

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна»
Charitable foundation “S.P. Botkin antihepatitis centre”

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 3 (37), 2017

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:
РИНЦ (Російський науковий індекс цитування), Index Copernicus (43.48)*

*Journal indexed in scientometric international databases:
RSCI (Russian Science Citator Index), Index Copernicus (43.48)*

Львів – 2017
Lviv – 2017

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)
Ж.І. Возіанова (Київ)
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)
О.А. Голубовська (Київ)
Р.Ю. Грицко (Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
М.К. Мамедов (Баку, Азербайджанська Республіка)
Є.В. Нікітін (Одеса)
Є.Я. Склярів (Львів)
І.М. Шевчук (Івано-Франківськ)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)
І.А. Боброва (Київ)
К.І. Бодня (Харків)
Н.О. Виноград (Львів)
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)
Г.М. Дубинська (Полтава)
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)
Ю.І. Мазур (Львів)
В.П. Малий (Харків)
М.І. Михайлов (Москва, Росія)
М.С. Регеда (Львів)
С.І. Ткачук (Львів)
С.В. Федорченко (Київ)
Н.В. Харченко (Київ)
В.В. Чоп'як (Львів)

Рекомендовано до видання Вченою радою
ЛНМУ імені Данила Галицького
(Протокол № 6-ВР від 20.09.2017 р.)
Здано на складання 28.09.2017.
Підписано до друку 29.09.2017.
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

Заснований у 2008 р.
Виходить щоквартально.
ISSN 2070-8904

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідцтво про державну реєстрацію


Серія КВ № 13915-2888Р
Відповідно до постанови ВАК України від
13 липня 2015 р. № 747 журнал «Гепато-
логія» включено до переліку фахових ви-
дань України, в яких можуть публікува-
тися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів докто-
ра і кандидата наук у галузі медицини.

Засновник і видавець:

Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд «Антигепатитний
центр імені С.П. Боткіна».

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ
імені Д. Галицького,
м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.
тел./факс: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 facebook.com/Gepatologia
Зав. редакцією А.М. Задорожний

Друк:

ФОП С. А. Прокопович
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Технічний редактор:

Тарас Захарків

Матеріали друкуються українською та
російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право
редагування.

За вірогідність інформації та реклами
відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання
на журнал.

EDITOR-IN-CHIEF

B.A. H(G)erasun

EDITORIAL BOARD

V.I. Vdovychenko (Lviv)
Zh.I. Vozianova (Kyiv)
O.B. Vorozhbyt (executive secretary, Lviv)
O.A. Holubovska (Kyiv)
R.Yu. Hrytsko (Lviv)
B.S. Zimenkovskiy (Lviv)
O.M. Zinchuk (Lviv)
V.F. Marievskiy (Kyiv)
H.A. Martynjuk (Rivne)
L.V. Moroz (Vinnytsya)
M.K. Mamedov (Baku, Azerbaijan Republic)
Ye. V. Nikitin (Odessa)
Ye.Ya. Sklyarov (Lviv)
I.M. Shevchuk (Ivano-Frankivsk)

EDITORIAL COUNCIL

M.A. Andreichyn (Ternopil)
I.A. Bobrova (Kyiv)
K.I. Bodnya (Kharkiv)
N.O. Vynograd (Lviv)
B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)
H.M. Dubynska (Poltava)
T.N. Lopatkina (Moscow, Russia)
Yu.I. Mazur (Lviv)
V.P. Malyi (Kharkiv)
M.I. Myhailov (Moscow, Russia)
M.S. Reheda (Lviv)
S.I. Tkachuk (Lviv)
S.V. Fedorchenko (Kyiv)
N.V. Harchenko (Kyiv)
V.V. Chopyak (Lviv)

Recommended for publication by Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Offset paper. Offset printing.
Number of copies printed 500.

Founded in 2008.
Quarterly edition.
ISSN 2070-8904
Distribution of the journal at editorial office.

Certificate of state registration


Series KB № 13915-2888P
According to decree of Higher Attestation Commission of Ukraine from 13.07.2015 № 747 journal "Gepatologia" was included into the list of professional editions in Ukraine, where results of dissertation research for obtaining degrees of Doctor and Candidate in Medicine can be published.

Founders and editor:

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Charitable foundation "Antihepatitis Centre named after S.P. Botkin"

Address of editorial office:

Department of infectious diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Lviv city, 79010, 54 Pekarska Street
Tel/fax: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 facebook.com/Gepatologia
Director of editorial office
A.M. Zadorozhnyi

Print:

Physical Enterprise S.A. Prokopovytch
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Technical editor:

Taras Zaharkiv

Materials are published in Ukrainian and Russian languages.
Manuscript is reviewed.
Editorial board may edit materials submitted.
Authors and advertisers are responsible for accuracy of information and advertisements submitted.
Reprinting is allowed with compulsory reference to the journal.

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

Л.В. Мороз, Ю. Алхазов, Н. Абдуллаєва, О.С. Андросова, О.А. Гайдук Порівняльна характеристика ефективності різних схем лікування гепатиту С (Власний досвід)	6
Л.В. Мороз, Е.Е.О. Мусаєв, О.А. Гайдук, О.Ф. Шкондіна Зв'язок рівня вітаміну D в сироватці крові зі ступенями фіброзу та активністю запального процесу	12
О.М. Радченко, З.О. Гук-Лешневська, О.Й. Комариця Кореляційні зв'язки клініко-лабораторних показників у хворих на доброякісні гіпербілірубінемії	18
Т.І. Коваль Прогнозування ефективності інтерферонових схем противірусної терапії хронічного гепатиту С та пошук предикторів стійкої вірусологічної відповіді у ВІЛ-інфікованих пацієнтів	28
В.І. Вдовиченко, В.В. Кульчицький Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутньою артеріальною гіпертензією	40
В.П. Присяжнюк Вікові та гендерні особливості біохімічних показників, ліпідного та цитокінового профілів крові у хворих на хронічний гепатит невірусного походження	49
А.Й. Лабінський Гепато-ентерологічні ранні немоторні вияви хвороби паркінсона та їх нутриціологічна корекція	62
 <u>На допомогу практикуючому лікарю</u>	
Є.Х. Заремба, Ю.Г. Кияк, Н.О. Рак, О.В. Заремба-Федчишин, О.В. Заремба, М.М. Вірна, О.В. Смалюх, О.О. Капустинський Вплив лікарського засобу гуарем на масу тіла, функцію печінки, показники ліпідного та вуглеводного обміну в хворих із серцево-судинними захворюваннями	67

CONTENTS

Original researches

L.V. Moroz, Y. Alkhazov, N. Abdullayeva, O.S. Androsova, O.A. Haiduk Comparative characteristics of the effectiveness of different hepatitis C treatment regimens (personal experience)	6
L.V. Moroz, E.E.O. Musaev, O.A. Haiduk, O.F. Shkondina Association of vitamin D level in serum with degrees of fibrosis and activity of the inflammatory process	12
O.M. Radchenko, Z.O. Huk-Leshnevska, O.Y Komaritsa Correlation of clinical and laboratory parameters in patients with benign hyperbilirubinemia	18
T. Koval Prognosis of the effectiveness of hepatitis C treatment with interferon-based regimens and search for predictors of stable viral response in HIV-infected patients	28
V.I. Vdovychenko, V.V. Kultchytsky Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant arterial	40
V.P. Prysyzhnyuk Age and gender peculiarities of biochemical indicators, lipid and cytokin blood profiles in nonviral chronic hepatitis patients	49
A.Y. Labinskiy Enterologic and hepatologic early non-motor symptoms of parkinson's disease and their nutritional correction	62
E.H. Zaremba, YU.G. Kyyak, N.O. Cancer, A.V. Zaremba-Fedchyshyn, O.V. Zaremba, M.M. Virna, O.V. Smalyukh, O.O. Kapustynski Influence of guareme medicine on the weight of the body, indicators of lipid and carbohydrate exchange in patients with cardiovascular diseases	67

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С (Власний досвід)

Л.В. Мороз¹, Ю. Алхазов², Н. Абдуллаєва², О.С. Андросова¹, О.А. Гайдук¹

¹Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²Медичний центр «EuroMed», м. Баку, Азербайджан

Зв'язок з авторами: Мороз Лариса Василівна – професор, д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, тел. +38 0965363123; E-mail: larisa652002@yahoo.com

У статті представлені результати лікування ХГС різними схемами терапії: інтерфероновмісними препаратами та препаратами прямої противірусної дії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, противірусна терапія, стійка вірусологічна відповідь.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С (Собственный опыт)

Л.В. Мороз¹, Ю. Алхазов², Н. Абдуллаєва², О.С. Андросова¹, Е.А. Гайдук¹

¹Национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

²Медицинский центр «EuroMed», г. Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты лечения ХГС различными схемами терапии: интерфероновместительными препаратами и препаратами прямого противовирусного действия.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, устойчивый вирусологический ответ.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT HEPATITIS C TREATMENT REGIMENS (personal experience)

L.V. Moroz¹, Y. Alkhazov², N. Abdullayeva², O.S. Androsova¹, O.A. Haiduk¹

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

²Medical Center «EuroMed», Baku, Azerbaijan

The article presents the results of HCG treatment with different regimens of therapy: interferon drugs and drugs of direct antiviral action.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, sustained virological response.

Хронічний вірусний гепатит С (ХГС) на сучасному етапі являє собою вагому медико-соціальну проблему охорони здоров'я і займає домінуюче місце серед вірусних гепатитів. За даними ВООЗ у світі нараховується понад 185 млн. людей, інфікованих вірусом гепатиту С. Кожного року близько 3-4 млн. осіб інфікуються ВГС, більше ніж 500 тис. – помирають від ускладнень, індукованих ВГС, включаючи цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному [1, 2].

Комбінована протівірусна терапія з застосуванням комбінації пегільованого інтерферону (ПЕГ-ІФН) і рибавіріну протягом 24 або 48 тижнів давала можливість отримати СВВ в середньому лише у 50% хворих. Її частота залежала від багатьох факторів як вірусу, так і організму людини [3, 4]. Поява та включення в комбіновану ПВТ (в 2011 році) препаратів прямої протівірусної дії (ППД) дозволила підвищити частоту СВВ майже в 1,5 рази. Препарати першого покоління мали досить багато небажаних явищ та велика кратність їх прийому знижувала комплаєнтність [5, 6].

В 2014 році були зареєстровані нові препарати ППД 2-го покоління: софосбувір – блокатор РНК-полімерази, семіпревір – блокатор протеази NS3/4A та даклатасвір – блокатор NS5A, що стали проривом в лікуванні ХГС [5, 7-9].

Результати багатьох клінічних досліджень показали, що СВВ при застосуванні безінтерферонових схем терапії досягається у 96-98% пацієнтів з ХГС, навіть на фоні цирозу печінки та невдач попередніх курсів терапії [2, 10-12]. Однак, дані, отримані в реальній практиці ще малочисельні та іноді суперечливі, тому **метою нашого дослідження** було порівняти ефективність різних схем ПВТ у хворих на ХГС.

Матеріали та методи.

Під нашим спостереженням знаходились 87 хворих на ХГС, які були інфіковані вірусом 1 генотипу. Всі пацієнти знаходились на лікуванні в медичному центрі «EuroMed», м. Баку, Азербайджан протягом 2015-2017 рр. Серед них було чоловіків – 49 (56,32%), жінок – 38 (43,68%) осіб. Всім обстеженим визначали індекс

маси тіла (ІМТ), рівень вірусного навантаження, поліморфізм гена ІІ-28В та ступінь фіброзу.

Хворі були поділені на дві групи в залежності від схем ПВТ. До першої групи увійшло 45 пацієнтів, які отримували ПВТ за схемою – пегельований інтерферон в комбінації з рибавирином протягом 48 тижнів. Серед обстежених переважали чоловіки – 29 (64,44%) осіб, жінок було 16 (35,56%). Середній вік пацієнтів становив $44,65 \pm 1,71$ років. Генотип СС був виявлений у 16 (35,56%) осіб, СТ – у 23 (51,11%) хворих, а ТТ лише у 6 (13,33%). Ефективність ПВТ оцінювали згідно рекомендації EASL, 2015 р. – на 4, 12 тижні від початку ПВТ.

Основною метою проведеного лікування було досягнення СВВ, тобто відсутність РНК ВГС при дослідженні методом ПЛР через 12 тижнів після завершення повного курсу ПВТ. Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) розцінювалась як відсутність РНК ВГС при дослідженні методом ПЛР на 4 тижні від початку ПВТ, тоді як рання вірусологічна відповідь (РВВ) – на 12 тижні від початку терапії [3].

Другу групу склали 42 хворих на ХГС, які отримували безінтерферовані схеми ПВТ (софосбувір/даклатасвір, софосбувір/симепривір та софосбувір/ледіпасвір), з них у 21,2% осіб до цієї схеми долучився рибавірин. Тривалість ПВТ становила 12 тижнів в стандартних дозуваннях. Серед обстежених чоловіків було 20 (47,62%), жінок 22 (52,38%), середній вік пацієнтів становив $44,02 \pm 1,66$ років. Генотип СС був виявлений у 9 (21,43%)

осіб, СТ – у 23 (54,76%) хворих, а ТТ у 10 (23,81%).

Ефективність ПВТ оцінювали згідно рекомендації EASL, 2017 р. – на 2, 4 тижні від початку ПВТ. Основною метою проведеного лікування було досягнення СВВ, тобто відсутність РНК ВГС при дослідженні методом ПЛР через 12 тижнів після завершення повного курсу ПВТ. ШВВ розцінювалась як відсутність РНК ВГС при дослідженні методом ПЛР на 2 тижні від початку ПВТ, тоді як РВВ – на 4 тижні від початку терапії [13].

Діагноз ХГС був підтверджений виявленням у сироватці крові хворих anti-HCV та HCV-RNA на аналізаторах та тест-системах: Cobas TagMan 48 з автоматичною екстракцією AmpliPrep/Cobas TagMan, HCV Quantative Test, version 2.0.

Ступінь фіброзу встановлювався методом еластометрії на апараті Fibroscan-502 або проводився FibroActi test.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою «STATISTICA 5,5» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Останній належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (ліцензійний №АХХR910А374605FA).

Результати та обговорення.

Згідно отриманим даних в обох групах хворих на ХГС половина пацієнтів мала ІМТ > 25. Так, даний показник був зафіксований у 51,11% пацієнтів групи, які отримували ІФН-вмісну ПВТ та у 50,00% групи, яка отримувала

ла безінтерферонові режими. Серед хворих першої групи переважали особи з високим вірусним навантаженням (більше 600000 IU/ml), що визначалося у 27 (60,00%) пацієнтів, в той час як в другій групі 57,14% (24 особи) хворих мали низьке вірусне навантаження (менше 600000 IU/ml). Проте, достовірної різниці за вірусним навантаженням не було.

Ми також не виявили достовірної різниці в розподілі хворих обох груп за ступенем фіброзу печінки. Початковий фіброз (F1) визначався в 11 хворих (24,44%), які отримували подвійну ПВТ та у 14 хворих (33,33%), яким застосовували безінтерферонові режими лікування. Циротичні зміни в тканині печінки (F4) спостерігалися у 13 (28,89%) пацієнтів першої групи та у 7 (16,67%) – другої групи.

Аналіз ефективності ПВТ за різними режимами встановив, що СВВ відносно була отримана у 64 (73,56%) з обстежених хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу (табл.1). Респондерів серед хворих, які отримували безінтерферонові режими, було в 1,91 рази більше, ніж серед пацієнтів, які лікувалися подвійною ПВТ з інтерфероном. Лише в одного хворого на ХГС на безін-

терфероновому режимі був релапс на 12 тижні від моменту закінчення ПВТ за схемою софосбувір+ледіпасвір. При цьому предикторами релапсу були: ІМТ>25, високе вірусне навантаження та відсутність ШВВ.

У більше третини хворих - респондерів другої групи (15-35,71%) була отримана ШВВ, даний показник серед пацієнтів першої групи склав лише 17,78% (8 осіб). РВВ у пацієнтів – респондерів, які лікувалися препаратами ППД, досягалася в 2,08 рази частіше, ніж серед хворих – респондерів, які отримували подвійну ПВТ з інтерфероном (табл. 2).

Згідно отриманих нами даних поліморфізм гена ІІ-28В впливав на ефективність лікування лише в групі хворих, які отримували подвійну ПВТ з інтерфероном (табл. 3). Так, у пацієнтів – носіїв генотипу СС СВВ відповідь була отримана у 75% випадків, що було в 1,92 та 2,25 рази частіше, ніж серед носіїв СТ та ТТ генотипів, відповідно. Залежності між носійством генотипу гена ІІ-28В та частотою відповіді на лікування при застосуванні безінтерферонових режимів не було виявлено.

Ми встановили, що провідними предикторами неуспішності подвійної ПВТ у обстежених хворих були

Таблиця 1.

Розподіл хворих на ХГС (naïve) в залежності від відповіді на ПВТ

Хворі на ХГС Відповідь на ПВТ	Хворі на ХГС, n=87		Хворі на ХГС, які отримували ІФН схему ПВТ, n=45		Хворі на ХГС, які отримували без ІФН схеми ПВТ, n=42		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Респондери	64	73,56	23	51,11	41	97,62*	0,05
Нон-респондери	23	26,44	22	48,89	1	2,38*	0,05

Примітка: * $p \geq 0,05$ – між респондерами та нонреспондерами при ІФН ПВТ та без ІФН ПВТ.

наявність носійства СТ+ТТ генотипів гену IL-28В та відсутність ШВВ, що спостерігалось у 100% випадків (табл.4). Дещо менший вплив мав ІМТ> 25, що був предиктором відсутності відповіді на терапію у 90,91%. Серед інших чинників були: відсут-

ність РВВ, циротичні зміни в тканині печінки та високе вірусне навантаження. Найменший вплив на частоту СВВ при подвійній ПВТ, за нашими даними, мала наявність вираженого фіброзу (F3).

Таблиця 2.

Розподіл хворих на ХГС в залежності від відповіді на ПВТ

Відповідь на ПВТ	Хворі на ХГС		РВВ		СВВ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хворі на ХГС, які отримували ІФН схему ПВТ, n=45	8	17,78	17	37,78	23	51,11
Хворі на ХГС, які отримували без ІФН схеми ПВТ, n=42	15	35,71	33	78,57*	41	97,62*

Примітка: * $p \geq 0,05$ – між частотою вірусологічної відповіді на різних термінах лікування між двома групами.

Таблиця 3.

Розподіл хворих на ХГС в залежності від отримання СВВ на ПВТ та поліморфізмом гену IL-28В

Хворі на ХГС, які отримали СВВ	Поліморфізм гену IL-28В		СТ		ТТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хворі на ХГС, які отримували ІФН схему ПВТ, n=23	12	75,00	9	39,13	2	33,33
Хворі на ХГС, які отримували без ІФН схеми ПВТ, n=41	9	100	22	95,65*	10	100*

Примітка: * $p \geq 0,05$ – між хворими двох груп в залежності від отримання СВВ на ПВТ та поліморфізмом гену IL-28В

Таблиця 4.

Предиктори релапсу після закінчення ПВТ (група хворих на ХГС, які отримували ІФН схему ПВТ)

Предиктори	Хворі на ХГС, які отримували ІФН схему ПВТ, n=22	
	абс.	%
ІМТ більше 25	20	90,91
Ступінь фіброзу F3	4	18,18
Ступінь фіброзу F4	18	81,82
РВВ	18	81,82
ШВВ	22	100
СТ+ТТ генотип IL-28В	22	100
ВН>600 000 IU/ml	12	54,55

Висновки:

1. СВВ в цілому отримана у 73,56% хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу та була в 1,91 рази частіше серед осіб, які лікувалися безінтерфероновими режимами.

