55.

231. Яхонтова О.И., Дуданова О.П. Некоторые вопросы коллагенообразования при хронических заболеваниях печени // Терапевтический архив. – 1994. – Т.66, №2. – С.13-17.

232. A lethal course of chronic hepatitis C, glomerulonephritis and pulmonary vasculitis unresponsive to interferon treatment / F.X. Roithinger, S. Allinger, A. Kirchgatterer et al. // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90, №6. – P.1006-1008.

233. Achord J.L. Nutrition, alcohol and the liver // Amer. J. gastroenterol. – 1988. – №3. – P.244-248.

234. Alter H.S. 14-th International congress of gastroenterology. “Daly Congress Report”. – Athens, 1992. – P.2-3.

235. Andreone P., Gramanzi A., Bernardi M. Vitamin E for chronic hepatitis B // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol.15, №2. – P.156-157.

236. Baumann J.C. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Pentoxifyllin am Durchblutungsgestorten und gesunden Extremitaten // Med. Welt. – Bd.26. – 1975. – 2103s.

237. Bertolotti F., Cadrobbi P., Grivellaro C. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood // Gastroenterology. – 1980. – Vol.99, №3. – P.805-810.

238. Blake D.K., Lunec J. Copper, iron, free radicals and arthritis // Brit. J. Rheumatol. – 1985. – Vol.24, №1. – P.123-125.

239. Blumberg B.S. Overview: hepatitis and primari hepatocellular carcinoma // Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma. – Tokyo, 1985. – p.3-16.

240. Bonkovsky H.L., Banner B.F., Rothman A.L. Iron and chronic viral hepatitis // Hepatology. – 1997. – Vol. 25, №3. – P.759-768.

241. Bruchstein A.H. Chronic hepatitis. The challenge of diagnosis and treatment // Postgrad Med. – 1989. – May 15; 85(7): 67-74.

242. Busse R. Endothelium-derived relaxant factor inhibitis platelets activation // Arch. Pharmacol. – 1987. – Vol.336. – P.566-577.

243. Calcium in lipid peroxidation: does calcium interacts with superoxide? / W. Bors, G.R. Duettner, C. Michel et al. // Arch. Biochem. and Biophys. – 1990. –Vol.278, №1. – P.269-272.

244. Carbohydrate deficient transferrin in the assessment of alcohol misuse: absolute or relative measurements? A comparison of two methods with regard to total transferrin concentration / J. Keating, C. Cheung, T.J. Peters, R.A. Sherwood // Clin. Chim. Acta. – 1998. – Vol.72, №2. – P.159-169.

245. Cerny E. Nosorova diferenciacie v pojeti chronicke hepatitidy persistentni. – Gas. Lek. ces., – 1980. – Vol.119, №29/30. – P.808-811.

246. Chronic hepatitis A with persistent viral replication / K. Inoue, M. Yoshiba, H. Yoitsuyanagi et al. // J. Med. Viral. – 1996. – Vol.50, №4. – P.322-324.

247. Chronic hepatitis. Aetiology and current management / W.G. Cooksley, R.A. Bradbear, J.W. Halliday, L.W. Powell // Drugs. – 1984. Sun.;27(6): 579-584.

248. Comparicon of liver histology in chronic active hepatitis C and chronic active hepatitis B. / H.A. Shah, N. Kayani, H. Sheikh et al. // Indian J. Gastroenterol. – 1995. – Vol.14, №3. – P.91-94.

249. Dormandy T.I. Free radical oxydation and antioxidants // Lancet. – 1978. – Vol.25, №3. – P.647-650.

250. Drake T.A., Hannani K., Fei H. Minimally oxidized LDL induces tissue factor expression in cultured human endothelial cells // Am. J. Pathol. – 1991. – Vol.138. – P.601-608.

251. Effect of oxidized low density lipoproteins on arachidonic acid metabolism in smooth muscle cells / H. Zhang, W.B. Davis, W. Chen et al. // J. Lipid. Res. – 1990. – Vol.31. – P.551-565.

252. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type 1 produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor-beta 1 / R.G. Romanelli, A. Caligiuri, V. Carloni et al. // Br. J. Pharmacol. – 1997. – Vol.122, №6. – P.1047-1054.

253. Einflub von Pentoxifyllin auf charakteristische Thrombozytenaggregations- und -Fragmentationsphanomene / E. Wenzel, V. Rietkotter, B. Otte et al. // Med. Welt. – Bd.26. – 1975. – 2100s.