2. Найбільш значущим предикторами неуспішності подвійної ПВТ з інтерфероном у хворих на ХГС було носійство СТ+ТТ генотипів гена ІІ-28В та відсутність ШВВ.

Література

1. Coilly, A.; Fougerou, C.; de Ledinghen, V.; Houssel-Debry, P.; Duvoux, C.; di Martino, V.; Radenne, S.; Kamar, N.; d'Alteroche, L.; Leroy, V.; et al. The association of sofosbuvir and daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation: Results from a large french prospective multicentric ANRS CO23 CUPILT cohort. *J. Hepatol.* 2015, 62, S236–S237.
2. Forns, X.; Charlton, M.; Denning, J.; McHutchison, J.G.; Symonds, W.T.; Brainard, D.; Brandt-Sarif, T.; Chang, P.; Kivett, V.; Castells, L.; et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015, 61, 1485–1494.
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2015.
4. Kiser, J.J.; Burton, J.R., Jr.; Everson, G.T. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 10, 596–606.
5. Burton, J.R., Jr.; O'Leary, J.G.; Verna, E.C.; Saxena, V.; Dodge, J.L.; Stravitz, R.T.; Levitsky, J.; Trotter, J.F.; Everson, G.T.; Brown, R.S.; et al. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J. Hepatol.* 2014, 61, 508–514.
6. Pungpapong, S.; Aqel, B.A.; Koning, L.; Murphy, J.L.; Henry, T.M.; Ryland, K.L.; Yataco, M.L.; Satyanarayana, R.; Rosser, B.G.; Vargas, H.E.; et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2013, 19, 690–700.
7. German-Polina, A.M.; Yang, J.C.; McNair, L.; Shen, G. The pharmacokinetics of Ledipasvir, an HCV specific NS5A inhibitor in HCV-uninfected subjects with moderate and severe hepatic impairment. *Hepatology* 2013.
8. Ira M Jacobson, Gregory J Dore, Graham R Foster, Michael W Fried, Monica Radu, Vladimir V Rafalsky, Larysa Moroz, Antonio Craxi, Monika Peeters, Oliver Lenz, Sivi Ouwerkerk-Mahadevan, Guy De La Rosa, Ronald Kalmeijer, Jane Scott, Rekha Sinha, Maria Beumont-Mauviel / Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*, 2014, vol. 38, P. 408-413
9. Manns, M.; Forns, X.; Samuel, D.; Denning, J.; Arterburn, S.; Brandt-Sarif, T.; Dvory-Sobol, H.; Pang, P.S.; McHutchison, J.G.; Gane, E.; et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: Preliminary results of the prospective solar 2 trial. *J. Hepatol.* 2015, 62, S187–S188.
10. Charlton, M.; Everson, G.T.; Flamm, S.L.; Kumar, P.; Landis, C.; Brown, R.S., Jr.; Fried, M.W.; Terrault, N.A.; O'Leary, J.G.; Vargas, H.E.; et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015, 149, 649–659.
11. Karino, Y.; Toyota, J.; Ikeda, K.; Suzuki, F.; Chayama, K.; Kawakami, Y.; Ishikawa, H.; Watanabe, H.; Hernandez, D.; Yu, F.; et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J. Hepatol.* 2013, 58, 646–654.
12. Sulkowski, M.S.; Jacobson, I.M.; Nelson, D.R. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 1560–1561.
13. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2017.

ЗВ'ЯЗОК РІВНЯ ВІТАМІНУ Д В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗІ СТУПЕНЯМИ ФІБРОЗУ ТА АКТИВНІСТЮ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Л.В. Мороз, Е.Е.О. Мусаєв, О.А. Гайдук, О.Ф. Шкондіна

Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Зв'язок з авторами: Мороз Лариса Василівна – професор, д.мед.н., завідувач кафедру інфекційних хвороб з курсом епідеміології Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, тел. +38 0965363123; E-mail: larisa652002@yahoo.com

У статті представлені результати обстеження 69 хворих з хронічним гепатитом С з різними ступенями фіброзу та активності запального процесу в залежності від рівня вітаміну Д в сироватці крові.

Ключові слова: Хронічний гепатит С, вітамін Д, фіброз

СВЯЗЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д В СЫВОРОТКЕ КРОВИ СО СТЕПЕНЯМИ ФИБРОЗА И АКТИВНОСТЬЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Л.В. Мороз, Е.Е.О. Мусаев, Е.А. Гайдук, Е.Ф. Шкондина

Национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

В статье представлены результаты обследования 69 больных с хроническим гепатитом С с различными степенями фиброза и активностью воспалительного процесса в зависимости от уровня витамина Д в сыворотке крови.

Ключевые слова: хронический гепатит С, витамин Д, фиброз.

ASSOCIATION OF VITAMIN D LEVEL IN SERUM WITH DEGREES OF FIBROSIS AND ACTIVITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS

L.V. Moroz, E.E.O. Musaev, O.A. Haiduk, O.F. Shkondina

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The article presents the results of 69 patients with chronic hepatitis C with different degrees of fibrosis and activity of the inflammatory process, depending on the level of vitamin D in the serum.

Key words: chronic hepatitis C, vitamin D, fibrosis.

Вступ. Хронічний гепатит С (ХГС) розглядається ВООЗ як серйозна проблема галузі охорони здоров'я, що зумовлена глобальним поширенням, тривалим перебігом, ускладненнями [1, 2]. HCV-інфекція характеризується великим відсотком хронізації з подальшим ризиком формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [3-6].

Важливим питанням в лікуванні пацієнтів з ХГС є припинення прогресування фіброзу печінки, що є наслідком різних механізмів ушкодження тканини, викликаних вірусною інфекцією, з кінцевим розвитком цирозу та його ускладнень [7, 8]. У цьому комплексі взаємодії між печінковими та метаболічними факторами, зростає частка досліджень, що підтверджують роль вітаміну Д в важкості перебігу захворювання у пацієнтів з ХГС [9, 10].

Збільшуються докази в різних наукових дослідженнях, що рівні вітаміну Д зворотно корелюють із активністю запального процесу в печінці та стадією фіброзу печінки у пацієнтів з ВГС [11, 12]. Однак, дані інших досліджень не підтверджують зв'язок між рівнем сироваткового вітаміну Д та ступенем морфологічних змін в тканині печінки у хворих на ХГС [13, 14].

Метою нашого дослідження було оцінити рівні вітаміну Д в сироватці крові хворих на ХГС в залежності від фібротичних змін в печінці та активності запального процесу.

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням знаходилося 69 хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу. Серед обстежених було чоловіків 44

(63,8%), жінок 25 (46,2%), середній вік пацієнтів становив $43,72 \pm 1,64$ років. Всі хворі знаходились на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в Вінницькому міському гепатологічному центрі протягом 2013-2016 рр.

Всім хворим була проведена пункційна біопсія печінки з подальшим гістологічним дослідженням біоптатів та визначенням вираженості некрозо-запальних змін та ступеня фіброзу в тканині печінки за METAVIR.

Хворим визначали рівні 25-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН віт. Д₃), вітаміну Д загального, ІL-6 та ІL-1β. Рівень 25-гідроксихолекальцеферолу (25-ОН віт. Д₃) визначався методом хемілюмінесцентного магнетичного імуноаналізу на тест-системах АВВOT Diagnostics (США). Вітамін Д загальний визначався методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем EUROIMMUN (Німеччина). Рівні загального та іонізованого кальцію та фосфору визначалися на тест-системах Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівні ІL-6 та ІL-1β визначали імуноферментними методами з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH, Франція.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою «STATISTICA 5,5» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Останній належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ліцензійний №АХХR910А374605FA.

Результати дослідження. Згідно отриманих даних більше половини з

обстежених хворих на ХГС (55,07% – 38 зразків) мали помірні некрозоzapальні зміни в тканині печінки (A₂) (рис.1). В третині біоптатів (33,33% – 23 зразка) були виявлені ознаки мінімального запалення. Найменша кількість пацієнтів мала виражені некрозоzapальні зміни в печінці (11,60% – 8 зразків).

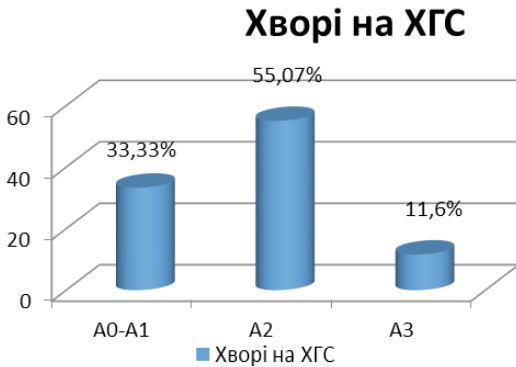


Рисунок 1. Розподіл хворих на ХГС в залежності від ступеня активності запального процесу

Ми не виявили достовірної різниці в рівні 25-ОН віт. Д₃; вітаміну Д загального; загального, іонізованого кальцію та фосфору в сироватці крові у хворих на ХГС в залежності від вираженості некрозоzapальних змін в печінці. Проте, рівні ІЛ-6 та ІЛ-1β проявили зростання, відповідно наростанню запалення в тканині печінки. Так, рівень ІЛ-6 в сироватці крові у хворих з вира-

женими запальними змінами в тканині печінки був в 1,31 разів вищий, ніж у хворих з помірними змінами та аж в 3,8 рази – порівняно з пацієнтами з наявністю мінімального запалення в печінці (табл.1). Рівень ІЛ-1β в сироватці крові зростав при вираженому запаленні в печінці в 1,38 та 2,71 рази, в порівнянні з помірними та мінімальними некрозоzapальними змінами в тканині печінки, відповідно.

Отримані дані показали, що мінімальні фібротичні зміни в печінці (F₀₋₁) були при гістологічному дослідженні в біоптатах 28,98% (20 зразків) обстежених хворих (рис. 2). Помірний фіброз (F₂) фіксувався у 36,23% (25 зразків) хворих на ХГС. Виражені фібротичні зміни в тканині печінки виявляли у 27,54% (19 зразків) пацієнтів. Найменша кількість з обстежених хворих мала циротичні зміни в печінці за даними гістологічного дослідження, лише 7,25% (5 зразків).

На відміну від некрозоzapального процесу, ми виявили зміни рівнів 25-ОН віт. Д₃, вітаміну Д загального у хворих на ХГС з різним ступенем фіброзу печінки. Обидва показники достовірно знижувалися в міру наростання фібротичних змін у тканині

Таблиця 1.

Рівні показників загального вітаміну Д та 25-ОН віт. Д₃ і цитокінів у хворих на ХГС з різними стадіями активності запального процесу

Показники ІГА	ІЛ-6	ІЛ-1В	Вітамін Д загальний, нг/мл	25-ОН віт. Д ₃ , нг/мл
A1 n=23	16,38±0,06	22,21±0,03	29,54±0,850	28,62±1,03
A2 n=38	47,60±0,05*	43,58±0,04*	28,82±0,710	26,29±1,38
A3 n=8	62,26±0,02*	60,17±0,03*	27,25±1,031	23,32±0,56

Примітка*: p<0,05 - порівняно з різними ступенями активності запального процесу

печінки. Так, вже при наявності помірного фіброзу печінки в сироватці крові хворих на ХГС рівень 25-ОН віт. Д₃ знижувався в 1,85 разів (табл. 2). Практично такий показник зберігався в групі хворих з вираженим фіброзом – в 1,76 разів. У пацієнтів з цирозом печінки за даними гістологічного дослідження рівня 25-ОН віт. Д₃, в сироватці крові зменшувався в 2,16 разів.

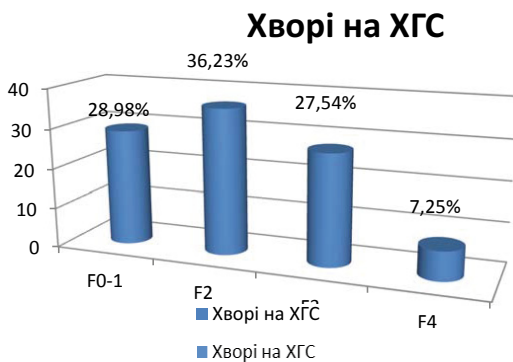


Рисунок 2. Розподіл хворих на ХГС в залежності від ступеня фіброзу.

Аналогічна картина спостерігалася і зі змінами рівня вітаміну Д загального, що зменшувався при помірному фіброзі печінки в 1,24 рази, у порів-

нянні з початковими стадіями фіброзу. Виражена стадія фіброзу печінки у хворих на ХГС супроводжувалася зниженням рівня вітаміну Д загального вже в 1,38 разів. Однак, найбільше зниження даного показника спостерігалось у хворих з циротичними змінами – в 1,74 рази. Як і у випадку з некррозопальними змінами в тканині печінки, не було виявлено достовірних змін у рівнях загального, іонізованого кальцію та фосфору в сироватці крові у хворих на ХГС, в залежності від ступеня фіброзу.

На відміну від зниження рівнів 25-ОН віт. Д₃, вітаміну Д загального, фібротичні зміни в печінці, за нашими даними, супроводжувалися підвищенням рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-1β. Так, рівень ІЛ-6 в сироватці крові у хворих на ХГС вже при наявності помірного фіброзу (F₂) зростав в 2,44 рази порівняно з пацієнтами з початковими стадіями фіброзу (F₀₋₁) (табл.3).

При вираженому фіброзі (F₃) даний показник зростав вже в 3,11 рази. Найбільше рівень ІЛ-6 в сироватці

Таблиця 2.

Рівні показників загального вітаміну Д та 25-ОН віт. Д₃ і показників кальцієво-фосфорного обміну у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу

Показники / Ступені фіброзу	Вітамін Д загальний, нг/мл	25-ОН віт. Д ₃ , нг/мл	Кальцій загальний (сироватка), ммоль/л	Кальцій іонізований (сироватка), ммоль/л	Фосфор, ммоль/л
F0-F1 n=20	34,54±0,85	37,62±1,03	2,33±0,11	1,28±0,04	1,14±0,11
F2 n=25	27,82±0,71*	20,29±1,38*	2,43±0,07	1,25±0,01	1,09±0,04
F3 n=19	24,95±1,03*	21,32±0,56*	2,41±0,08	1,26±0,12	1,11±0,08
F4 n=5	19,89±1,01*	17,43±1,41*	2,39±0,15	1,24±0,09	1,08±0,12

Примітка *: p<0,05 - порівняно з різними ступенями фіброзу

**Рівень показників загального вітаміну Д та 25-ОН віт. Д₃
і цитокінів у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу**

Показники Ступені фіброзу	ІЛ-6	ІЛ-1В	Вітамін Д загальний, нг/мл	25-ОН віт. Д ₃ нг/мл
F ₀ -F ₁ n=20	17,39±0,16	23,31±0,13	34,54±0,85	37,62±1,03
F ₂ n=25	42,50±0,03*	43,51±0,24*	27,82±0,71*	20,29±1,38*
F ₃ n=19	54,16±0,11*	55,27±0,09*	24,95±1,03*	21,32±0,56*
F ₄ n=5	62,26±0,02*	63,17±0,03*	19,89±1,01*	17,43±1,41*

Примітка *: $p < 0,05$ - порівняно з різними ступенями фіброзу

крові зростав у групі хворих з цирозом печінки (F₄) – в 3,56 разів. Стосовно рівня ІЛ-1β, також відбувалося його достовірне зростання в сироватці крові в міру наростання фібротичних змін в печінці в 1,87, 2,37 та 2,71 рази при F₂, F₃ та F₄, відповідно, порівняно з початковим фіброзом (F₀₋₁).

Висновок: спостерігається достовірне зниження рівнів 25-ОН віт. Д₃ та вітаміну Д загального у хворих на ХГС при наростанні фібротичних змін в тканині печінки.

Література

- Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 833-838 [PMID: 27521803 DOI: 10.1016/j.cmi.2016.07.035]
- Вірусний гепатит С: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / [Голубовська О.А. Ліщишина О.М. Андрейчин М.А. та ін.]. – 2014. - Додаток до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 № 233. – 90 с.
- Malham M, Jørgensen SP, Ott P, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. World J Gastroenterol. 2011;17:922-5.
- Oliveira KS. Is there an association between vitamin D and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C? Arq Gastroenterol • 2017. v.54 No.1 Jan/Mar P.- 57-59.
- Baur K, Mertens JC, Schmitt J, et al. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 1H1) variants on fibrosis progression rate in HCV patients. Liver Int. 2012; 32:635-43.
- Gerova DI, Galunska BT, Ivanova II, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in Bulgarian patients with chronic Hepatitis C viral infection. Scand J Clin Lab Invest. 2014;9:1-8.
- Matsumura T, Kato T, Sugiyama N, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production. Hepatology. 2012;56:1231-9.
- Petta S, Cammà C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology. 2010;51:1158–67.
- Rahman AH, Branch AD. Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C? J Hepatol 2013;58:184-9
- Iruzubieta P, Terán, Crespo J, Fábrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. World J Hepatol 2014;6:901-915.

11. Kitson MT, Dore GJ, George J, et al. Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2013;58:467-472.
12. Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, Eslick GD, Roberts SK. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2014;61:1247-1252.
13. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11033-11053 [PMID: 25170193 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11033]
14. Iruzubieta P, Teran A, Crespo J, Fabrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 901-915 [PMID: 25544877 DOI: 10.4254/wjh.v6.i12.901]

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ДОБРОЯКІСНІ ГІПЕРБІЛІРУБІНЕМІЇ

О.М. Радченко, З.О. Гук-Лешневська, О.Й. Комариця

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Зв'язок з авторами: Радченко Олена Мирославівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини ЛНМУ ім. Данила Галицького,
тел. +38 0679396439; E-mail: olradchenko@gmail.com

З метою аналізу клініки та встановлення маркерів перебігу доброякісних функціональних гіпербілірубінемій обстежено 63 чоловіків віком $29,08 \pm 1,65$ років, які проходили стаціонарне лікування. Встановлено, що доброякісні функціональні гіпербілірубінемії у 93,6% молодих чоловіків перебігали без типових скарг, супроводжувалися внутрішньопечінковим холестазом та ураженнями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. За кореляційним аналізом, на перебіг впливає не стільки рівень білірубіну, скільки маркери цитолізу, холестазу, запалення та коагуляції. Лейкопенія периферійної крові може вважатись простим інформативним маркером найбільш несприятливого перебігу, оскільки асоціюється з цитолізом, холестазом, гіперглікемією, гіпокоагуляцією. Контроль за перебігом доброякісних функціональних гіпербілірубінемій вимагає не лише визначення рівня білірубіну в динаміці, а й лужної фосфатази та лейкограми периферійної крові. Лікування уражень стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки за стандартними схемами може провокувати клінічні прояви та прогресування доброякісних функціональних гіпербілірубінемій, оскільки сторонніми ефектами цих медикаментів є лейкопенія, холестаза та цитоліз. Пацієнтам з доброякісними функціональними гіпербілірубінеміями слід уникати багатьох медикаментів.

Ключові слова: доброякісні функціональні гіпербілірубінемії, холестаза, цитоліз, лейкопенія, стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯМИ

Е.М. Радченко, З.О. Гук-Лешневская, О.Й. Комарыца

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

С целью анализа клиники и установления маркеров течения доброкачественных функциональных гипербилирубинемий обследовано 63 пациента (мужчины в возрасте $29,08 \pm 1,65$ лет), лечившихся стационарно. Установлено, что доброкачественные функциональные гипербилирубинемии у 93,6% среди молодых мужчин протекали без типичных жалоб, сопровождалась внутрисеченочным холестазом и поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. За корреляционным анализом, на течение гипербилирубинемий влияет не столько уровень билирубина, сколько маркеры цитолиза, холестаза, воспаления и коагуляции. Лейкопения периферической крови может считаться простым информативным маркером наиболее неблагоприятного течения, поскольку ассоциируется с цитолизом, холестазом, гипергликемией, гипокоагуляцией. Контроль за течением доброкачественных функциональных гипербилирубинемий требует не только определения уровней билирубина в динамике, а и щелочной фосфатазы и лейкограммы периферической крови. Лечение болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки по стандартным схемам у таких пациентов само может провоцировать клинические проявления и прогрессирование доброкачественных функциональных гипербилирубинемий, поскольку побочными эффектами этих медикаментов является лейкопения, холестаз и цитолиз. Пациентам с доброкачественными функциональными гипербилирубинемиями следует избегать многих медикаментов.