254. Figueroa Barrios R. Chronic hepatitis // Rev. Gastroenterol. Peru. – 1995; 15 Suppl.1: S.77-S78.

255. Foschini M.P., Dal Monte R. Comparison of the different methods of grading and staging of chronic hepatitis // Pathologica – 1996. – Vol.88, №4. – P.263-269.

256. Garavelli P.L., Orsi P.G. Epatite A a decorso protratto // Minerva dietol. Gastroenterol. – 1989. – Vol.35, №1. – P.65-66.

257. George D.K., Goldwurm S., MacDonald G.A. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis // Gastroenterol. – 1998. – Vol.114, №2. – P.311-318.

258. Girotti A.W. Mechanismus of Lipid Peroxidation // J. Free Radic. Biol. Med. – 1985. – Vol.1, №1. – P.87-95.

259. Greminger S. Massive increase in transaminases and trombocytopenia. Acute drug-induced toxic hepatitis (probable culprit: paracetamol) // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 1997. – Vol.86, №38. – P.1476-1477.

260. Guilera Sarda M., Sancher Tapias J.M. Hepatitis C virus: pathogenetic and clinical implications // Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol.20, №10. – P.500-509.

261. Gutteridge I.M. The role of superoxide and hydroxyl radicals in phospholipid peroxidation catalysed by iron salts // FEBS Lett. – 1983. – Vol.157, №1. – P.37-40.

262. Gutteridge J.M. Antioxidant properties of the proteins caeroloplasmins, albumin and transferrin // Biochem. Et Biophys. Acta. – 1986. – Vol.869, №2. – P.119-127.

263. Gutteridge J.M. Free radical damage to lipids, amino acids, carbohydrates and nucleic acids determined by thiobarbituric acid reactivity // Int. J. Biochem. – 1982. – №14. – P.649-653.

264. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Oxygen toxicity, oxygen radicals transition metals and disease // Biochem. J. – 1984. – Vol.219, №1. – P.1-14.

265. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. The Antioxydants of Human Extracellular Fluids // Arch. Biochem. and Biophys. – 1990. –Vol.280, №1. – P.1-8.

266. Han T.J., Lison J. Lipid peroxidation enzyme system in rainbow trout (*Salmo gourdnerii*) skeletal muscle microsomes // Compt. Biochem. and Physiol. – 1989-93, №3. – P.485-493.

267. Hashimoto S. Functional pool of cyclic adenosine in rabbit platelets // Tromb. and Haemost. – 1983. – Vol.41, №1. – P.8-12.

268. Hepatitis B virus replication in patients with chronic liver diseases / B.M. Gandhi, M. Irshad, S.K Acharya et al. // Gastroenterol. Jap. – 1990. – Vol.25, №2. – P.258-264.

269. Hepatitis B virus: epidemiology, transmission and carrier state, in Kursak E. Viral hepatitis, Current status and ussie, 1993.

270. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis a case control study / R.G. Simonetti, C. Camma, F. Fiorello et al. // Ann. Intern. Med. – 1992. – №116. – P.97-102.

271. Hepatitis G virus (HGV), a new hepatitis virus associated with human hepatitis / J.P. Kim, J. Linnen, J. Wages // J. Hepatol. – 1995. – Vol.23, №1. – P.78.

272. Hepatitis virus infection: clinical characteristics and response to interferon / P. Karayiannis, S. Hadziyannis, J. Kim et al. // IX Triennial International Symposium on viral Hepatitis and Liver Disease: Rome, 1996. – 255p.

273. Herrera J. Hepatitis E as a cause of acute non-A, non-B hepatitis // Arch. Intern. Med. – 1993. – Vol.153, №6. – P.773-775.

274. Hess G. Therapie der chronischen Virushepatitiden // Prakt. Arzt. – 1990. – Bd.44, №617. – S.177-178.

275. Histological grading and staging of chronic hepatitis // K. Ishak, A. Baptista, L. Bianchi et al. // J. Hepatology. – 1995. – №22. – P.696-699.

276. Hoofnagle J.U., Bisceglie A.M. The treatment of chronic viral hepatitis // N. Engl. J. Med. – 1997. – №336. – P.347-356.

277. Hrusckewicz A.M. Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation // Biochem. and Biophys. Res. Commun. – 1988. – 153, №1. – P.191-197.

278. Hu I.H. Liao Z.R., Zou G.M. Clinical and experimental study on effect in treatment of chronic active hepatitis complicated with hyperbilirubinemia // Chung Kuo Chung Hsi Chieh Ho Tsa Chih. – 1996. – Vol.16, №4. – P.210-212.