Ключевые слова: доброкачественные функциональные гипербилирубинемии, холестаз, цитолиз, лейкопения, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка.

CORRELATION OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH BENIGN HYPERBILIRUBINEMIA

Radchenko O.M., Huk-Leshnevska Z.O., Komaritsa O.Y.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

For analysis of the clinical picture and the establishment of benign functional hyperbilirubinemia markers 63 men, 29.08 ± 1.65 years old, who were undergoing in-patient treatment at hospital, were examined.

It was established that the course of benign functional hyperbilirubinemia in 93.6% of young men was without typical complaints, but accompanied by intrahepatic cholestasis (increased bilirubin and alkaline phosphatase) and lesions of the upper gastrointestinal tract (gastroesophageal reflux disease, esophagitis, cardia and pyloric sphincter failure, gastritis, duodenal-gastric reflux, ulcers, erosion, bubble, duodenitis).

According to the correlation analysis, the course of the disease is influenced not so much by the level of bilirubin, but by the markers of cytolysis, cholestasis, inflammation and coagulation. Leukopenia of peripheral blood can be considered as a simple informative marker of the most unfavorable course, as it is associated with cytolysis, cholestasis, hyperglycemia, and hypocoagulation.

Control of the course of benign functional hyperbilirubinemia requires not only the determination of bilirubin level in the dynamics, but also alkaline phosphatase and WBC differential of peripheral blood.

Treatment of lesions of the esophagus, stomach and duodenum by standard patterns can provoke clinical manifestations and progression of benign functional hyperbilirubinemia, since the side effects of these drugs are leukopenia, cholestasis and cytolysis. Patients with benign functional hyperbilirubinemia should avoid a lot of other medicines.

Key words: benign functional hyperbilirubinemia, cholestasis, cytolysis, leukopenia, esophagus, stomach, duodenum.

Вступ. Доброякісні функціональні гіпербілірубінемії (ДФГБ, спадкові пігментні гепатози) - це ураження печінки дистрофічного характеру, які розвиваються на ґрунті генетично детермінованих ензимопатій з порушенням внутрішньопечінкового обміну білірубину, що приводить до порушень функції печінки. Історія

вивчення ДФГБ налічує понад 115 років. Вперше синдром описаний французьким професором клінічної медицини Ніколасом Августіном Жільбером (1858-1927) (*Gilbert A., Lereboullet P. La cholemie simple familial // Semaine Medicale, 1901*), який багато зробив для розвитку гепатології. Через 50 років після його класичного

опису були відокремлені інші форми ДФГБ – синдроми Кріглера-Наджара (Crigler J.F., Najjar V.A. *Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. Pediatrics*, 1952), Ротора (Rotor A.B.M.L., Florentin A. *Familial nonhemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction. Acta Med Phil.*, 1948), Дабіна-Джонсона (Dubin I.N., Johnson F.B. *Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells; a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. Medicine (Baltimore)*, 1954), Люсі-Дріскола (Lucey-Driscoll). До 1961 року в СРСР було описано лише 30 клінічних спостережень (перший – у 1928 році доктором Ліфшицем). На наших теренах вперше спадковий ДФГБ описав професор нашого університету Юліан Дерик (1963).

Погляди на клінічне значення ДФГБ не є однотайними [2, 3, 5, 6], що зумовлено передовсім антиоксидантними властивостями білірубину. Описано, що синдром Жільбера (СЖ) зменшує вдвічі ризик смерті від візалежних хвороб внаслідок антиоксидантних властивостей білірубину [4, 6], зокрема, білірубину IXa. У декількох дослідженнях описано зменшення ризику кардіоваскулярних хвороб в осіб з СЖ, однак більшою мірою це стосується осіб з генотипом $(TA)_7/(TA)_7$, на відміну від нормального генотипу $(TA)_6/(TA)_6$ [7]. Клінічне значення ДФГБ полягає у тому, що, співіснуючи з хворою людиною все життя, вони можуть впливати на шляхи трансформації усіх ліків в організмі, змінювати природний перебіг інших хвороб внутрішніх органів, і безпосередньо викликати ви-

ражені форми уражень самої печінки та жовчовивідних шляхів. Тому оптимізація діагностики, профілактики та раціонального лікування залишаються важливими напрямками сучасних наукових досліджень.

Метою роботи був аналіз клінічних проявів та встановлення маркерів перебігу ДФГБ на підставі кореляційного аналізу стандартних клініко-лабораторних показників.

Матеріали та методи. Обстежено 63 чоловіки віком від 19 до 77 років (середній вік $29,08 \pm 1,65$ років), які проходили стаціонарне лікування у гастроентерологічному відділенні військово-медичного клінічного центру Західного регіону (2009-2016 рр.) з приводу ДФГБ як основного діагнозу (20/31,7%) чи супутнього (43/68,3%). З них 9/21% - гастроезофагорефлюксна хвороба (ГЕРХ), 12/28% - гастродуоденіт, 8/18% - виразка дванадцятипалої кишки, 9/21% - гастрит, 3/7% - холецистит та жовчні дискінезії, 2/4% - панкреатит, 1/1% - шлункова диспепсія. Також пацієнти мали негативні маркери вірусних гепатитів та заперечували вживання алкоголю. Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0; подані як $M \pm m$; за поріг істотності прийнято $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проведено за Пірсоном серед 29 клінічно-лабораторних показників; зображення істотних кореляцій (плеяда) побудовано на площині із включенням поєднаних параметрів; визначені потужність плеяди (загальна кількість істотних кореляцій, пов'язаних між собою); міцність

плеяди (середнє значення коефіцієнтів кореляції в усій плеяді); кількість основних центрів фокусування (параметри, які мають найбільшу кількість кореляцій) та сукупна сила зв'язків; оцінені кореляції, які існують окремо без включення у плеяди.

Результати та обговорення. Виявилось, що ДФГБ не супроводжувались змінами хвороб травної системи лише у 4,8% (за клінічним діагнозом – у 7,9%), що значно перевищує дані літератури, за якими ДФГБ асоціюється з ураженнями органів травлення у 50% пацієнтів. Це можна пояснити тим, що у дослідженні приймали участь тільки стаціонарні пацієнти з клінічними проявами хвороб.

Відомо, що клініка ДФГБ не є специфічною. Незважаючи на спадковий характер, перші прояви патології pojawiaються, зазвичай, у підлітковому чи молодому віці, коли людина починає виконувати значні фізичні навантаження та піддається впливу інших несприятливих факторів на печінку (алкоголь). Це зумовлює часте виявлення ДФГБ під час строкової військової служби (96% у нашому дослідженні). За даними літератури, частіше хворіють чоловіки. Жовтяницю провокують перевтома, фізичне навантаження, інфекції жовчних шляхів, вживання ліків та/чи алкоголю. Серед обстежених у 2/3,2% симптоми ДФГБ з'явилися після гострого гепатиту А, в 1/1,6% – після гострої респіраторної вірусної інфекції, а 1/1,6% пацієнтів скаржилися на пожовтіння після значного фізичного навантаження. Лише один (1,6%) пацієнт відмічав наявність СЖ з дитинства.

Н.А. Жільбер описав характерну клінічну тріаду: жовтяниця, ксантелазми повік, печінкові маски. За нашими спостереженнями, тріаду Жільбера можна віднести до пізніх проявів, оскільки вона не виявлялась в обстежених хворих. За даними літератури, часто пацієнтів турбують болі в животі різного характеру, диспепсичні явища, астеновегетативні прояви. Фізикальне обстеження виявляє помірне збільшення печінки, деколи і селезінки, якщо синдром перебігає за, так званим, спленомегалічним варіантом, описаним Н.А. Жільбером пізніше (1907). Отже, скарги хворих на ДФГБ були неспецифічними та маскувались передовсім ураженнями стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки.

Серед обстежених пацієнтів (5/7,9%) були у віці 45 років та старші, коли починаються і прогресують ураження серцево-судинної системи. Серед наших обстежених лише один пацієнт мав супутню ішемічну хворобу серця з постійною миготливою аритмією та артеріальною гіпертензією. Загалом, артеріальна гіпертензія діагностувалась у 3/4,8% осіб з ДФГБ, що нижче, ніж у популяції. Хоча специфічність вибірки не дозволяє робити висновків, створюється враження, що ДФГБ є протективним станом щодо кардіоваскулярних уражень, а це відповідає даним літератури [4, 6], проте потребує подальших досліджень.

Параметри загального аналізу крові не відрізнялись від норми, крім незначного збільшення вмісту еритроцитів ($5,33 \pm 0,06 \cdot 10^{12}/л$). Рівень загального білірубину коливався від 19

до 77 мкмоль/л. Його середнє значення перевищувало норму в 1,9 рази і становило $38,16 \pm 1,29$ мкмоль/л з незначним переважанням непрямого (прямий $13,54 \pm 1,17$ мкмоль/л, непрямий $31,46 \pm 2,92$ мкмоль/л, 82% від загального при нормі 75%), це супроводжувалось понаднормовим (на 25%) значенням маркера холестазу лужної фосфатази ($151,44 \pm 9,82$ U/l, при нормі до 120 U/l) при нормальному середньому рівні гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) ($35,25 \pm 6,26$ U/l, норма до 50 U/l). Ізольоване зростання ГГТП у 1/1,6% пацієнта дозволяє припустити, що він приховав надмірне вживання алкоголю. Активність трансфераз загалом не була підвищеною: аланін-амінотрансфераза (АлАТ) $26,45 \pm 1,69$ U/l, аспартат-амінотрансфераза (АсАТ) $23,31 \pm 1,07$ U/l, індекс де Рітиса (АсАТ/АлАТ) $0,99 \pm 0,06$. Тимолова осадова проба також відповідала нормі ($1,63 \pm 0,38$ од.), що разом з нормальним значенням загального фібриногена ($2,99 \pm 0,19$ г/л) та ШОЕ може вказувати, що в обстежених пацієнтів не було активного запалення у печінці. У межах норми були рівні загального білка ($70,20 \pm 4,48$ г/л), креатиніну ($57,20 \pm 3,67$ мкмоль/л), сечовини ($5,06 \pm 0,53$ ммоль/л), глюкози натще ($4,89 \pm 0,08$ ммоль/л), амілази ($59,50 \pm 7,50$ U/l), протромбінового індексу ($86,42 \pm 1,56\%$). Отже, за стандартними біохімічними параметрами, можна говорити лише про синдром холестазу при ДФГБ.

Численні зміни виявлені під час фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС). Вони стосувались змін стра-

воходу (ГЕРХ – 4,2%, езофагіт – 14,9%, поліп без метаплазії – 2,1%), недостатності кардіального (21,3%) та пілоричного (31,9%) сфінктерів, уражень шлунка (гастрит – 63,8%, множинні ерозії – 10,6%, дуоденогастральний рефлюкс – 31,9%, гастропатія еритематозна – 2,1%) та дванадцятипалої кишки (виразки – 10,6%, рубцева деформація – 12,8%, бульбіт та дуоденіт – 38,3%). Тільки у 6,4% хворих з ДФГБ спостерігалась нормальна картина під час ФЕГДС.

За проведеним кореляційним аналізом Пірсона, усі істотні кореляційні зв'язки клініко-лабораторних параметрів утворили дві пляди – одну мереживну з усіма складовими та окрему просту із загального білірубіну та його фракцій (рис. 1). Потужність основної пляди становила 26 зв'язків, міцність 0,59, 5 основних центрів фокусування. Цікаво, що вміст білірубіну не асоціювався з вивченими клініко-лабораторними параметрами. Це може свідчити про те, що клінічний перебіг ДФГБ у більшому ступені визначає не теперішній вміст білірубіну, який може бути стабільно підвищеним, а стан печінки, нирок, активність загально-системного запалення та згортання крові – тобто, провідні загально-присосувальні адаптивні механізми.

Найпотужнішими центрами фокусування виявились рівні лейкоцитів та моноцитів периферійної крові, лужна фосфатаза, АлАТ та індекс де Рітиса, які мали по 4 кореляції з сукупною силою їх середнього ступеня ($0,53 \pm 0,11$). Привертає увагу те, що моноцити периферійної крові, які є основними антиген-презентуючими

клітинами, за умов класичного бактеріального запалення зі збільшенням лейкоцитозу навпаки зменшуються ($r=-0,30, p<0,05$), а їх рівень є паралельним змінам ШОЕ ($r=0,34, p<0,05$).

Тобто, у хворих з ДФГБ будь-яке бактерійне запалення буде перебігати атипово, свідченням чого також є відсутність інших маркерів запалення (СРП, загальний фібриноген, серому-

коїди, сіалові кислоти) у плеяді істотних кореляцій. Підтвердженням цього є поява аденопатії та лімфаденіту з нагноєнням атероми серед обстежених (2/3,2%). Прогресування синдрому холестазу у пацієнтів з ДФГБ буде асоціюватись з цитолізом гепатоцитів (ЛФ та АлАТ $r=0,44, p<0,05$) та порушеннями вуглеводного метаболізму (ЛФ та глюкози $r=0,59, p<0,05$).

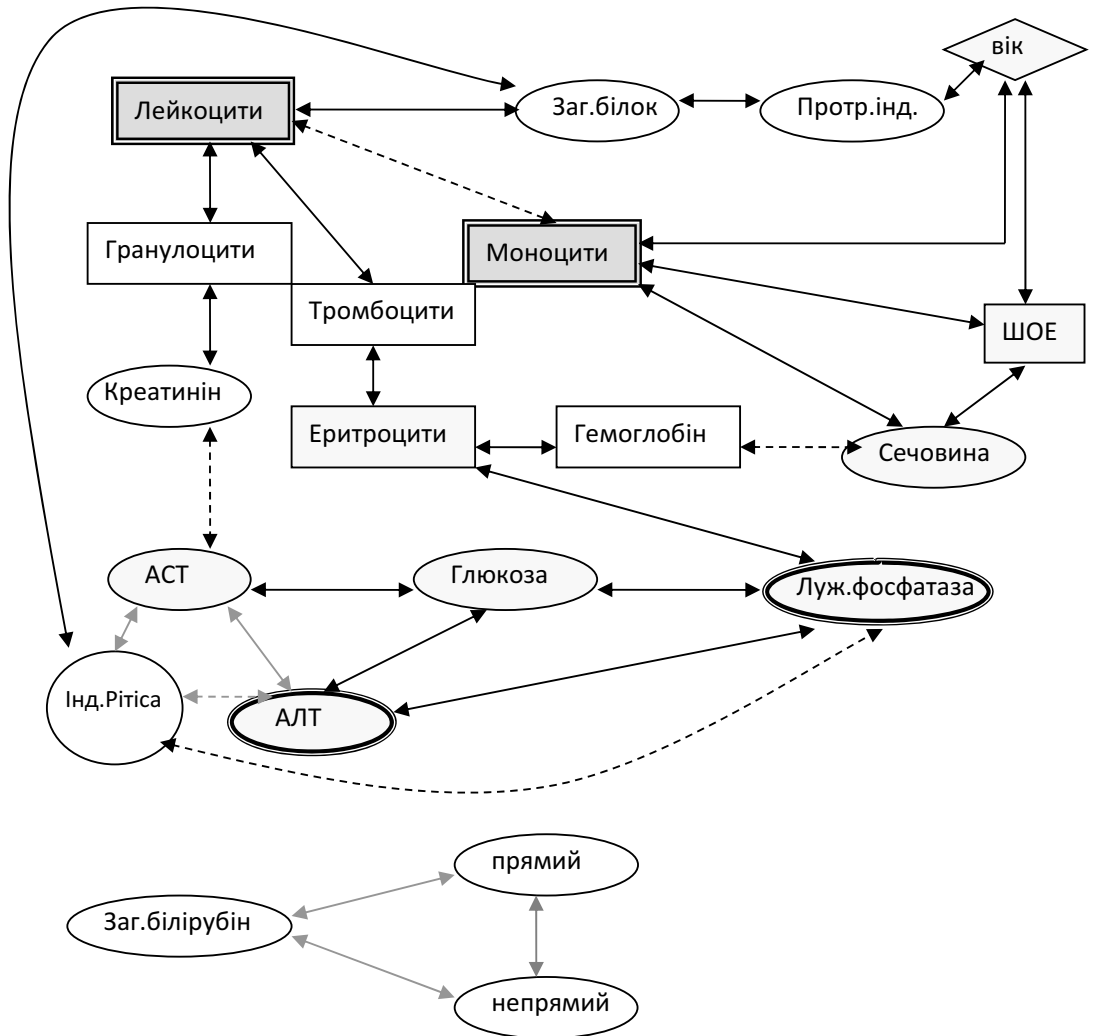


Рисунок 1. Кореляційні зв'язки лабораторних параметрів хворих з доброякісними гіпербілірубінеміями (пряма лінія – прямий зв'язок ($p<0,05$), пунктир – обернений ($p<0,05$), лінія сірого кольору – $p=0,06-0,07$).

За проведеним аналізом, найбільш несприятливим для пацієнтів з ДФГБ буде лейкопенія периферійної крові, оскільки вона супроводжувалась: 1) зменшенням гранулоцитів (лейкоцити і гранулоцити $r=0,30$, $p<0,05$), що асоціюється зі зростанням трансаміназ, лужної фосфатази та гіперглікемією; 2) тромбоцитопенією, що зумовлює схильність до кровотеч (лейкоцити з тромбоцитами $r=0,55$, $p<0,05$), а це призводить до анемії зі зростанням сечовини як маркера підвищеного катаболізму; 3) моноцитозом (лейкоцити з моноцитами $r=-0,30$, $p<0,05$), який сам корелює з вмістом сечовини та ШОЕ; 4) гіпопротеїнемією (лейкоцити і білок крові $r=0,70$, $p<0,05$), яка супроводжується зменшенням протромбінового індексу (гіпокоагуляція). Особливо небезпечні такі прояви в осіб старшого віку (істотні зв'язки з віком). Отже, лейкопенію периферійної крові у хворих на ДФГБ можна вважати простим інформативним несприятливим маркером клінічного перебігу і потреби перегляду лікувальної тактики. Прогресування ураження печінки зі зростанням трансаміназ та лужної фосфатази буде опосередковано приводити до послаблення антибактеріального захисту, геморагічного та анемічного синдромів, активації неспецифічного запалення. Хоча у наше дослідження були залучені молоді (середній вік 29 р.) військовослужбовці, середні значення лабораторних показників яких були в межах норми, у 3,2% з них загальна кількість лейкоцитів була низькою (в межах $4 \times 10^9/\text{л}$), тобто саме на них слід звертати увагу лікарям.

Встановлення діагнозу ДФГБ зумовлює зміну стратегії і тактики лікування такого пацієнта на все життя. Тому він обов'язково має бути не просто поінформований про хворобу, а й ознайомлений з необхідністю дотримання певних рестрикцій. Лікування має обов'язково розпочинатись з модифікації стилю життя, що вимагає ретельної тривалої роботи та зусиль як пацієнта так і лікаря. Протипоказані значні фізичні навантаження та алкоголь, а харчування має бути раціональним з контролем калоражу для попередження збільшення маси тіла та розвитку чи прогресування стеатозу печінки, що практично неможливо здійснити в умовах військової служби. Обов'язковою умовою є перегляд усіх медикаментів, що приймає пацієнт, дози усіх препаратів мають бути ретельно вивірені, кількість медикаментів має бути зменшена до мінімуму. Слід виключити засоби, які викликають чи посилюють холестаза та цитоліз у печінці або призводять до лейкопенії.

Вкрай важливо, що сторонні ефекти переважно одночасно викликають ті самі лікарські засоби. З цієї точки зору найбільш проблемним стає лікування хвороб травної системи, які були супутніми серед 93,6% обстежених нами пацієнтів з ДФГБ.

За даними Державного формуляра лікарських засобів (2016) [1], підготовленим Державним експертним центром МОЗ України, що містить рекомендації щодо раціонального призначення та використання лікарських засобів з урахуванням ефективності,

безпеки та економічної доцільності їх застосування, лейкопенію і холестаза одночасно можуть викликати усі макроліди, синтетичні пеніциліни, метронідазол, тетрацикліни та інгібітори протонної помпи, які становлять основу антихелікобактерійної терапії, причому у високих дозах, а тривалість такої терапії збільшується з кожним оновленням Маастрихтського консенсусу. Цілком можливо, що саме антихелікобактерійна та антикислотна терапії могли провокувати клінічні та лабораторні прояви ДФГБ у більшості обстежених пацієнтів.

Крім того, до лейкопенії та холестазу можуть призводити усі блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, а також цефалоспорици, аміноглікозиди, карбопеніци, лінкозаміди, сульфаніламід, тобто, практично усі антибактеріальні засоби, що застосовуються зараз у клінічній практиці. Ці ж ефекти притаманні основним кардіологічним препаратам, зокрема, блокаторам кальцієвих каналів, інгібіторам ангіотензин-перетворювального ферменту та сартанам, сечогінним, у тому числі, їх фіксованим комбінаціям, статинам, антикоагулянтам, а також деяким пероральним гіпоглікемічним (глімпі-

рид), антипроліферативним (лефлюномід), нестероїдним протизапальним (мелоксикам) препаратам. Також хворим з ДФГБ не слід призначати засоби, які викликають моноцитоз (грізофульвін та галоперидол) [1].

Висновки. 1. Доброякісні функціональні гіпербілірубінемії серед молодих чоловіків перебігають без типових скарг, супроводжуються внутрішньопечінковим холестазом (зростання білірубіну і лужної фосфатази) та ураженнями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (93,6%). 2. Лейкопенія периферійної крові може вважатись маркером несприятливого перебігу, оскільки асоціюється з цитолізом, холестазом, гіперглікемією, гіпокоагуляцією. 3. Контроль за перебігом ДФГБ вимагає не лише визначення рівня білірубіну, а й лужної фосфатази та лейкограми периферійної крові. 4. Лікування уражень стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки за стандартними схемами може провокувати як клінічні прояви ДФГБ, так і зумовлювати їх прогресування. 5. Пацієнтам з ДФГБ слід уникати багатьох медикаментів. Перспективним є вивчення впливу медикаментів на стан функції печінки.

Література

1. Державний формуляр лікарських засобів – Вип.8. – К., 2016. – 1076 с.
2. Радченко О.М. Випадок синдрому Жильбера: динаміка печінкових проб під впливом урсодезоксихолевої кислоти / О.М. Радченко, М.С. Пецюх, О.Й. Комариця // Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини: Тези доповідей. – Одеса, 2015. – С. 115-116.
3. Радченко О.М. Зв'язки клініко-лабораторних показників у визначенні перебігу доброякісних гіпербілірубінемії / Радченко О.М., Гук-Лешневська З.О., Комариця О.Й. // Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна і немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє. – Харків, 2017. - С. 234.

4. Coexistence of Gilbert syndrome with hereditary haemolytic anaemias / K. Rawa, A.Adamowicz-Salach, M.Matysiak et al. // J. Clin. Pathol. – 2012. - Vol.65, №7. – P.663-665.
5. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels / L.Vítek, M.Jirsa, M.Brodanová et al. // Atherosclerosis. – 2002. - Vol.60, № 2. – P. 449–456.
6. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study / L.J. Horsfall, I.Nazareth, S.P.Pereira, I.Petersen // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013.-Vol. 28, №10. – P. 1643-1647.
7. Schwertner H.A. Gilbert syndrome, UGT1A1*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin / H.A. Schwertner, L. Vítek // Atherosclerosis. - 2008. - Vol.198, №1. – P.1–11.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ІНТЕРФЕРОНОВИХ СХЕМ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ПОШУК ПРЕДИКТОРІВ СТІЙКОЇ ВІРУСОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДІ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Т.І. Коваль

Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Зв'язок з автором: Т.І. Коваль – доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією УМСА, м. Полтава, тел. +38 0506623802; E-mail: kovalti@ukr.net

Метою даного дослідження було покращення ефективності інтерферонових схем противірусної терапії ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів шляхом виявлення основних предикторів досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Негативними предикторами досягнення СВВ у ВІЛ-інфікованих із 1 генотипом ВГС при потрібній противірусній терапії виявлені: відсутність вірусологічної відповіді на 4 тижні лікування ($r_s = -0,564$, $p = 0,000$), зловживання алкоголем ($r_s = -0,290$, $p = 0,086$), тромбоцитопенія ($r_s = -0,378$, $p = 0,023$) і фіброз F4 ($r_s = -0,290$, $p = 0,086$).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ХГС, противірусна терапія, софосбувір, стійка вірусологічна відповідь

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОВЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХГС И ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ СТОЙКОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Т.И. Коваль

Высшее государственное учебное заведение «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Целью данного исследования было улучшение эффективности интерфероновых схем ПВТ ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов путем выявления основных предикторов достижения стойкого вирусологического ответа. Негативными предикторами достижения стойкого вирусологического ответа у ВИЧ-инфицированных с 1 генотипом ВГС при тройной ПВТ выявлены: отсутствие вирусологического ответа на 4 недели лечения ($r_s = -0,564$, $p = 0,000$), злоупотребление алкоголем ($r_s = -0,290$, $p = 0,086$), тромбоцитопения ($r_s = -0,378$, $p = 0,023$) и фиброз F₄ ($r_s = -0,290$, $p = 0,086$).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ХГС, противовирусная терапия, софосбувир, стойкий вирусологический ответ.

PROGNOSIS OF THE EFFECTIVENESS OF HEPATITIS C TREATMENT WITH INTERFERON-BASED REGIMENS AND SEARCH FOR PREDICTORS OF STABLE VIRAL RESPONSE IN HIV-INFECTED PATIENTS

T.I. Koval

State Higher Educational establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

The aim of this study was to improve the efficacy of interferon-based therapy of hepatitis C in HIV-infected patients by identifying the main predictors of achieving a sustained virologic response. Negative predictors of achieving a sustained virologic response of interferon-based therapy in HIV-infected patients with 1 genotype HCV were: absence of virologic response during the 4th week of treatment ($rS = -0.564$, $p = 0.000$), alcohol abuse ($rS = -0.290$, $p = 0.086$), thrombocytopenia ($rS = -0.378$, $p = 0.023$) and fibrosis F4 ($rS = -0.290$, $p = 0.086$).

Key words: HIV-infection, HCV, antiviral therapy, sofosbuvir, sustained virologic response

Актуальність. Застосування інтерферонових схем противірусної терапії (ПВТ) хронічного гепатиту С (ХГС) є однією із найскладніших проблем сучасної інфектології, що обумовлено розвитком побічних ефектів і низькою ефективністю даних схем як у ХГС-моноінфікованих, так і у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [1, 2]. Впровадження у клінічну практику препаратів прямої противірусної дії призвело до прориву в лікуванні ХГС і суттєво підвищило його ефективність [3, 4, 5]. Клінічні дослідження інгібітора полімерази NS5В софосбувіра (SOF) продемонстрували, що його включення в схему лікування ХГС пегільованим інтерфероном (PEG-IFN) і рибавіри-

ном (RBV) протягом 12 тижнів підвищує ефективність ПВТ до 87-92% [2, 3, 5]. Незважаючи на появу нових безінтерферонових режимів противірусної терапії, інтерфероновмісні схеми залишаються в міжнародних і національних протоколах лікування ХГС і можуть бути рекомендовані певним категоріям пацієнтів [2, 4, 5]. Питання щодо ефективності інтерферонових схем ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишається недостатньо з'ясованим: за даними деяких авторів визначається на рівні ХГС-моноінфікованих, за іншими – відмічається зниження ефективності цієї схеми у даної категорії хворих [2, 5, 6, 7]. Тому індивідуальний відбір

пацієнтів на інтерферонові схеми лікування ХГС серед ВІЛ-інфікованих з урахуванням предикторів досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) залишається актуальним для практичної охорони здоров'я.

Мета дослідження – покращити ефективність інтерфероновісних схем ПБТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів шляхом визначення основних предикторів досягнення СВВ.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 215 хворих на ХГС, 173 моноінфікованих та 42 ВІЛ-інфікованих. Хворі знаходилися під спостереженням у Полтавському обласному центрі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом та у Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні. Дизайн дослідження – проспективне когортне.

Діагноз ХГС та ВІЛ-інфекції встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду, верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів даних інфекцій (для ХГС – виявлення в крові антитіл ВГС IgG методом ІФА та РНК ВГС методом ПЛР у режимі реального часу із генотипуванням та визначенням вірусного навантаження (ВН); для ВІЛ-інфекції – виявлення антитіл до ВІЛ у крові методом ІФА).

Подвійна ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) проводилась за схемою: PEG-IFN α в дозі 1,5 мкг/кг/тижд (або 180 мкг/тижд) у комбінації з RBV у дозі 1000-1200 мг на добу, залежно від маси тіла протягом 24 тижнів у пацієнтів із 3 і 48 тижнів із 1 генотипами ВГС.

При проведенні потрійної ПБТ ХГС (SOF+PEG-IFN α +RBV) схема доповнювалась софосбувіром у дозі 400 мг на добу, а її тривалість, незалежно від генотипу, становила 12 тижнів. Ефективність лікування оцінювалась за досягненням СВВ через 24 тижні після закінчення подвійної та через 12 – потрійної ПБТ [4]. ВІЛ-інфікованим пацієнтам ПБТ ХГС призначалась при умові відсутності активних форм опортуністичних інфекцій та при рівні CD4 лімфоцитів вище 350 кл/мкл.

Для досягнення поставленої мети хворі були розподілені на групи:

- Іа – 23 ВІЛ-інфікованих із ХГС, які отримували подвійну ПБТ ХГС (PEG-IFN+ RBV);
- Іб – 130 ХГС-моноінфікованих, які отримували подвійну ПБТ ХГС (PEG-IFN+ RBV);
- Іа – 19 ВІЛ-інфікованих із ХГС, які отримували потрійну ПБТ ХГС (SOF+PEG-IFN+RBV);
- Іб – 43 ХГС-моноінфікованих, які отримували потрійну ПБТ ХГС (SOF+PEG-IFN+ RBV).

Статистичний аналіз результатів дослідження проведено за допомогою програми «SPSS 17.0». Вірогідність відмінностей кількісних результатів оцінювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні, якісних – точного тесту Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов аналізу. Кількісну оцінку зв'язку між двома рядами бінарних ознак проводили за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s). Для виявлення асоціацій між окремими показниками застосовували простий логістичний регресійний аналіз. Для створення клі-

нічної прогностичної моделі перемінні з рівнем значимості $p < 0,05$ використовувались у множинному логістичному регресійному аналізі шляхом покрокового включення для ідентифікації достовірних незалежних предикторів, де внесок кожного відображався величиною статистики χ^2 Вальда і коефіцієнтом регресії.

Результати дослідження. Загальна характеристика пролікованих за віком, статтю та іншими соціально-демографічними і клінічними характеристиками представлена у табл.1.

Згідно даних, представлених у табл.1, пацієнти виявилися рівноцінними за віком, переважанням чоловічої статі, генотипом ВГС, носите-

Таблиця 1.

Основні соціально-демографічні та клінічні характеристики ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ХГС, які отримували подвійну (PEG-IFN α +RBV) і потрійну (SOF+PEG-IFN α +RBV) ПБТ ХГС

Ознаки	Подвійна ПБТ ХГС		Потрійна ПБТ ХГС		p
	Ia n=23	Ib n=130	IIa n=19	IIb n=43	
Середній вік, роки (M \pm m)	40,4 \pm 1,2	40,7 \pm 0,8	40,6 \pm 1,5	38,8 \pm 1,1	p ₁ =0,856 p ₂ =0,435
Стать, чоловіки, n (%)	16 (69,6)	82(63,1)	12 (63,2)	35 (81,4)	p ₁ =0,642 p ₂ =0,197
Вживання алкоголю >40г/добу, n (%)	2 (8,6)	27 (20,8)	5 (26,3)	8 (18,6)	p ₁ =0,631 p ₂ =0,513
Використання ін'єкційних наркотиків, n (%)	18 (78,3)	15 (11,5)	13 (68,4)	29 (67,4)	p ₁ =0,000 p ₂ =1,000
Індекс маси тіла \geq 25 кг/м ² , n (%)	7 (30,4)	67 (51,5)	4 (21,1)	23 (53,5)	p ₁ =0,073 p ₂ =0,026
Генотип ВГС, n (%)					
1	13 (43,5)	84 (64,6)	14 (73,7)	21 (48,8)	p ₁ =0,458
3	10 (56,5)	46 (35,4)	5 (26,3)	22 (51,2)	p ₂ =0,097
Стадії фіброзу печінки n (%)					
F ₁ -F ₂	16 (69,6)	78 (60,0)	11 (57,9)	26 (60,5)	p ₁ =0,488 p ₂ =1,000
F ₃ -F ₄	7 (30,4)	52 (40,0)	8 (42,1)	17 (39,5)	p ₁ =0,5768
F ₄	1(4,3)	32(24,6)	8(42,1)	16 (39,5)	p ₂ =1,000 p ₁ =0,028 p ₂ =0,513
Генотип гена TLR4: носіїство алелі 299Gly	8 (34,8)	20 (15,4)	5 (26,3)	3 (7,0)	p ₁ =0,039 p ₂ =0,050
Генотип гена TLR7: носіїство алелі 11Leu	5 (21,7)	23 (17,7)	5 (26,3)	8 (18,6)	p ₁ =0,125 p ₂ =0,513
Попередній невдалий досвід ПБТ ХГС, n (%)	0 (0,0)	5 (3,8)	5 (26,3)	9 (20,9)	p ₁ =0,770 p ₂ =0,744

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням критеріїв χ^2 та Мана-Уїтні залежно від передумов аналізу при порівнянні: p₁ – Ia і Ib, p₂ – IIa і IIb груп.

лями алелі 11Leu гена TLR7 та часткою осіб, які зловживали алкоголем. Серед ХГС-моноінфікованих, порівняно з ВІЛ-інфікованими, частіше реєструвалася надлишкова вага – в 1,7 ($p_1=0,073$) у Ib та в 2,5 ($p_2=0,026$) рази у IIb групах. ВІЛ-інфіковані із ХГС Ia групи достовірно частіше споживали ін'єкційні наркотики – 78,3% (Ib група – 11,5%, $p_1=0,000$), в них рідше діагностували стадію фіброзу F4 – 4,3% (Ia – 24,6%, $p_1=0,028$). Серед ВІЛ-інфікованих із ХГС, порівняно з ХГС-моноінфікованими, частіше реєстрували носіїв поліморфної алелі 299Gly гена TLR4: у Ia групі в 2,2 ($p_1=0,039$), у IIa в 1,4 ($p_2=0,050$) рази, що відображає загальну тенденцію щодо наявності поліморфної алелі 299Gly гена TLR4 серед ВІЛ-інфікованих із ХГС.

Аналіз ефективності ПВТ ХГС показав, що СВВ при лікуванні подвійною схемою (PEG-IFN α +RBV) досягли 39,1% ВІЛ-інфікованих із ХГС та 57,7% пацієнтів моноінфікованих ХГС, потрійною (SOF+PEG-IFN α +RBV) – 94,7% і 95,3% відповідно (рис. 1).

Однак, як видно з даних представлених на рис.1, ефективність обох схем залежала від генотипу ВГС: при 1 – у Ia групі СВВ була досягнута лише у 15,4%, що в 2,9 рази рідше, ніж у пацієнтів Ib ($p=0,042$), а при 3 – у 70,0% і 80,4% відповідно ($p=0,822$). При потрійній ПВТ ХГС СВВ була досягнута у 100% пацієнтів IIa і IIb груп з 3 генотипом ВГС, та у 92,9% і 90,5% з 1 генотипом вірусу ($p=1,000$).

При детальному аналізі невдалих випадків лікування встановлено, що загалом питома вага ВІЛ-інфікованих

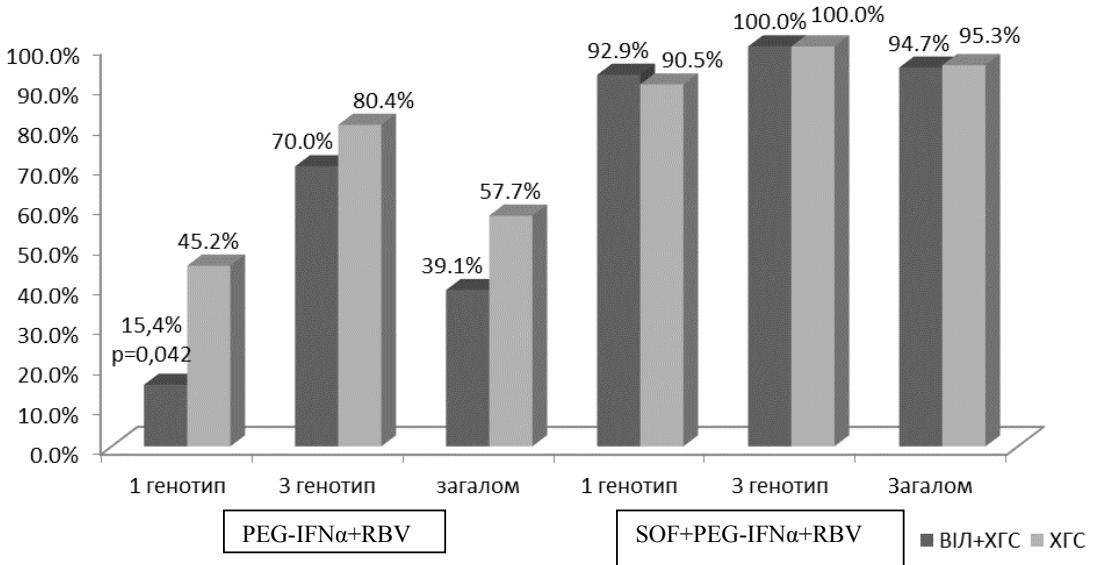


Рисунок 1. Частота досягнення стійкої вірусологічної відповіді при подвійній (PEG-IFN α +RBV) та потрійній (SOF+PEG-IFN α +RBV) ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, залежно від генотипів ВГС.

Примітка: p - рівень значимості, отриманий із використанням критерію χ^2 .

із ХГС, які передчасно перервали подвійну ПВТ (PEG-IFN α +RBV), складала 47,8%, що виявилось у 2,9 рази частіше, ніж серед хворих Ib групи ($p=0,002$). Найчастіше відмічали відсутність РВВ (17,4% в Ia і 14,6% в Ib групах), що обумовило передчасне припинення ПВТ. У незначній кількості хворих мав місце прорив вірусної реплікації після 12 тижня лікування (8,7% і 7,7% відповідно групам). Привертало увагу, що серед ВІЛ-інфікованих із ХГС виявлялася значна кількість пацієнтів, які завчасно припинили ПВТ: за власним бажанням – 21,7% (серед пацієнтів із ХГС-моноінфекцією – 0,7%, $p_1=0,000$) та за медичними показаннями – 8,7% і 0,8%, відповідно ($p_2=0,095$), що пояснюється як наявністю серйозних побічних ефектів даної схеми, так і низькою мотивацією цієї категорії пацієнтів щодо лікування (табл. 2). Тобто

загалом майже половина невдалих випадків лікування ХГС подвійною схемою ПВТ (PEG-IFN α +RBV) серед ВІЛ-інфікованих була обумовлена переважно не об'єктивними, а суб'єктивними причинами, а саме, відмовою пацієнтів від продовження терапії.