279. Hunt J.V., Dean R.T. Free radical-mediated degradation of proteins. The protective and deteriorious effects of membranes. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1989. – Vol. 162, №3. – P.1076-1084.

280. Is carbohydrate-deficient transferrin a specific marker for alcohol abuse? A study in patients with chronic viral hepatitis / R. Perret, F. Froehlich, D. Lavanchy et al. / Alcohol Clin. Exp. Res. – 1997. – Vol.21, №7. – P.1337-1342.

281. Is severe cryptogenic chronic hepatitis similar to autoimmune hepatitis? / S. Kaymakoglu, I. Cakaloglu, K. Demir et al. // J. Hepatol. – 1998. – Vol.28, №1. – P.78-83.

282. Isselbavher K.J. Richtes J.M. Hematemesis, melena and hematocheria In: Petersdorf R.G., Adams R.D., Braunwald E. et al., eds. Harrison's principles of internal medicine. 10th ed. – New York. – Mg-Graw-Hill – 1983. – P.199-203.

283. Jain S.K. Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes // Biochim. at Biophys. acta. – 1988 – Vol.937, №2. -P.205-210.

284. Janero D.R., Burhart B. Thiobarbituric acid reactive malondialdehyde formation during superoxide-depended, iron catalysed lipid peroxidation influence of peroxidation conditions // Lipids. –1989. – Vol.34, №2. – P.125-131.

285. Jnomata T., Rao G.A., Tsukamoto H. Lack of evidence for increased lipid peroxydation in ethanolincluced centrilobular necrosis of rat livers // Liver. – 1987. – №4. – P.233-239.

286. Kew M.C. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma // FEBS Microbiol. Rev. – 1994. – Vol.14. – P.211-220.

287. Khuroo M. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis, possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type // Amer. J. Med. – 1980. – Vol.68. – P.818-824.

288. Kim R.S., Sukhu B., Labella F.S. Lipoxigenase-induced lipid peroxidation of isolated cardiac microsomes modulates their calcium-transporting function // Biochim. et Biophys. Acta. – 1988. – Vol.961, №2. – P.270-272.

289. Knight J.A., Pieror R.K., McClellan I. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation // Clin. Chem. – 1988. – Vol.34, №12. – P.2433-2438.

290. Kogire M., Inone K., Doi R. Effects of intravenous ethanol on hepatic and pancreatic blood flow in dogs // Digest. Dis. Sci. – 1988. – Vol.33, №5. – P.593-597.

291. Lambiase L., Davis G.L. Treatment of chronic hepatitis // Gastroenterol. Clin. North Am. – 1992. – Sep;21(3): 659-677.

292. Lefkowitz J.H., Arborgh B.M., Sheuer P.J. Oxyphilic granular hepatocytes: mitochondria-rich liver cells in hepatic disease // Am. J. Clin. Pathol. – 1980. – №74. – P.432-441.

293. Lieber Ch.S. Biochemical and molecular basis of alcohol induced injury to liver and other tissues // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol.319, №25. – P.1639-1650.

294. Lissos T., Davis B. Pathogenesis of hepatic fibrosis and the role of cytokines // J. Clin. Gastroenterol. – 1992. – Vol.15, №1. – P.64-68.

295. Maddrey W.C. Chronic hepatitis // Dis. Mon. – 1993. Feb.; 39(2): 53-125.

296. Maier K.P. Current diagnosis of chronic non viral hepatitis // Schweiz Rundsch Med. Prax. – 1996. – Nov.19: 85(47): 1507-1512.

297. Marklund S.L. Oxygen, toxicity and protective system // J. Toxicol., clin. Toxicol. – 1988. – Vol.23, №4-6. – P.289-298.

298. Mayet W.S., Hess G., Gerken G. Treatment of chronic type b hepatitis with recombinant alpha-interferon induces autoantibodies not specific for autoimmune chronic hepatitis // Hepatology. – 1989. – Vol.10, №1. – P.24-28.

299. Mehta J., Mehta P. Role of blood platelets and prostaglandins in coronary artery // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol.48. – 366 p.

300. Meyer zum Buschenfelde K.-H. Therapeutische Aspekte bei chronischer Hepatitis // Therapiewoche. -1990. -Bd.40, №10. -S.640-648.

301. Miller R., Lehrbach F., Grigoleit H.G. Zum Wirkungsmechanismus von Pentoxifyllin // Med. Mschr. – Bd.29. – 1975. – 487s.

302. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. / M. Houghton, A.S. Weiner, C. Han et al. // *Hepatology*. – 1994. – Vol.14. – P.381-388.
303. Mosher D.F. Fibronectin and liver disease // *Hepatology*. – 1986. – Vol.6, №5. – P.1419-1421.
304. Muller A.F., Toghil P.J., Smith P. Relapse of chronic active hepatitis – not always what it seems // *Postgrad Med.J.* – 1996. – Vol.27, №8. – P.421-432.
305. Nei J. Matsuda Y., Takada A. Chronic hepatitis induced by alcohol // *Dig. Dis. and Sci.* – 1983. – Vol.28. – P.207-215.
306. Occurrence of IDDM during infection therapy for chronic viral hepatitis / M. Waguri, T. Hanafusa, N. Itoh et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1994. – Vol.23, №1. – P.33-36.
307. Ozeki T., Iwaki K. The effect of vitamin E on indicator enzymes of organella membranes in the injured liver // *Gastroenterol Jap.* – 1982. – Vol.17, №5. – P.441-446.
308. Palmer R.M. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*. – 1987. – Vol.327. – P.524-526.
309. Pasche B. Platelets and Fibrinolysis // *Platelets*. – 1991. – Vol.2, №3. – P.125-134.
310. Pascoe G.A., Reed D.I. Cell calcium, vitamin E and the thiol redox. system in cytotoxicity // *Tree Radic. Biol. Med.* – 1989. – Vol.6, №2. – P.209-224.
311. Payne J.A. Chronic hepatitis: pathogenesis and treatment // *Dis. Mon.* – 1988. Mar.; 34(3):109-159.
312. Popper H., Mackay R. Relation between Australia antigen and autoimmune hepatitis. // *Lancet*. – 1972. – Vol.1. – P.1161-1164.
313. Poppes H. The problem of hepatitis // *Amer. J. Gastroenterology*. – 1971, Vol. 55. – P.335-345.
314. Portal Hemodynamics in 367 patient with cirrhosis / K. Haag, A. Ocha, V.Siegersteller et al. // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol.23, №1, Suppl. – P.119.
315. Prognostic value of serum fibronectin concentration in alcoholic cirrotic patients/ S. Neveau, Th. Paynard, A.Abella, J.Rignon // *Hepatology*. – 1985. – Vol.5. – P.819-823.
316. Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischaemic heart disease in Eastern Finnish men / J.T. Salonen, R. Salonen, K. Seppanen et al. // *Atherosclerosis*. – 1988. – Vol.70. – P.155-160.

317. Scott J.A. Robito C.A. Oxygen radicals and plasma membrane potential // *Free Radic. Biol. Med.* – 1988. – Vol.5, №4. – P.237-246.
318. Scullard G.H., Swith C.J., Merigan Th. C. Effects of immunosuppressive therapy on viral markers in chronic active hepatitis B // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol.81. – P.987-991.
319. Serum carbo-hydrate deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in patients with chronic liver disease // H. Bell., G. Taillaksen, M. Siahei et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1993. – Vol.17. – P.246-252.
320. Sherlock S. IV International symposium on Viral Hepatitis: summary // *J. Hepatology*. – 1995. – Vol.22. (suppl.1). – P.160-163.
321. Sherlock S. Alcoholic liver disease // *Lancet*. – 1995. – Vol.345. – P.220-227.
322. Shevchuk I.M. Somatocal cells analysis of interphase nuclei as of the criteria of the chronic virus hepatitis course // 2nd International Medical Congress of Students and Young Scientists. – Ternopol. – May 6-8, 1998. – P.221-222.
323. Shevchuk I.M. System condition of the peroxidal lipids oxidation and liver haemodynamics in patients with chronic virus hepatitis B // International Medical Conference for students and Young Doctors. – Lublin, Poland. – April 24-26, 1998. – P.107.
324. Shimokawa H. Prostacyclin releases endothelium-derived relaxing factor and potentiates its action in coronary arteries of the pig // *Br. J. Pharm.* – 1988. – Vol.95. – P.1197-1203.
325. Sudden hearing loss associated with interferon / Y. Kanda, K. Shigeno, N. Kinoshita et al. // *Lancet*. – 1994. – Vol.343. – P.1134-1135.
326. Tage-Jenseu U., Schiliching P., Thomsen H.F. Malignancies following long-term azathioprine treatment in chronic liver disease. A report from the Copengagen Study Group for liver Disease // *Liver*. – 1987, №12. – P.81-83.
327. Terminology of Chronic Hepatitis, Hepatic Allograft Rejection, and Nodular Lesions of the Liver: Summary of Recommendations Developed by an International Working Party, Supported by the World Congress of Gastroenterology, Los Angeles, 1994 // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol.89, №8. – P.5177-5181.
328. The 2x2 factorial design: its application to a randomized trial of aspirin and carotene among US physicians / M.J. Stampfer, J. Buring, W. Willet et al. // *Stat. Met.* – 1985. – Vol.4. – P.111-116.
329. The effect of hepatoprotectors on the level of blood lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis / S.V. Plakhotnic, N.V. Kharchenko, O.D. Synel'nyk, N.I. Shvets' // *Lik. sprava* – 1997. – №5. – P.132-135.