При лікуванні потрійною схемою ПВТ (SOF+PEG-IFN α +RBV) передчасного переривання ПВТ, у тому числі за особистою відмовою хворих, не відмічалось, а невдачі лікування були зумовлені виключно рецидивами реплікації ВГС після закінчення ПВТ, як у ВІЛ-інфікованих із ХГС так і у ХГС-моноінфікованих (табл. 2).

З метою оцінки причин невдачі ПВТ ХГС були проаналізовані – частота розвитку гематологічних порушень та, відповідно, частота корекції доз противірусних препаратів у ході ПВТ (табл. 3).

Таблиця 2.

Основні причини невдачі подвійної (PEG-IFN α +RBV) і потрійної (SOF+PEG-IFN α +RBV) ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (абс. число та %)

Причини невдачі	Подвійна ПВТ ХГС		Потрійна ПВТ ХГС		p
	Ia n=23	Ib n=130	IIa n=19	IIb n=43	
Відсутність РВВ	4 (17,4)	19 (14,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_1=0,753$ $p_2=1,000$
Вірусологічний прорив	2 (8,7)	10 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_1=1,000$ $p_2=1,000$
Рецидив	3 (13,0)	16 (12,3)	1(5,2)	2(4,6)	$p_1=1,000$ $p_2=1,000$
Передчасне переривання ПВТ, з них: при відсутності РВВ, за медичними показаннями, за відмовою пацієнта	11 (47,8)	21 (16,2)	0(0,0)	0(0,0)	$p_1=0,002$
	4 (17,4)	19 (14,6)	0(0,0)	0(0,0)	$p_1=0,753$
	2 (8,7)	1 (0,8)	0(0,0)	0(0,0)	$p_1=0,095$
	5 (21,7)	1 (0,8)	0(0,0)	0(0,0)	$p_1=0,000$

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням критерію χ^2 при порівнянні: p_1 – Ia і Ib, p_2 – IIa і IIb груп.

**Частота розвитку гематологічних порушень
під час подвійної (PEG-IFN α і RBV) і потрійної (SOF+PEG-IFN α і RBV)
ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (абс. число та %)**

Гематологічні порушення	Подвійна ПВТ ХГС		Потрійна ПВТ ХГС		p
	Ia n=23	Ib n=130	IIa n=19	IIb n=43	
Лейкопенія <1,5x10 ⁹ /л	5 (21,7)	17 (13,1)	7 (36,8)	1 (2,3)	p ₁ =0,331 p ₂ =0,426 p ₃ =0,001
Тромбоцитопенія <90x10 ⁹ /л	3 (13,0)	8 (6,1)	1 (5,2)	2 (4,6)	p ₁ =0,148 p ₂ =0,156 p ₃ =0,852
Зниження гемоглобіну <100г/мл	5 (21,7)	14 (10,8)	5 (26,3)	0 (0,0)	p ₁ =0,168 p ₂ =1,000 p ₃ =0,002

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням критерію χ^2 при порівнянні: p₁ – Ia і Ib, p₂ – Ia і IIa груп, p₃ – IIa і IIb груп.

З'ясували, що у ВІЛ-інфікованих із ХГС під час ПВТ (PEG-IFN α +RBV) у 1,5-2,0 рази частіше, ніж при ХГС-моноінфекції, розвивалися лейкопенія, тромбоцитопенія і зниження гемоглобіну <100 г/мл, однак без статистично значимої різниці між групами. Відносно розвитку гематологічних змін хворі IIa групи в 1,6-2,0 рази частіше потребували зменшення дози PEG-IFN α і RBV (табл. 4). Як зазначено вище, внаслідок розвитку гематологічних порушень ВІЛ-інфіковані із ХГС частіше переривали ПВТ за медичними показаннями – 8,7% (при ХГС-моноінфекції – 0,8%, p₃=0,095). Додавання у подвійну схему ПВТ ХГС софосбувіру суттєво позначилося на частоті розвитку побічних ефектів препаратів у ВІЛ-інфікованих хворих: частіше розвивалися лейкопенія – у 36,8% (в групі ХГС-моноінфікованих – у 2,3%, p₃=0,001) і зниження гемогло-

біну <100 г/мл – 26,3% і 0,0% відповідно (p₃=0,002). Внаслідок цього більше половини ВІЛ-інфікованих із ХГС (52,3%) потребували корекції доз протівірусних препаратів – 10 із 19 (табл. 4).

Зважаючи на низьку ефективність подвійної схеми ПВТ (PEG-IFN α +RBV), представилося за доцільне з'ясувати негативні предиктори досягнення СВВ. З метою їх ідентифікації у 97 пацієнтів з 1 генотипом ВГС (з них 13 із ВІЛ-інфекцією та 84 із ХГС-моноінфекцією) були проаналізовані 34 фактори, що включали: наявність ВІЛ-інфекції; біологічні (стать, вік, надлишкова вага); поведінкові (тютюнопаління, зловживання алкоголем, вживання внутрішньовенних наркотиків); пов'язані з ВГС (ВН), із організмом хазяїна (наявність супутніх хронічних захворювань і позапечінкових проявів ХГС); лабораторні показники, що характе-

Таблиця 4.

**Зниження доз PEG-IFN і RBV протягом подвійної (PEG-IFN α +RBV)
і потрійної (SOF+PEG-IFN α +RBV) ПВТ ХГС
у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (абс. число та %)**

Корекція доз препаратів	Подвійна ПВТ ХГС		Потрійна ПВТ ХГС		p
	Ia n=23	Ib n=130	IIa n=19	IIb n=43	
Зниження дози PEG-IFN α	5 (21,7)	17 (13,1)	7 (36,8)	1 (2,3)	p ₁ =0,001 p ₂ =0,426 p ₃ =0,006
Зниження дози RBV	5 (21,7)	14 (10,8)	5 (26,3)	0 (0,0)	p ₁ =0,002 p ₂ =1,000 p ₃ =0,006

Примітка: p- рівень значимості отриманий із використанням критерію χ^2 при порівнянні: p₁ - IIa і IIb, p₂ - Ia і Ib, p₃ - Ib і IIb груп.

ризують функціональний стан печінки (підвищена активність трансаміназ, ГГТП, ЛДГ, лужної фосфатази, загального білірубіна, зниження рівня сироваткового альбуміна); досягнення швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ) та повної ранньої вірусологічної відповіді (РВВ); зменшення доз PEG-IFN α або RBV протягом ПВТ, а також дані обстеження на генетичні маркери (наявність або відсутність поліморфних алелів 11Leu гена TLR7 і 299Gly гена TLR4, генотип інтерлейкіна 28 β).

З'ясувалося, що статистично значимі асоціації із відсутністю досягнення СВВ при 1 генотипі ВГС мали: чоловіча стать, наявність хронічного холециститу, підвищені рівні загального білірубіну, висока швидкість прогресування фіброзу печінки, фіброз печінки F₄, відсутність ШВВ, та носійство поліморфної алелі 299Gly гена TLR4 (рис. 2).

Таким чином, серед 34 потенційних негативних предикторів досяг-

нення СВВ при подвійній ПВТ ХГС у пацієнтів із 1 генотипом ВГС виявилося 8 найзначніших, які в подальшому були включені в покроковий множинний логістичний регресійний аналіз, за даними якого отримана модель прогнозування відсутності СВВ при подвійній ПВТ (PEG-IFN α +RBV) у хворих із 1 генотипом ВГС (табл. 5).

Тобто, в фінальну прогностичну модель увійшли 3 предиктори: носійство алелі 299Gly гена TLR4, відсутність досягнення ШВВ і фіброз печінки F₄. Дана модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2=5,727$, p=0,002) із операційними характеристиками: чутливість – 67,6%, специфічність – 97,4%, позитивне предикторне значення – 88,4%, негативне предикторне значення – 76,1%. Площа під ROC-кривою моделі склала 0,7908, що, згідно загальноприйнятій експертній шкалі, свідчить про гарну прогностичну здатність і доводить її ефективність для практичного застосування (рис. 3).

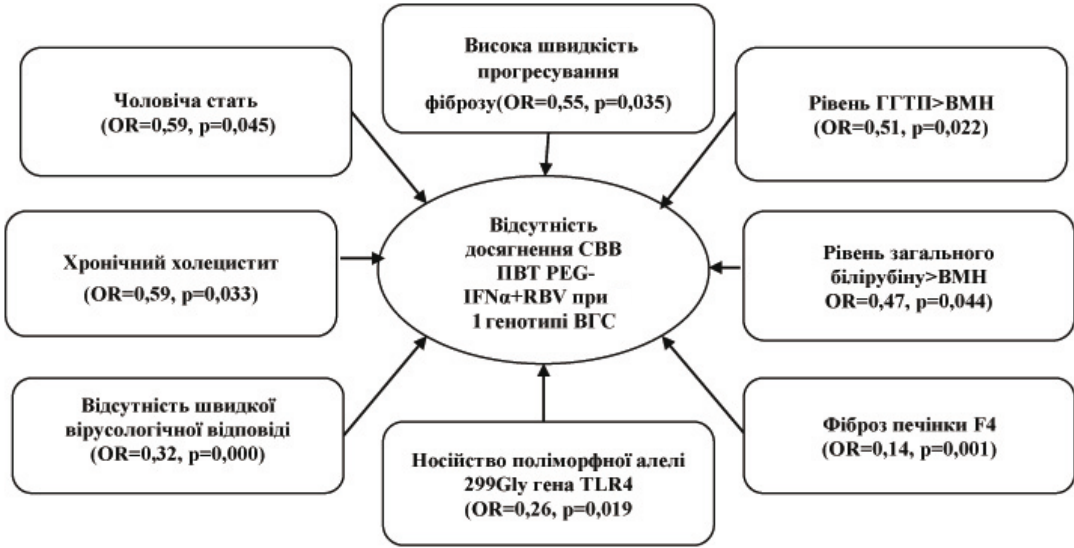


Рисунок 2. Негативні предиктори досягнення СВВ при подвійній ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 1 генотипом ВГС.

Таблиця 5.

Модель прогнозування відсутності СВВ при ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 1 генотипом ВГС

Предиктори	B	m	χ^2 Вальда	p	OR	95% CI
Носійство алелі 299Gly гена TLR4	-1,634	,714	5,239	0,022	0,195	0,048-0,791
Відсутність досягнення ШВВ	-1,914	,531	12,985	0,000	0,148	0,052-0,418
Фіброз печінки F ₄	-1,605	,713	5,068	0,024	0,201	0,050-0,812
α	1,424	,450	10,016	0,002	4,154	

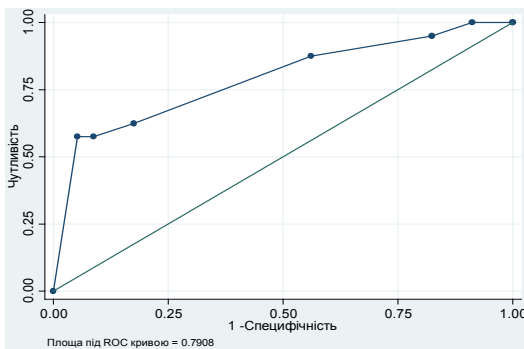


Рисунок 3. ROC-крива фінальної прогностичної моделі негативних предикторів досягнення СВВ при подвійній ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 1 генотипом ВГС.

Пошук предикторів ефективності ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 3 генотипом ВГС проводився аналогічно пацієнтам із 1 генотипом. Проаналізовані результати ПБТ 56 осіб (10 ВІЛ-інфікованих із ХГС і 46 ХГС-моноінфікованих), з яких 44 (78,6%) досягли СВВ. За даними регресійного аналізу, серед 34 проаналізованих факторів виявлено 6, які мали негативне предикторне значення щодо досягнення СВВ: вік старше 40 років, носійство алелі 299Gly ге-

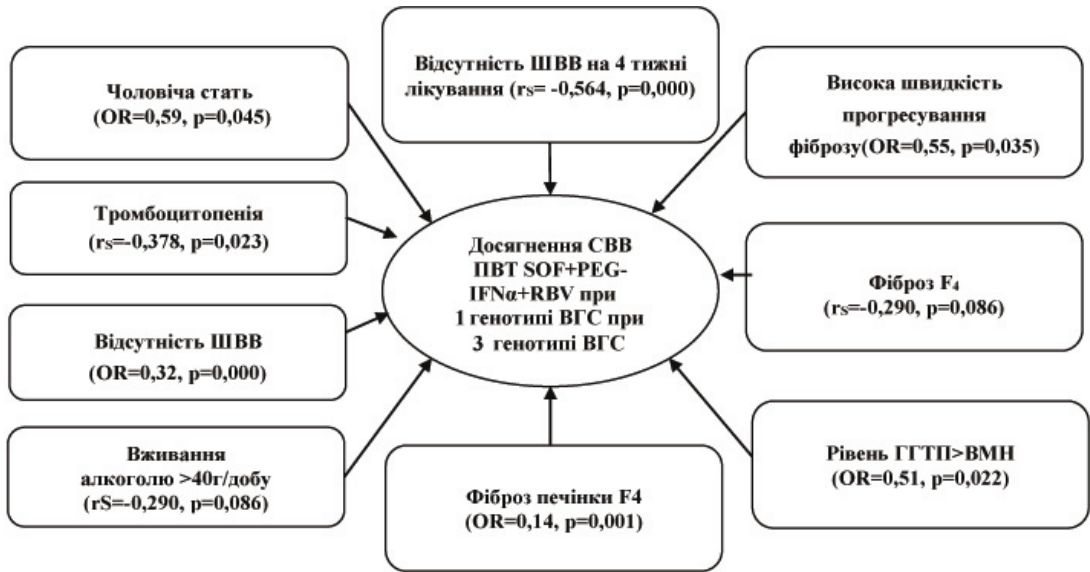


Рисунок 4. Негативні предиктори досягнення СВВ при подвійній ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 3 генотипом ВГС.

на TLR4, відсутність ШВВ, зниження дози PEG-IFN α , зниження дози RBV, зниження рівня гемоглобіну (рис. 4).

Згідно отриманих даних, у множинний логістичний аналіз включали фактори із рівнем статистичної значимості $p < 0,1$.

На підставі проведеного аналізу отримана модель прогнозування відсутності СВВ при ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у хворих із 3 генотипом, у яку ввійшли 3 предиктори: носійство алелі 299Gly гена TLR4 (OR=0,071, $p=0,035$), відсутність досягнення ШВВ (OR=0,031, $p=0,004$) і зниження дози PEG-IFN α (OR=0,006, $p=0,001$) у ході лікування. Дана модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2=50,721$, $p=0,000$) із операційними характеристиками: чутливість – 97,7%, специфічність – 66,7%, позитивне предикторне значення – 91,4%, негативне предикторне значення –

88,8%. Площа під ROC-кривою моделі склала 0,9205, що свідчить про «дуже гарну» прогностичну здатність і дозволяє рекомендувати її для впровадження в практику (рис. 5).

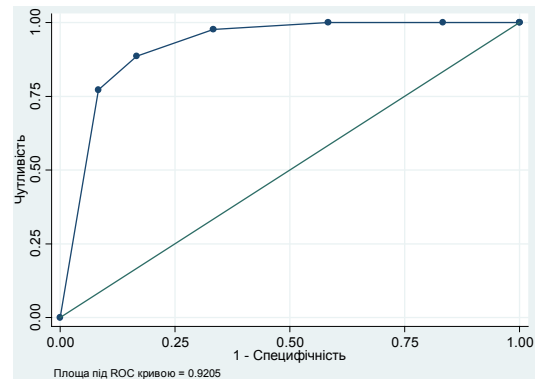


Рисунок 5. ROC-крива фінальної прогностичної моделі негативних предикторів досягнення СВВ при подвійній ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 3 генотипом ВГС.

Пошук предикторів ефективності потрібної ПБТ ХГС (SOF+PEG-

IFN α +RBV) проводився аналогічно аналізу подвійної ПВТ (PEG-IFN α +RBV). Зважаючи на 100% досягнення СВВ при призначенні потрійної ПВТ при 3 генотипі ВГС, пошук предикторів проводився лише в пацієнтів із 1 генотипом ВГС.

При дослідженні ймовірних предикторів ефективності потрійної ПВТ у хворих із 1 генотипом ВГС виявлено негативні кореляційні зв'язки між досягненням СВВ і відсутністю ШВВ на 4 тижні лікування ($r_s = -0,564$, $p=0,000$), зловживання алкоголем ($r_s = -0,290$, $p=0,086$), тромбоцитопенією ($r_s = -0,378$, $p=0,023$) та фіброзом F₄ ($r_s = -0,290$, $p=0,086$).

Проведення множинного регресійного аналізу представилось неможливим, зважаючи на високу ефективність даної схеми ПВТ, проте можна констатувати, що негативний вплив таких факторів, як зниження дози PEG-IFN α і носійство алелі 299Gly гена TLR4, повністю нівелювалися при додаванні до подвійної ПВТ PEG-IFN α +RBV препарату прямої проти-вірусної дії – софосбувіру. Отримані дані дозволять індивідуалізувати відбір пацієнтів на інтерферонові схеми лікування ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з урахуванням предикторів досягнення СВВ.

Висновки:

1. Ефективність подвійної ПВТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів склала 39,1%: при 1 генотипі ВГС – 15,4%, при 3 – 70,0% (ХГС – 57,7%, $p=0,822$; 45,2%, $p=0,042$, 80,4%, $p=1,000$ відповідно). Основною причиною низької ефек-

тивності подвійної ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих було передчасне припинення лікування, якого потребували 47,8%, з них за відмовою пацієнта – 21,7% (ХГС – 16,2%, $p=0,002$ і 0,8%, $p=0,000$ відповідно).

2. Ефективність потрійної ПВТ ХГС (SOF+PEG-IFN α +RBV) у ВІЛ-інфікованих склала 94,7% (ХГС – 95,3%, $p=0,965$). При даній схемі ПВТ гематологічні побічні ефекти у ВІЛ-інфікованих розвивалися достовірно частіше: лейкопенія – в 36,8%, зниження гемоглобіну – в 26,3% осіб (ХГС – 2,3%, $p=0,002$ і 0,0%, $p=0,001$ відповідно).

3. Клініко-генетичними предикторами низької ефективності подвійної ПВТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) є:

- а) при 1 генотипі ВГС носійство алелі 299Gly гена TLR4 (OR=0,26, $p=0,019$), відсутність ШВВ (OR=0,32, $p=0,000$) і фіброз печінки F₄ (OR=0,14, $p=0,001$);
- б) при 3 генотипі ВГС носійство алелі 299Gly гена TLR4 (OR=0,25, $p=0,079$), відсутність досягнення ШВВ (OR=0,07, $p=0,001$) і зниження дози PEG-IFN α в ході лікування (OR=0,03, $p=0,003$).

4. Негативними предикторами досягнення СВВ в осіб із 1 генотипом ВГС при потрійній ПВТ ХГС є: відсутність ШВВ на 4 тижні лікування ($r_s = -0,564$, $p=0,000$), зловживання алкоголем ($r_s = -0,290$, $p=0,086$), тромбоцитопенія ($r_s = -0,378$, $p=0,023$) і фіброз F₄ ($r_s = -0,290$, $p=0,086$).

Література

1. Swain M. G. et al. A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin //Gastroenterology. – 2010. – Т. 139. – №. 5. – С. 1593-1601.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.// J Hepatol. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.029>.
3. Голубовская О.А., Безродная А.В. Особенности назначения софосбувирсодержащих схем лечения хронического гепатита С//Клиническая инфектология и паразитология. – 2016. - № 1 (16). - С.51-57.
4. Lawitz E. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection //New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 368. – №. 20. – С. 1878-1887.
5. Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги “Вірусний гепатит С у дорослих”, затверджений наказом МОЗ України 18.07.2016 № 729.
6. Дубинська Г.М., Сизова Л.М., Коваль Т.І., Изюмська О.М. Вплив поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 та Gln11Leu гена TLR7 на ефективність противірусної терапії хронічного гепатиту С// Гепатологія. – 2016. - №2 (32). – С.48-54.
7. Дубинская Г.М., Коваль Т.И., Сизова Л.М., Изюмская Е.М. и др. Анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов Полтавской области // Клиническая инфектология и паразитология – 2016. - том 5 № 4. - С. 440-448.

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

В.І. Вдовиченко, В.В. Кульчицький

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Зв'язок з авторами: В.В. Кульчицький – аспірант кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, тел. +38 066 39 11 892; E-mail: raist2009@yandex.ua

У статті проаналізовані результати обстеження пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією, у яких визначався стан детоксикаційної функції печінки за допомогою 13 С метацетинового тесту та призначалося лікування, з врахуванням можливої конкуренції антигіпертензивних та гіпоглікемічних засобів у системі цитохрому Р-450. Встановлена відсутність достовірної кореляції між біохімічними показниками печінки та результатами 13 С метацетинового тесту, окрім протромбінового індексу. У пацієнтів із вираженими порушеннями детоксикаційної функції печінки виявлено гірші результати досягнення цільового АТ, ніж у осіб із збереженою функцією печінки. Встановлено, що призначення ліків, які не конкурують з ізоферменти цитохрому Р-450, є ефективнішим, ніж лікування, без урахування такої взаємодії.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія, конкуренція медикаментів.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.И. Вдовиченко, В.В. Кульчицкий

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье проанализированы результаты обследования пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, у которых определялось состояние детоксикационной функции печени с помощью 13 С метацетинового теста и назначалось лечение с учетом возможной конкуренции антигипертензивных и гипогликемических средств в системе цитохрома Р-450. Установлено отсутствие достоверной корреляции между биохимическими показателями печени и результатами 13 С ме-

тацетинового теста, крім протромбінового індекса. У пацієнтів з вираженими порушеннями детоксикаційної функції печінки виявлені худші результати досягнення цільового АД, ніж у осіб з збереженою функцією печінки. Встановлено, що призначення лікарств, не конкуруючих за ізоферменти цитохрома Р-450, є більш ефективним, ніж лікування без урахування такого взаємодіяння.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія, конкуренція медикаментів.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CONCOMITANT ARTERIAL

V.I. Vdovychenko, V.V. Kultchytsky

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Examination data of patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension and revealed condition of detoxifying liver function using a 13 C-methacetin test have been analyzed in the article. Treatment was administered taking into account possible competition of antihypertensive and hypoglycemic agents in the cytochrome P-450 system. The absence of a reliable correlation between biochemical parameters of the liver and the results of a 13 C-metacetin test, in addition to the prothrombin index, has been established. Patients with severe impairment of detoxifying liver function have worse results in achieving the target blood pressure than those with a preserved liver function. It has been established that administration of drugs that do not compete for the cytochrome P-450 isoenzymes is more effective than treatment performed without considering such interaction.

Key words: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension, drug competition.

Вступ. Привертає увагу, що у значної кількості хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) не вдається досягнути цільових рівнів АД, незважаючи на адекватну фармакотерапію [1]. При неможливості досягнення цільового АД спостерігається прискорений розвиток ураження органів-мішеней, що погіршує прогноз перебігу захворювання [2]. Обговорюються різні

причини резистентної АГ у пацієнтів: ожиріння, цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром, ендотеліальна дисфункція, ураження нирок, тощо. За даними досліджень, у пацієнтів із супутньою несерцевою патологією, що були резистентні до лікування АГ, найчастіше виявляли ЦД 2 типу – приблизно у 17,5% з досліджуваної вибірки.

Значення функції печінки як можливої причини рефрактерної АГ є мало вивченим, що і послужило причиною проведення цього дослідження.

Мета роботи.

Покращення ефективності лікування АГ у хворих на цукровий діабет 2 типу з урахуванням стану антитоксичної функції печінки та можливої конкуренції медикаментів у системі цитохрому Р-450.

Матеріали і методи.

Відбір хворих проводився на базі ендокринологічного відділення комунальної 4-ої міської клінічної лікарні та 1 і 2 терапевтичних відділень клінічної міської лікарні швидкої допомоги міста Львова. Дослідження пацієнтів проведені відповідно до директив Національного Комітету з етики наукових досліджень. Від усіх учасників одержано інформаційну згоду та вжиті заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

1. Наявність у пацієнта верифікованого ЦД 2 типу на підставі скарг, анамнезу хвороби, клінічної картини, лабораторних та інструментальних досліджень, консультації ендокринолога;
2. Наявність у пацієнта стійкої артеріальної гіпертензії, підтвердженої на підставі скарг, даних анамнезу хвороби, клінічної картини хвороби.

Дизайн проведеного дослідження складався з трьох етапів. На першому етапі вивчалася ефективність стандартної антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД 2 типу, проведеної згід-

но уніфікованого клінічного протоколу [3]. До дослідної групи ввійшли 74 пацієнти з ЦД 2 типу та АГ, з них чоловіків було 30, жінок – 44. Віковий діапазон становив від 39 до 80 років, середній вік – $61 \pm 2,5$ років (табл. 1)

Таблиця 1.

Розподіл пацієнтів 1 групи по тривалості ЦД 2 типу

Тривалість ЦД 2 типу у роках	Кількість осіб
До 5 років	12 (16,22%)
5-10 років	25 (33,78%)
10-20 років	37 (50,0%)

Ефективність лікування оцінювалася на підставі досягнутого цільового артеріального тиску. Згідно Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань ВООЗ, терапевтичною метою було досягнення рівня систолічного артеріального тиску (САТ) <140 мм.рт.ст. і досягнення рівня діастолічного артеріального тиску (ДАТ) <90 мм.рт.ст [4]. Пацієнти отримували лікування АГ препаратами першої лінії антигіпертензивних засобів (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), сечогінні, антагоністи кальцію). У дослідженні приймали участь пацієнти, які отримували як комбіновану антигіпертензивну терапію – 35 осіб, так і монотерапію – 39. Монотерапія призначалася пацієнтам із 1 ступенем АГ, де підйом АГ становив до 159/99 мм.рт.ст. Контрольну групу становили 20 осіб з АГ без ЦД.

Завданням 2 етапу дослідження було встановлення поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки

(НАЖХП) та її клінічних форм (стеатозу, стеатогепатиту) у хворих на ЦД 2 типу і супутню АГ з уточненням стану детоксикаційної функції печінки шляхом виконання 13 С метацетинового дихального тесту. Для цього була відібрана група із 42 пацієнтів з ЦД 2 типу та АГ, яким були проведені як загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, АлАТ, АсАТ, ліпідограма, коагулограма) так і УЗД печінки та метацетиновий дихальний тест.

Для оцінки стану детоксикаційної функції печінки використовувався 13 С метацетиновий дихальний тест. Принцип цього методу полягає у тому, що 13 С метацетин у печінці зазнає ферментативного деметилювання та декарбоксілювання з участю системи цитохрому Р-450. Кінцевим продуктом метаболізму метацетину є СО₂, за інтенсивністю виведення якого з організму можна судити про функціональний стан гепатоцитів.

Дослідження проводилося наступним чином: пацієнт натще приймав 75 мг реактиву метацетину, розчиненого у фруктовому чаю. У ході тесту отримували десять дихальних проб: перша – до прийому реактива; потім шість проб впродовж першої години дослідження (кожні 10 хвилин); останні три проби впродовж другої години (кожні 20 хвилин).

За допомогою інфрачервоного спектрометра Iris Wagner будували графік кривої, по якому проводилася оцінка результатів дослідження. Стан детоксикаційної функції печінки оцінювався на підставі сумарної концен-

трації міченого 13 СО₂ на 120-ій хвилині дослідження [5].

Метацетиновий дихальний тест є одним із найкращих неінвазійних методик оцінки функції печінки, оскільки він є високочутливим і специфічним його становить більше 90%.

Обов'язковою умовою участі у дослідженні було виключення у пацієнтів алкогольної хвороби печінки, хвороби Вільсона-Коновалова, токсичних уражень печінки, вірусних гепатитів. Чоловіків було 20, жінок – 22. Середній вік обстежуваних пацієнтів становив $58 \pm 2,3$ роки (табл.2).

Таблиця 2.

Розподіл пацієнтів 2 групи по тривалості ЦД 2 типу

Тривалість ЦД 2 типу у роках	Кількість осіб
До 5 років	5 (11,90%)
5-10 років	18 (42,86%)
10-20 років	19 (45,24%)

Завданням 3 етапу дослідження було дослідити ефективність лікування АГ у хворих на ЦД 2 типу з урахуванням можливості конкуренції антигіпертензивних та цукрознижуючих препаратів у системі цитохрому Р-450. З цієї метою була відібрана дослідна група із 32 пацієнтів, віком від 44 до 76 років. З них чоловіків було 15, жінок – 17. Середній вік обстежуваних пацієнтів становив $63 \pm 2,7$ роки. Контрольну групу становили 74 особи з ЦД 2 типу і АГ, які лікувалися без урахування міжмедикаментозної конкуренції по системі цитохрому Р-450. Основна і контрольна дослідні групи були адекватні за віковим та гендерним складом (табл. 3).

Пацієнти основної групи були поділені на три підгрупи, в залежності від цукрознижуючих препаратів, які вони приймали.

Таблиця 3.

Цукрознижуючі препарати, які приймали пацієнти 3 групи

Лікування ЦД	Кількість пацієнтів
Інсуліни	12
Бігуаніди	10
Препарати сульфонілсечовини	10

Основним принципом лікування було застосування у хворих на ЦД 2 типу та АГ антигіпертензивних та гіпоглікемічних препаратів, які метаболізують через різні ізоферменти цитохрому Р-450. У нашому дослідженні розглядалися 4 основні ізоферменти, які здійснюють метаболізм антигіпертензивних та гіпоглікемічних препаратів, а саме СYP 3A4,5,7, СYP2C9, СYP1A2, СYP2D6.

Критерієм призначення препаратів була відсутність їх взаємодії через ізоферменти цитохрому Р-450. Метаболізм препаратів у системі цитохрому Р-450 визначався на основі таблиці Флокхарта, розробленої вченими університету Індіани [6]. Лікування проводилося з урахуванням відсутності взаємодії антигіпертензивних та цукрознижуючих препаратів шляхом порівняння з Р450 Drug Interaction Table Flockhart Table.

Зокрема, пацієнтам, що приймали інсулін (метаболізм через СYP 1A2) призначався валсартан у дозі 80 мг (метаболізм через СYP 2C9) і діуретик індапамід 2,5 мг (метаболізм через СYP 3A4) на добу. Пацієнти, лікувальні по-

хідними сульфонілсечовини (метаболізм через СYP 2C9) приймали інгібітор АПФ раміприл у дозі 5 мг (метаболізм через СYP3A4) та індапамід 2,5 мг на добу. Оскільки бігуаніди не метаболізують у печінці, їх призначали із сартанами та інгібіторами АПФ, незалежно від метаболізму останніх. Пацієнтам, лікувальним метформіном (метаболізм через нирки) один раз на добу призначали ввечері 1 таблетку валсартану у дозі 80 мг (метаболізм через СYP 2C9) та лерканідипін (метаболізм через СYP3A4) – 10 мг 1 раз на добу (ввечері).

Результати та їх обговорення.

Середній показник систолічного артеріального тиску у пацієнтів, які лікувалися за стандартними антигіпертензивними протоколами, достовірно зменшився з $145 \pm 2,87$ мм.рт.ст, на початку лікування, до $136,34 \pm 2,11$ при виписці (табл. 4). Середній показник діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – з $85,79 \pm 2,29$ мм.рт.ст до $81,5 \pm 1,8$ при виписці.

Таблиця 4.

Динаміка середніх показників артеріального тиску на фоні стандартної антигіпертензивної терапії пацієнтів 1 групи

Показник	До лікування	Після лікування	Достовірність
САТ	$145 \pm 2,87$	$136,34 \pm 2,11$	$P < 0,05$
ДАТ	$85,79 \pm 2,29$	$81,5 \pm 1,8$	$P < 0,05$

Загалом із 74 досліджуваних пацієнтів цільового АТ (рівня САТ < 140 мм рт.ст. і ДАТ < 80 мм рт.ст.) було досягнуто у 33 осіб, що становить 44,6 % від загальної кількості спостережень.

Досягнення цільового АТ пацієнтів 1 групи залежно від тривалості ЦД 2 типу, наведені у таблиці 5.

Таблиця 5.

Досягнення цільового АТ пацієнтів 1 групи залежно від тривалості ЦД 2 типу

Тривалість ЦД	Загальна кількість пацієнтів	Кількість хворих з досягнутим цільовим АТ	%
До 5 років	12	8	66.67
5-10 років	25	15	60.0
10-20 років	37	17	45.95

Як видно із таблиці 5, у пацієнтів, що довготривало хворіють ЦД (5 років і більше), процентне значення досягнутих цільових рівнів АТ є оберненим до тривалості ЦД 2 типу. Тобто, чим довше пацієнти хворіли на ЦД 2 типу, тим меншим був процент досягнутого цільового АТ у досліджуваній вибірці. Тому найвищі рівні досягнутого цільового АТ були зареєстровані у пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу до 5 років – 66.6 %. В осіб з тривалістю ЦД 5-10 та 10-20 років вони становили 60 і 45,9% відповідно.

Представляє інтерес залежність ефективності лікування АГ при ЦД 2 типу від медикаментозних засобів. Із

74 пацієнтів 1 групи, що лікували АГ при ЦД, 39 осіб отримували монотерапію. Цільових значень АТ досягнуто у 16 (41,03 %) з них.

Як видно з табл. 6 найефективнішими препаратами для монотерапії АГ при ЦД 2 типу виявилися блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та інгібітори АПФ (80% та 38,5% досягнутого цільового АТ у субвибірках пацієнтів, що приймали ці препарати).

Група із 35 пацієнтів отримувала комбіновану антигіпертензивну терапію. Цільових значень досягнуто у 17 (48,57%) чоловік.

Ефективними комбінаціями препаратів для зниження АТ у пацієнтів з ЦД 2 типу виявилися поєднання комбінації БРА з сечогінними (100 % досягнутого цільового АТ), інгібіторів АПФ з сечогінними та антагоністами кальцію (45 % і 41,6 % досягнутого цільового АТ відповідно). Результати лікування у цих субвибірках наближені до результатів лікування у контрольній групі, $p < 0.05$.

В результаті виконання 13-С метацетинового дихального тесту було встановлено, що у 38 із 42 пацієнтів 2 групи з ЦД 2 типу та АГ, які приймали участь у дослідженні, були виявлені порушення антитоксичної функції печін-

Таблиця 6.

Аналіз ефективності монотерапії антигіпертензивними засобами пацієнтів 1 групи

Група препаратів	К-ть пацієнтів, що приймали дану групу препаратів	К-ть пацієнтів, у яких досягнуто цільового АТ	% у субвибірці осіб з досягнутим цільовим АТ
Інгібітори АПФ	26	10	38,46
БРА	5	4	80,0
Інші	8	2	25,0

**Аналіз ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії
пацієнтів I групи**

Група препаратів	Кількість пацієнтів, що приймали дану групу препаратів	Кількість пацієнтів з досягнутим цільовим АТ	% у субвибірці осіб з досягнутим цільовим АТ
Інгібітори АПФ + сечогінні	20	9	45,0
БРА+сечогінні	3	3	100,0
Інгібітори АПФ + антагоністи Са	12	5	41,67

ки різного ступеня вираженості. Зокрема, у 24 (57,4%) обстежуваних пацієнтів з ЦД 2 типу і супутньою артеріальною гіпертензією, виявлено помірне порушення детоксикаційної функції печінки, а у 14 (33,33%) діагностовано виражене порушення цієї функції.

Таким чином, у 90,5% пацієнтів з ЦД 2 типу та АГ, що обстежувалися за допомогою 13-С метацетинового дихального тесту, були виявлені порушення функціонального стану печінки. Отримані результати відповідають статистичним даним поширеності НАЖХП у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася на підставі кореляційного аналізу за критерієм Пірсона з метою виявлення існування взаємозв'язку між результатами 13-С метацетинового тесту та біохімічними показниками печінки. На основі проведеної обробки отриманих результатів встановлено відсутність достовірного зв'язку між результатами дихального тесту та рівнем біохімічних показників печінки: трансаміназ (АлАТ, АсАТ), загального білірубину, ліпідного складу крові, протромбінового часу.

Отримані результати відповідають даним міжнародних досліджень: згідно даних літератури, виразність синдрому цитолізу не корелює зі ступенем гістологічних змін у печінці, що і було продемонстровано в дослідженні пацієнтів з нормальною активністю трансаміназ і ознаками стеатозу за даними УЗД, де в 59% випадків при проведенні біопсії був виявлений неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [7].

Достовірно ($p < 0,01$) виявлений негативний зв'язок між значенням метацетинового тесту та рівнем протромбінового індексу (ПІ) ($r = 0,463$). При зростанні значень дихального тесту (збережена антитоксична функція печінки) знижуються значення ПІ і навпаки, при зниженні даних метацетинового тесту, що свідчить про порушену детоксикаційну функцію печінки, зростають значення ПІ. Це дозволяє застосовувати значення ПІ як допоміжний показник для непрямой оцінки стану детоксикаційної функції печінки.

Усім пацієнтам було виконано УЗД печінки. У 17 пацієнтів виявлений стеатоз печінки, у 19 – стеатогепатит.

У 6 пацієнтів по результатах УЗД не було діагностовано НАЖХП (табл. 8).

З 42 пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ, у яких проводилося дослідження детоксикаційної функції печінки, цільових рівнів АТ було досягнуто у 20 осіб, що становить 47,6% від загальної кількості досліджуваної вибірки. Залежно від результатів УЗД ОЧП і виявлених форм ураження печінки значення досягнутого цільового АТ розподілилися наступним чином: у пацієнтів зі стеатозом було досягнуто цільових рівнів АТ у 9 осіб із 17 (52,9%), у хворих зі стеатогепатитом – в 7 осіб з 19 (36,8%). Одночасно в осіб із здоровою за результатами УЗД печінкою, які бу-

ли контрольною групою, цільового АТ досягнуто у 4 осіб із 6 – (66,6% вибірки). Різниця показників між основною і контрольною групою є достовірною, $p < 0,05$.

Нас цікавила ефективність досягнення цільового АТ у пацієнтів дослідної групи, які отримували лікування з урахуванням можливої конкуренції ліків у системі цитохрому Р-450. Встановлено, що у 24 з 32 пацієнтів основної групи (75%) було досягнуто цільових рівнів АТ (табл. 9). В контрольній групі цільового АТ досягнуто у 33 із 74 (49,59% групи контролю).

З даних таблиці 10 видно, що у пацієнтів основної групи, в залежності

Таблиця 8.

Цільові рівні АТ у пацієнтів 2 групи відповідно до клінічної форми НАЖХП згідно даних УЗД

Форма ураження печінки	Кількість пацієнтів	Досягнутий цільовий АТ, n	% досягнутого АТ
Стеатоз	17	9	52,94
Стеатогепатит	19	7	36,84
Здорова печінка	6	4	66,67

Таблиця 9.