330. Trauman K.J. Therapie der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit Pentoxifyllin // *Med. Klinik.* – Bd.71. – 1976. – 465s.
331. Tribble D.L., Aw T.Y., Jones D.P. The pathophysiological significance of lipid peroxidation in oxidative cell injury // *Hepatology.* – 1987. – Vol.7, №12. – P.377-387.
332. Turesky L., Uhlikowa E., Krizko Y. Caeruloplasmin and oxygen metabolism // *Biologil.* – 1983. – Vol.38, №4. – P.377-385.
333. Uchida I., Koronborg I., Peters R.L. Acute viral hepatitis: morphologic and functional correlations in human livers // *Hum. Pathol.* – 1984. – №15. – P.267-277.
334. Uchida I. Pathology of hepatitis C // *Intervirolgy* – 1994, – №37. – C.126-132.
335. Valenzuela A., Querra R., Qurrido A. Sylibilin dihemisuccinate protects rat erythrocytes against phenylhydrazine induced lipid peroxidation and hemolysis // *Planta med.* – 1987. – Vol.53, №5. – P.402-405.
336. Value of liver biopsy prior to interferon therapy for chronic viral hepatitis / T. Heintges, L. Mohr, F. Hensel et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol.43, №7. – P.1562-1565.
337. Van Dyke K. Biochemiluminescence and chemiluminescence // *Roca Ration: CPGPress.* – FL, 1985. – P.241.
338. Vane J.R., Botting R.M. Pharmacodynamic profile of prostacyclin // *Am. J. Card.* – 1995. – Vol.75, №3. – A3-A10.
339. Vecchio F.M. Diffuse liver disease: anatomopathologic indications for functional radiology of the liver // *Rays.* – 1997. – Vol.22, №2. – P.313-319.
340. Vitamin E content and lipid peroxidation of blood in some chronic inflammatory diseases // *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* – 1987. – Vol.69, №1. – P.133-138.
341. Wang W., London W.T., Feitelsohn M.J. Hepatitis B antigen in hepatitis B virus carrier patients with liver cancer // *Cancer Res.* – 1991. – Vol.15. – P.400-403.
342. Warnes T.D., Mitchell J.A., Endothelin-1 and endothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of the rat and rabbit // *J. Cardiovasc. Pharmac.* – 1989. – №13. – P.85-88.
343. World Congress of Gastroenterology. – Los Angeles, 1994 // *Amer. J. gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89, №8. – P.177-181.
344. Xin Y., Lasker J.M., Lieber C.S. Serum carbohydrate-deficient transferrin: mechanism of increase after chronic alcohol intake // *Hepatology.* – 1995. – Vol.22, №5. – P.1462-1468.

345. Yamashoji S., Kajimoto G. Antioxidant effect of caeruloplasmin on microsomal lipid peroxidation // Febs Letters. – 1983. – Vol.152, №2. – P.168-171.

346. Zhou Q.S., Hellermann G.R., Solomonson L. Nitric-oxide release from resting human platelets // Thromb. Res. – 1995. – Vol.77, №1. – P.87-96.

Монографія

**НЕЙКО Є.М., ШЕВЧУК І.М.**  
**Клініко-патогенетична ефективність**  
**антиоксидантів та дезагрегантів**  
**при хронічному гепатиті**

Літературний редактор *Л.В. Наліжита*  
Технічний редактор *С.Т. Сисюк*  
Коректор *О.В.Тебенко*  
Комп'ютерна верстка *Г.О. Жмурко*

Підписано до друку 31.01.2000. Формат 60x84/16. Папір офсетний №1.  
Гарнітура Antiqua.

Друк офсетний. Ум. друк. арк. 12,32. Обл.-вид. арк. 11,18.  
Наклад 1000 пр. Зам. №148.

Оригінал-макет підготовлений у відділі комп'ютерної верстки  
видавництва "Укрмедкнига".

Майдан Волі 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.  
Надруковано в друкарні видавництва "Укрмедкнига".  
Майдан Волі 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