Досягнення цільових рівнів АТ у пацієнтів 3 групи

Група пацієнтів	Загальна кількість	Кількість досягнутого цільового АТ	% досягнутого цільового АТ	Достовірність різниці p
Основна	33	24	75,0	p < 0,05
Контрольна	74	33	49,59	

Таблиця 10.

Вплив тривалості ЦД на результати лікування пацієнтів 3 групи

Тривалість ЦД	Кількість пацієнтів основної групи	Кількість пацієнтів контрольної групи	Цільовий АТ, основна група	Цільовий АТ, контроль
До 5 років	4	12	4 (100%)	8 (66,67%)
5-10 років	13	24	11 (84,62%)	15 (62,50%)
10-20	15	38	9 (60,0%)	17 (44,74%)

від тривалості ЦД 2 типу, досягнуто цільових показників АТ – до 5 років – у 100 % піддослідних, 5-10 років – 84,62%, 10-20 років – 60,0%. Достовірність різниці показників між основною та контрольною групами $p < 0,05$.

Висновки

1. Ефективність стандартного лікування АГ при ЦД 2 типу дозволяє досягти цільового рівня АТ лише у 44,6% пацієнтів. Перевагу має застосування комбінації інгібіторів АПФ або БРА з сечогінними препаратами.

2. 13 С метацетиновий дихальний тест дозволяє виявити різні клінічні варіанти НАЖХП, такі як стеатоз, стеатогепатит. Чутливість біохімічних показників виявляється ненадійною у визначенні клінічних форм НАЖХП, окрім протромбінового індексу, значення якого обернено показникам метацетинового тесту (при погіршенні

функції печінки протромбіновий індекс зростає), $p < 0,01$.

3. У пацієнтів з вираженими порушеннями антитоксичної функції печінки гірші результати досягнення цільового рівня АТ (при стеатозі цільового АТ досягнуто у 52,94% пацієнтів, стеатогепатиті – у 43,75%), $p < 0,05$.

4. Урахування ризику конкуренції призначених препаратів у ході метаболізму в системі цитохрому Р-450 дає кращий результат у досягненні цільового АТ ніж лікування, проведене без такого урахування: 75% і 44,6% відповідно ($p < 0,05$).

5. Ефективність лікування АГ при ЦД 2 типу залежить від клінічної форми НАЖХП, важкості порушення детоксикаційної функції печінки, та конкуренції ліків у ході метаболізму в системі цитохрому Р-450.

Література

1. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P.1069–1075.
2. Hanus K.M. Relationship between gender and clinical characteristics, associated factors, and hypertension treatment in patients with resistant hypertension // *Kardiologia Polska*. – 2017. – Vol. 75(5). – P. 421-431.
3. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна нАсАТанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» // www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens* – 2013. – Vol. 31. – P. 1925-38.
5. Аксентійчук Х.Б. Результати заСАТосування 13-С метацетинового тесту в хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з різними формами неалкогольної жирової хвороби печінки // *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. – 2013. – N1. – С. 16-20.
6. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). Електронний ресурс. – <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>
7. Fracanzani AL. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes // *Hepatology* – 2008. – Vol. 48(3). – P. 792-798.

ВІКОВІ ТА ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ЛІПІДНОГО ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ

В.П. Присяжнюк

Вищий державний навчальний заклад України

“Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці, Україна

Зв'язок з авторами: В.П. Присяжнюк - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», тел. +380954309951, E-mail: prysyaznyuk_v@ukr.net

Нині в Україні та світі спостерігається зростання захворюваності на хронічний гепатит невірусної етіології. Активну участь у патогенезі хронічного гепатиту відіграють про- та протизапальні цитокіни, які є медіаторами активності апоптозу та некрозу гепатоцитів, запалення та фіброзу печінкової тканини.

Мета дослідження: дослідити вікові та гендерні особливості біохімічних показників, ліпідного й цитокінового профілів крові у хворих на хронічний гепатит невірусного походження.

Матеріал та методи. Обстежено 123 пацієнти із хронічним гепатитом невірусної етіології, які були розділені на три групи за віковим аспектом: 41 пацієнт віком від 30 до 44 років (I основна група), 54 хворих у віці 45 – 59 років (II основна група) та 28 пацієнтів віком від 60 до 74 років (III основна група). Серед обраного контингенту переважали чоловіки – 91 особа (74,0%). Контролем слугували 45 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю. Проведено дослідження біохімічних показників та ліпідного профілю крові, а також визначення рівня інтерлейкіну-10, фактора некрозу пухлин-альфа і передсердного натрійуретичного пропептиду в крові.

Результати та висновки. У хворих на хронічний гепатит зрілого та літнього віку спостерігали вищу активність загальної лактатдегідрогенази та нижчий рівень альбуміну в крові, а в обстежених літнього віку – також вищу активність лужної фосфатази, концентрацію сечовини і креатиніну, порівняно з відповідними показниками у пацієнтів молодого віку. Зі збільшенням віку у хворих спостерігали прогресування атерогенної дисліпідемії. У пацієнтів літнього віку відзначали також вищі рівні фактора некрозу пухлин-альфа і передсердного натрійуретичного пропептиду у крові.

Для пацієток із хронічним гепатитом властива вища активність загальної лактатдегідрогенази і γ -глутамілтранспептидази у крові, ніж у хворих чоловіків. Водночас, у пацієнтів чоловічої статі відзначали достовірно більший рівень триацилгліцеролів, менший вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності та вищу концентрацію фактора некрозу пухлин-альфа у крові, порівняно з такими показниками у хворих жінок.

Ключові слова: хронічний гепатит, ліпідний профіль, фактор некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-10, передсердний натрійуретичний пропептид.

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ЛИПИДНОГО И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ НЕВИРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В.П. Присяжнюк

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Сейчас в Украине и мире наблюдается рост заболеваемости хроническим гепатитом невирусной этиологии. Активное участие в патогенезе хронического гепатита играют про- и противовоспалительные цитокины, являющиеся медиаторами активности апоптоза и некроза гепатоцитов, воспаления и фиброза печеночной ткани.

Цель исследования: изучить возрастные и гендерные особенности биохимических показателей, липидного и цитокинового профилей крови у больных хроническим гепатитом невирусного происхождения.

Материал и методы. Обследовано 123 пациента с хроническим гепатитом невирусной этиологии, которые были разделены на три группы по возрастному аспекту: 41 пациент в возрасте от 30 до 44 лет (I основная группа), 54 больных в возрасте 45-59 лет (II основная группа) и 28 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет (III основная группа). Среди избранного контингента преобладали мужчины – 91 человек (74,0%). Контролем служили 45 практически здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу. Проведено исследование биохимических показателей и липидного профиля крови, а также определение уровня интерлейкина-10, фактора некроза опухолей-альфа и предсердного натрийуретического пропептида в крови.

Результаты и выводы. У больных хроническим гепатитом зрелого и пожилого возраста наблюдали повышение активности общей лактатдегидрогеназы и уменьшение уровня альбумина в крови, а у обследованных пожилого возраста – также более высокую активность щелочной фосфатазы, концентрации мочевины и креатинина, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов молодого возраста. С увеличением возраста больных наблюдали прогрессирование атерогенной дислипидемии. У пациентов пожилого возраста также отмечали повышение уровней фактора некроза опухолей-альфа и предсердного натрийуретического пропептида в крови, по сравнению с больными молодого возраста.

Для пациенток с хроническим гепатитом свойственна более высокая активность общей лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтранспептидазы в крови, чем у больных мужчин. В то же время у пациентов мужского пола отмечали достовер-

но больший уровень триацилглицеролов, меньшее содержание холестерина липопротеинов высокой плотности и высшую концентрацию фактора некроза опухоли-альфа в крови, по сравнению с такими показателями у больных женщин.

Ключевые слова: хронический гепатит, липидный профиль, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-10, предсердный натрийуретический пропептид.

AGE AND GENDER PECULIARITIES OF BIOCHEMICAL INDICATORS, LIPID AND CYTOKIN BLOOD PROFILES IN NONVIRAL CHRONIC HEPATITIS PATIENTS

V.P. Prysazhnyuk

Higher State Educational Establishment Of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

Currently, an increase in the incidence of nonviral chronic hepatitis is observed in Ukraine and worldwide. Pro and anti-inflammatory cytokines play an active role in the pathogenesis of chronic hepatitis, acting as mediators of hepatocyte apoptosis and necrosis activity, inflammation and fibrosis of the liver tissue.

The aim of the study: to investigate age and gender peculiarities of the biochemical parameters, lipid and cytokine blood profiles in nonviral chronic hepatitis patients.

Material and methods. Totally, 123 patients with nonviral chronic hepatitis were examined. They were divided into three age groups: 41 patients aged 30-44 years old (1st main group), 54 patients 45 – 59 years of age (2nd main group) and 28 patients aged 60 to 74 years (3rd main group). Among the chosen contingent, males prevailed – 91 persons (74.0%). Control group included 45 actually healthy persons represented by age and gender. The investigation of the biochemical parameters and lipid profile of the blood, as well as determination of interleukin-10, tumor necrosis factor alpha and atrial natriuretic propeptide blood levels was conducted.

Results and conclusions. Higher total lactate dehydrogenase activity and reduction of albumin level in the blood were observed in elderly chronic hepatitis patients. Higher alkaline phosphatase activity, urea and creatinine blood concentrations were revealed in elderly patients as compared to the corresponding indicators in young individuals. Progression of atherogenic dyslipidemia with age was observed the examined patients. Elderly patients were characterized by higher tumor necrosis factor alpha and atrial natriuretic propeptide blood levels in comparison with young patients.

Higher total lactate dehydrogenase and γ -glutamyltranspeptidase blood activities were found in female patients with chronic hepatitis as compared to male patients. At the same time, male patients showed significantly higher triacylglycerol level, lower

cholesterol content of high density lipoproteins and higher concentration of tumor necrosis factor alpha in the blood as compared to similar indicators in female patients.

Key words: chronic hepatitis, lipid profile, tumor necrosis factor alpha, interleukin-10, atrial natriuretic propeptide.

Актуальність. В останні десятиліття в Україні та світі спостерігається зростання захворюваності на хронічний гепатит (ХГ) [1, 2]. Серед етіологічних чинників розвитку ХГ вагоме місце належить зловживанню алкогольними напоями, що є причиною розвитку третини випадків фіброзу печінки [3, 4]. У дослідженнях D. Deleuran et al., виявили, що у хворих на ХГС одно- та п'ятирічне виживання пацієнтів із алкогольними захворюваннями печінки, серед яких були і хворі на хронічний гепатит, складає 70% та 43% відповідно [5]. Крім тривалого надмірного вживання алкогольних напоїв у розвитку хронічних невірусних гепатитів важлива роль належить гепатотоксичним чинникам побутового та промислового характеру (лако-фарбні речовини, пестициди, гербіциди, бензин тощо) [6].

Активну участь у патогенезі ХГ відіграють про- та протизапальні цитокіни, які є медіаторами активності апоптозу та некрозу гепатоцитів, запалення та фіброзу печінкової тканини. У роботах M. Marcos et al., показано, що для пацієнтів із ХГ властиве збільшення вмісту фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа) у крові, більш виражене у пацієнтів із вірусними гепатитами, порівняно з хворими на токсичні та алкогольні форми захворювання [7]. Відомо, що ФНП-альфа сприяє активації

зірчастих клітин, збільшенню синтезу білків позаклітинного матриксу, бере участь у регуляції проліферації гепатоцитів, виявляє прозапальні ефекти, активуючи нуклеарний фактор "каппа-бі" (NF- κ B) та регулює апоптоз клітин печінки, впливаючи на активність каспази-8 [8, 9]. Встановлено, що -308A і -238G мутації у гені ФНП-альфа пов'язані зі зростанням синтезу ФНП-альфа, що відіграє важливу роль у патогенезі алкогольної хвороби печінки [10].

Серед протизапальних цитокінів, які попереджують ушкодження печінки, різні вчені звертають увагу на інтерлейкін-10 (ІЛ-10) [11, 12]. ІЛ-10 інгібує розвиток алкоголь-опосередкованого ураження печінки за допомогою активації клітинних месенджерів STAT3 в клітинах Купфера [11]. Доведені антифіброгенні властивості ІЛ-10 внаслідок його здатності інгібувати активність зірчастих клітин печінки і сприяти їхньому апоптозу, а також впливати на секрецію трансформуючого фактора росту- β_1 [12]. S. Dharancy et al., виявили, що у хворих на вірусний гепатит С ІЛ-10 хоча і не проявляв прямої противірусної активності, проте сприяв нормалізації активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у крові та зменшував активність фіброгенезу [13].

З повідомлень різних вчених [14, 15] та з власних досліджень відомо [16], що

у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, зокрема ХГ, на тлі первинного ураження печінки розвиваються ушкодження серцево-судинної системи. Це супроводжується збільшенням у крові пацієнтів із ХГ вмісту активних кардіотропних чинників, серед яких ФНП-альфа, монооксид нітрогена, передсердний натрійуретичний пептид (proANP), що, в свою чергу, зумовлює зміни тону судин і скоротливої здатності міокарда [17, 18].

Метою дослідження було дослідити вікові та гендерні особливості біохімічних показників, ліпідного і цитокінового профілів крові у хворих на хронічний гепатит невірусного походження.

Матеріал та методи. Обстежено 123 пацієнти із ХГ невірусної етіології, які були розділені на три групи за віковим аспектом, згідно рекомендацій Європейського регіонального бюро ВООЗ щодо класифікації періодів життя людини. Відповідно до цієї класифікації виділено три групи: 41 пацієнт віком від 30 до 44 років (I основна група), 54 хворих у віці 45 – 59 років (II основна група) та 28 пацієнтів віком від 60 до 74 років (III основна група). Серед обстежених чоловіків було 91 (74,0%), жінок – 32 (26,0%). Етіологічним чинником розвитку ХГ в обстежених пацієнтів було тривале зловживання спиртними напоями, поряд із періодичним клінічно визначеним впливом гепатотоксичних середників побутового та промислового характеру (лако-фарбні речовини, пестициди, гербіциди, органічні розчинники, бензин тощо).

З метою виключення вірусної етіології захворювання усі обстежені хворі були протестовані на можливу інфікованість вірусами гепатитів В та С. Верифікацію діагнозу ХГ проводили відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.14 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах” [19].

Контролем щодо біохімічних показників, ліпідного і цитокінового профілів крові слугували 45 практично здорових осіб репрезентативних за віком та статтю до обстежених пацієнтів, а саме: 15 осіб віком від 30 до 44 років (I контрольна група), 20 людей у віці 45 – 59 років (II контрольна група) та 10 осіб віком від 60 до 74 років (III контрольна група). Усі обстежені пацієнти та практично здорові особи надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Забір крові здійснювали вранці, натще із ліктьової вени до призначення лікування. Антикоагулянт слугував 5% розчин етилендіамінтетраацетату динатрієвої солі. Вивчення біохімічних показників і ліпідного профілю крові здійснювали на аналізаторі “Accent-200” (“Cormay S.A.”, Польща). Спектр показників біохімічного дослідження крові включав: загальний білірубін та його фракції, загальний білок та альбумін, сечовину та креатинін; активність ферментів крові: аспартатамінотрансферази (АсАТ), АлАТ, загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ заг.), лужної фосфата-

зи (ЛФ), γ -глутаміл-транспептидази (ГГТП). Вивчення ліпідного спектра включало визначення вмісту загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), розрахунок індексу атерогенності. Дослідження показників цитокінового профілю крові здійснювали на імуноферментному аналізаторі "Statfax 303/Plus" ("Awareness Technology Inc.", США) із визначенням рівня ІЛ-10 ("Bender MedSystems GmbH", Австрія), ФНП-альфа ("Bender MedSystems GmbH", Австрія). Також досліджували концентрацію proANP у крові ("Biomedica", Австрія).

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани, та за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для встановлення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Манна-Уїтні. Достовірною вважали ймовірність помилки менше 5% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. В обстежених зрілого та літнього віку спостерігали збільшення вмісту глюкози у крові, порівняно з таким у молодих пацієнтів, на 9,8% ($p = 0,04$) і 7,8% ($p_2 = 0,03$) відповідно (табл. 1). Вміст альбуміну у крові хворих на ХГ прогресивно знижувався із віком пацієнтів. Зокрема, у пацієнтів II групи – в середньому на 3 г/л ($p = 0,006$), а в обстежених III групи – на 3,8 г/л ($p = 0,04$) був меншим ніж у пацієнтів I групи. Водночас, рівень загального білка не зазнавав статистично досто-

вірних змін у обстежених різного віку, що вказує на селективне зменшення білок-синтезуючої функції печінки в обстежених хворих.

У пацієнтів III групи спостерігали достовірне збільшення вмісту сечовини у крові, порівняно з відповідним показником у хворих II групи, – на 44,7% ($p < 0,0001$) і пацієнтів I групи – на 54,5% ($p = 0,0006$). Подібне було властиве для концентрації креатиніну у крові, яка у літніх пацієнтів із ХГ переважала таку ж у хворих молодого та зрілого віку на 9,8% ($p = 0,04$) і 11,2% ($p = 0,03$) відповідно. В обстежених зрілого та літнього віку відзначали вищу активність ЛДГ (заг.), котра переважала таку ж у пацієнтів молодого віку на 19,1% ($p = 0,02$) і 21,7% ($p = 0,03$) відповідно. Зазначене свідчить про підвищення інтенсивності окисно-відновних процесів з віком хворих. Водночас, активність ЛФ достовірно зростала лише у літніх пацієнтів, у яких вона на 49,8% ($p = 0,03$) переважала відповідну у хворих молодого віку, що клінічно супроводжувалося маніфестацією ознак холестазу, а саме частими скаргами на гіркий присмак та сухість у ротовій порожнині, посилення болю у правому підребер'ї.

У пацієнтів із ХГ чоловічої статі відзначали достовірно вищий рівень креатиніну у крові, котрий перевищував такий же у практично здорових чоловіків та на 18,0% ($p < 0,0001$) був вищий за відповідний показник у жінок хворих на ХГ (табл. 2).

Таблиця 1.

Основні показники біохімічного аналізу крові хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб різних вікових груп ($M \pm m$, n, p)

Показники	Практично здорові люди			Хворі на хронічний гепатит		
	Вік 30–44 р. (n = 15)	Вік 45–59 р. (n = 20)	Вік 60–74 р. (n = 10)	Вік 30–44 р. (n = 41)	Вік 45–59 р. (n = 54)	Вік 60–74 р. (n = 28)
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,11	4,7 ± 0,13	4,6 ± 0,13	5,1 ± 0,14	5,6 ± 0,18 $p_1 = 0,001$, $p_2 = 0,04$	5,5 ± 0,28 $p_1 = 0,01$, $p_2 = 0,03$
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,6 ± 1,92	10,1 ± 0,69	10,4 ± 1,41	26,4 ± 7,04 $p_1 = 0,04$	35,1 ± 8,60 $p_1 = 0,001$	33,4 ± 7,23 $p_1 = 0,045$
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,7 ± 0,82	2,8 ± 0,25	2,5 ± 0,42	13,1 ± 4,77 $p_1 = 0,03$	19,1 ± 6,64 $p_1 = 0,003$	16,6 ± 4,89 $p_1 = 0,007$
Альбумін, г/л	46,0 ± 0,71	44,7 ± 0,58	44,3 ± 0,70	46,0 ± 0,83	43,0 ± 0,73 $p_2 = 0,006$	42,2 ± 1,46 $p_2 = 0,04$
Загальний білок, г/л	70,7 ± 1,00	68,6 ± 0,92	69,3 ± 1,19	71,6 ± 1,11	72,7 ± 1,04	72,2 ± 1,38
Сечовина, ммоль/л	3,7 ± 0,38	4,3 ± 0,32	4,5 ± 0,51	4,4 ± 0,24	4,7 ± 0,35	6,8 ± 0,52 $p_1 = 0,01$, p_2 < 0,0001 $p_3 = 0,0006$
Креатинін, мкмоль/л	81,7 ± 3,15	83,1 ± 3,26	83,0 ± 1,94	84,7 ± 2,38	83,6 ± 2,96	93,0 ± 3,76 $p_1 = 0,05$, p_2 = 0,04 $p_3 = 0,03$
АсАТ, ОД/л	22,1 ± 3,40	22,6 ± 1,67	23,4 ± 2,07	57,9 ± 7,76 $p_1 < 0,0001$	64,7 ± 13,63 $p_1 = 0,002$	65,0 ± 12,49 $p_1 = 0,009$
АлАТ, ОД/л	17,3 ± 2,47	18,9 ± 2,21	19,1 ± 2,41	64,1 ± 6,94 $p_1 < 0,0001$	72,3 ± 13,40 $p_1 = 0,0005$	76,1 ± 15,95 $p_1 = 0,0005$
ЛДГ (заг.), Од/л	378,8 ± 22,92	369,5 ± 25,49	413,4 ± 21,15	389,2 ± 18,13	463,6 ± 28,31 $p_1 = 0,04$, $p_2 = 0,02$	473,8 ± 58,99 $p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,03$
ЛФ, Од/л	76,2 ± 3,20	78,3 ± 6,13	86,5 ± 4,59	104,4 ± 8,07 $p_1 = 0,02$	123,1 ± 12,02 $p_1 = 0,008$	156,4 ± 27,37 $p_1 = 0,04$, $p_2 = 0,03$
ГГТП, Од/л	18,6 ± 3,17	21,7 ± 3,45	26,7 ± 4,14	106,1 ± 18,74 $p_1 < 0,0001$	107,5 ± 16,27 $p_1 < 0,0001$	125,9 ± 30,11 $p_1 = 0,001$

Примітка: p_1 – різниця достовірна, порівняно з відповідною за віком групою практично здорових осіб; p_2 – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит I групи; p_3 – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит II групи.

Основні показники біохімічного аналізу крові хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб, залежно від статі (M±m, n, p)

Показники	Практично здорові особи, n = 45		Хворі на хронічний гепатит, n = 123	
	Жінки, n = 22	Чоловіки, n = 23	Жінки, n = 32	Чоловіки, n = 91
Глюкоза, ммоль/л	4,6 ± 0,11	4,8 ± 0,10	5,2 ± 0,21 p ₁ = 0,049	5,4 ± 0,12 p ₁ = 0,004
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,9 ± 1,37	11,0 ± 0,72	38,4 ± 12,27 p ₁ = 0,03	26,8 ± 4,02 p ₁ = 0,01
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,2 ± 0,54	2,9 ± 0,29	21,8 ± 8,53 p ₁ = 0,02	12,7 ± 3,05 p ₁ = 0,0006
Альбумін, г/л	44,3 ± 0,57	45,9 ± 0,47	43,5 ± 1,09	44,1 ± 0,63
Загальний білок, г/л	69,0 ± 0,75	70,0 ± 0,94	71,5 ± 1,34	72,4 ± 0,77
Сечовина, ммоль/л	4,1 ± 0,32	4,2 ± 0,31	4,7 ± 0,39	5,1 ± 0,27
Креатинін, мкмоль/л	79,4 ± 1,94	86,0 ± 2,92	77,4 ± 2,19	91,3 ± 1,84 p ₁ = 0,04, p ₂ < 0,0001
АсАТ, ОД/л	18,1 ± 1,22	27,8 ± 2,13	67,5 ± 13,12 p ₁ < 0,0001	60,8 ± 8,48 p ₁ = 0,01
АлАТ, ОД/л	14,5 ± 1,31	22,8 ± 2,04	69,6 ± 12,66 p ₁ < 0,0001	70,9 ± 9,12 p ₁ = 0,0003
ЛДГ (заг.), ОД/л	385,5 ± 20,36	389,0 ± 13,47	466,6 ± 31,05 p ₁ = 0,03	417,4 ± 12,98 p ₁ = 0,04, p ₂ = 0,04
ЛФ, ОД/л	79,8 ± 3,56	80,7 ± 2,63	148,1 ± 22,43 p ₁ = 0,03	112,3 ± 6,97 p ₁ = 0,03
ГГТП, ОД/л	21,6 ± 2,82	22,4 ± 3,31	138,6 ± 31,04 p ₁ < 0,0001	92,3 ± 9,59 p ₁ < 0,0001, p ₂ = 0,03

Примітка: p₁ – різниця достовірна порівняно з відповідною за статтю групою практично здорових осіб; p₂ – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит жіночої статі.

Водночас, у пацієнок визначали достовірно вищу активність ЛДГ (заг.) і ГГТП у крові, які переважали відповідні показники у хворих чоловіків на 11,8% (p = 0,04) і 50,2% (p = 0,03) відповідно. Зазначені зміни свідчать про більш виражені інтоксикаційний та частково холестатичний синдроми, які були властиві для хворих жіночої

статі та проявлялися у скаргах на погане загальне самопочуття, головний біль, загальну слабкість, гіркоту в ротовій порожнині та нудоту. Виявлені клінічно-біохімічні особливості ХГ співзвучні результатам інших дослідників, які вказують на вищу чутливість жінок до етанол-індукованої гепатотоксичності [6].

У хворих на ХГ зрілого віку спостерігали нижчий рівень холестеролу ЛПВЩ у крові на 20,7% ($p = 0,02$), порівняно з таким у молодих пацієнтів. Для обстежених літнього віку був властивий ще нижчий вміст зазначеного показника, зокрема, концентрація холестеролу ЛПВЩ у крові вже на 47,3% ($p = 0,02$) була меншою, ніж у пацієнтів I групи. Зазначене у найстаршій групі хворих також поєднувалося з достовірним зростанням концентрації холестеролу ЛПНЩ у крові, котра на 20,7% ($p = 0,04$) переважала відповідну у пацієнтів молодого віку. Виявлені зміни ліпідного профілю спричиняли достовірно вищий індекс

атерогенності у пацієнтів літнього віку, який на 66,5% ($p = 0,009$) переважав відповідний параметр у молодих хворих. Вказані зміни індексу атерогенності у хворих на ХГ з віком достовірно переважали вікове збільшення цього показника у практично здорових осіб. Варто відзначити, що такі зміни відбувалися на тлі статистично неперевіреного зростання рівня загального холестеролу у пацієнтів із ХГ та, ймовірно, пов'язані з достовірним віковим зменшенням холестеролу ЛПВЩ (табл. 3).

У чоловіків, хворих на ХГ, виявили достовірно вищий рівень триацилгліцеролів у крові, який на 33,6%

Таблиця 3.

Основні показники ліпідного профілю крові у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб різних вікових груп ($M \pm m$, n , p)

Показники	Практично здорові люди			Хворі на хронічний гепатит		
	Вік 30–44 р. ($n = 15$)	Вік 45–59 р. ($n = 20$)	Вік 60–74 р. ($n = 10$)	Вік 30–44 р. ($n = 41$)	Вік 45–59 р. ($n = 54$)	Вік 60–74 р. ($n = 28$)
Холестерол, ммоль/л	4,23 ± 0,240	4,64 ± 0,266	5,29 ± 0,260	5,27 ± 0,260 $p_1 = 0,02$	5,28 ± 0,461	5,89 ± 0,337 $p_1 = 0,02$
Триацил- гліцероли, ммоль/л	0,94 ± 0,079	1,07 ± 0,106	1,44 ± 0,134	1,39 ± 0,166 $p_1 = 0,046$	1,71 ± 0,369 $p_1 = 0,02$	1,80 ± 0,176 $p_1 = 0,03$
Холесте- рол ЛПВЩ, ммоль/л	1,45 ± 0,066	1,42 ± 0,081	1,56 ± 0,083	1,34 ± 0,089	1,11 ± 0,111 $p_1 = 0,04$, $p_2 = 0,02$	0,91 ± 0,139 $p_1 = 0,002$, $p_2 = 0,02$
Холесте- рол ЛПНЩ, ммоль/л	2,33 ± 0,128	2,70 ± 0,155	3,06 ± 0,235	3,24 ± 0,228 $p_1 = 0,02$	3,27 ± 0,386	3,91 ± 0,26 $p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,04$
Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л	0,45 ± 0,040	0,52 ± 0,056	0,66 ± 0,061	0,68 ± 0,086 $p_1 = 0,04$	0,88 ± 0,221	1,06 ± 0,351
Коефіцієнт атерогенності	1,92 ± 0,208	2,27 ± 0,215	2,65 ± 0,176	3,13 ± 0,321 $p_1 = 0,03$	3,86 ± 0,785 $p_1 = 0,046$	5,21 ± 1,096 $p_1 = 0,01$, $p_2 = 0,009$

Примітка: p_1 – різниця достовірна порівняно з відповідною за віком групою практично здорових осіб; p_2 – різниця достовірна, порівняно з хворими на хронічний гепатит I групи.

Показники ліпідного профілю крові хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб залежно від статі (M±m, n, p)

Показники	Практично здорові особи, n = 45		Хворі на хронічний гепатит, n = 123	
	Жінки, n = 22	Чоловіки, n = 23	Жінки, n = 32	Чоловіки, n = 91
Холестерол, ммоль/л	4,66 ± 0,211	4,68 ± 0,256	5,23 ± 0,329 p ₁ = 0,04	5,50 ± 0,257 p ₁ = 0,04
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,03 ± 0,096	1,07 ± 0,093	1,22 ± 0,211	1,63 ± 0,127 p ₁ = 0,003, p ₂ = 0,02
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	1,49 ± 0,058	1,39 ± 0,075	1,37 ± 0,139	1,10 ± 0,071 p ₁ = 0,009, p ₂ = 0,01
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	2,70 ± 0,194	2,76 ± 0,192	3,18 ± 0,280 p ₁ = 0,02	3,56 ± 0,216 p ₁ = 0,02
Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л	0,48 ± 0,050	0,53 ± 0,048	0,71 ± 0,235	0,85 ± 0,119 p ₁ = 0,02
Коефіцієнт атерогенності	2,25 ± 0,182	2,37 ± 0,206	3,56 ± 0,857 p ₁ = 0,04	4,17 ± 0,462 p ₁ = 0,002

Примітка: p₁ – різниця достовірна, порівняно з відповідною за статтю групою практично здорових осіб; p₂ – різниця достовірна, порівняно з хворими на хронічний гепатит жіночої статі.

(p = 0,02) був вищий за відповідний показник у обстежених пацієнток (табл. 4). Також у пацієнтів чоловічої статі був на 24,5% (p = 0,01) нижчий вміст холестеролу ЛПВЩ, ніж у обстежених жінок. Зазначене вказує на те, що чоловіки із ХГ схильні до несприятливіших, порівняно з жінками, змін ліпідного профілю, які без відповідної корекції можуть зумовлювати розвиток коморбідних захворювань, зокрема серцево-судинної системи [20].

У хворих молодого віку спостерігався достовірно вищий рівень ІЛ-10 у крові, порівняно з практично здоровими особами (табл. 5). В інших вікових групах такої відмінності не зафіксовано. Водночас, концентрація ФНП-альфа була вищою за відповідні контрольні показники у крові хворих на ХГ усіх вікових груп. У пацієн-

тів літнього віку рівень ФНП-альфа у крові був достовірно вищий, за такий же у хворих молодого віку, на 79,0% (p = 0,03).

У хворих на ХГ виявлено вікове зростання рівня proANP у крові. Зокрема, у пацієнтів III групи він на 75,9% (p = 0,02) був вищий за такий у хворих I групи, що може вказувати на наявність у них прихованої серцево-судинної недостатності.

У пацієнтів із ХГ чоловічої статі встановлено достовірно вищий вміст ФНП-альфа у крові, який у 2,4 рази (p = 0,046) переважав відповідний показник у обстежених пацієнток (табл. 6).

Рівень ІЛ-10 у крові не був достовірно відмінний у пацієнтів різних статей. Також не виявлено статистично підтверджених гендерних відмінностей рівнів proANP у крові.

Таблиця 5.

Показники цитокинового профілю у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб різних вікових груп (M±m, n, p)

Показники	Практично здорові люди			Хворі на хронічний гепатит		
	Вік 30–44 р. (n = 7)	Вік 45–59 р. (n = 7)	Вік 60–74 р. (n = 6)	Вік 30–44 р. (n = 16)	Вік 45–59 р. (n = 18)	Вік 60–74 р. (n = 12)
Інтерлейкін 10, пг/мл	3,5 ± 0,74	4,4 ± 0,44	3,5 ± 0,70	7,8 ± 2,25 p ₁ = 0,048	7,7 ± 2,79	4,3 ± 1,25
Фактор некрозу пухлин-альфа, пг/мл	15,7 ± 1,48	16,3 ± 1,92	14,3 ± 1,40	33,4 ± 8,50 p ₁ = 0,03	37,9 ± 12,63 p ₁ = 0,04	59,8 ± 15,62 p ₁ = 0,02 p ₂ = 0,03
Передсердний натрійуретичний пропептид, нмоль/л	1,18 ± 0,425	1,10 ± 0,436	1,45 ± 0,400	1,45 ± 0,651	1,80 ± 0,625	2,55 ± 0,376 p ₁ = 0,04 p ₂ = 0,02

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; p₁ – різниця достовірна порівняно з відповідною за віком групою практично здорових осіб; p₂ – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит I групи.

Таблиця 6.

Показники цитокинового профілю крові у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб, залежно від статі (M±m, n, p)

Показники	Практично здорові особи, n = 20		Хворі на хронічний гепатит, n = 46	
	Жінки, n = 10	Чоловіки, n = 10	Жінки, n = 18	Чоловіки, n = 28
Інтерлейкін 10, пг/мл	3,6 ± 0,41	4,2 ± 0,55	6,5 ± 1,64 p ₁ = 0,03	7,0 ± 2,37
Фактор некрозу пухлин-альфа, пг/мл	14,6 ± 1,44	15,9 ± 1,29	25,4 ± 3,99 p ₁ = 0,03	62,1 ± 15,25 p ₁ = 0,006, p ₂ = 0,046
Передсердний натрійуретичний пропептид, нмоль/л	1,2 ± 0,18	1,3 ± 0,46	1,7 ± 0,85	1,9 ± 0,43

Примітка: p₁ – різниця достовірна порівняно з відповідною за статтю групою практично здорових осіб; p₂ – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит жіночої статі.

Висновки

1. У хворих на хронічний гепатит зрілого та літнього віку спостерігали вищу активність загальної лактатдегідрогенази та нижчий рівень альбуміну у крові, а в обстежених літнього віку – також вищу активність лужної

фосфатази, концентрацію сечовини і креатиніну порівняно з відповідними показниками у пацієнтів молодого віку. З віком у хворих спостерігали прогресування атерогенної дисліпідемії. У пацієнтів літнього віку відзначали вищі рівні фактора некрозу пухлин-

альфа і передсердного натрійуретичного пропептиду у крові за такі ж у хворих молодого віку.

2. Для пацієнок із хронічним гепатитом властива вища активність загальної лактатдегідрогенази і γ -глутамілтранспептидази у крові, ніж у хворих чоловіків. Водночас, у пацієнтів чоловічої статі відзначали достовірно більший рівень триацилгліцеролів, менший вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності та вищу концентрацію фактора некрозу

пухлин-альфа у крові, порівняно з такими показниками у жінок, хворих на хронічний гепатит.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо у поглибленому вивченні вікових та гендерних особливостей перебігу хронічного гепатиту та інших хронічних дифузних захворювань печінки та використання результатів зазначених досліджень у вдосконаленні програм лікування таких пацієнтів.

Література

1. Степанов Ю.М. Гастроентерологічна допомога населенню України: основні показники здоров'я та ресурсне забезпечення у 2011 р. / Ю.М. Степанов, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія. – 2013. – № 1. – С. 8–11.
2. Molecular targets in the treatment of alcoholic hepatitis/ A.D. Dhanda, R.W. Lee, P.L. Collins [et al.] // World J Gastroenterol. – 2012. – № 18(39). – P. 5504–5513.
3. Міщук В.Г. Поширеність поєданого алкогольного ураження печінки та підшлункової залози: оцінка критеріїв ідентифікації / В.Г. Міщук, К.М. Скоропад // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Том 19, № 1 (73). – С. 108–113.
4. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years / D. Roulot, J.I. Costes, J.F. Buycck [et. al.] // Gut. – 2010. – Vol. 60. – P. 977–984.
5. Epidemiology of Alcoholic Liver Disease in Denmark 2006–2011: A Population-Based Study / T. Deleuran, H. Vilstrup, U. Becker [et al.] Alcohol and Alcoholism. – 2015. – Vol. 50(3). – P. 352–357.
6. Albano E. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice. Studies on Hepatic Disorders. E. Albano, M. Parola. Humana Press. – 2015. – 978 p.
7. Tumor necrosis factor polymorphisms and alcoholic liver disease: A HuGE Review and Meta-Analysis / M. Marcos, M. Gómez-Munuera, I. Pastor [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2009. – № 8. – P. 948–956.
8. Does the simultaneous tumor necrosis factor receptor 2, tumor necrosis factor promoter gene polymorphism represent a higher risk for alcoholic liver disease? / M.V. Machado, A. Martins, R. Almeida [et al.] // European Journal Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – № 2. – P. 201–205.
9. Liedtke C. The role of TNF and Fas dependent signaling in animal models of inflammatory liver injury and liver cancer / C. Liedtke, C. Trautwein // Eur J Cell Biol. – 2012. – № 91(6-7). – P. 582–589.
10. Serum TNF-альфа levels in relation to alcohol consumption and common TNF gene polymorphisms / A. Gonzalez-Quintela, J. Campos, L. Loidi [et al.] // Alcohol. – 2008. – № 6. – P. 513–518.
11. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver / D.E. Cintra, J.R. Pauli, E.P. Araújo [et al.] // J Hepatol. – 2008. – № 48(4). – P. 628–637.
12. Zhang L.-J. Interleukin-10 and chronic liver disease / L.-J. Zhang, X.-Z. Wang // World J Gastroenterol. – 2006. – № 12(11). – P. 1681–1685.
13. Hepatic deficiency of IL-10 in chronic hepatitis C / S. Dharancy, V. Canva, L. Gambiez [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – № 119. – P. 1411–1412.

14. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // *Терапевтический архив*. – 2007. – № 10. – С. 9–13.
15. Потяженко М.М. Структурно-функціональні показники лівого шлуночка у хворих на хронічні гепатити / М.М. Потяженко, М.О. Савченко // *Мир медицины и биологии*. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 23–25.
16. Присяжнюк В.П. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на хронічний гепатит невірусного походження різного віку / В.П. Присяжнюк // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2015. – №1. Т. 19. – С. 154–157.
17. Liu H. Acute-on-chronic liver failure: the heart and systemic hemodynamics Current / Liu H. Lee S.S. // *Opinion in Critical Care*. – 2011. – Vol.17 – P. 190–194.
18. Tumour necrosis factor альфа is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis / R.P. Mookerjee, S. Sen, N.A. Davies [et al.] // *Gut*. – 2003. – № 52. – P. 1182–1187.
19. Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах” / МОЗ. – К.: МОЗ, 2014. – (Нормативний документ МОЗ України).
20. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study / J.P. Halcox, J.R. Benegas, C. Roy et al. // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 160.

ГЕПАТО-ЕНТЕРОЛОГІЧНІ РАННІ НЕМОТОРНІ ВИЯВИ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА ТА ЇХ НУТРИЦІОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ

А.Й. Лабінський

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Зв'язок з автором: Андрій Йосипович Лабінський – доцент кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, тел. +38 0677132758; E-mail: lajboxnet@gmail.com

У хворих з ранніми немоторними симптомами хвороби Паркінсона в виді закріпів, застою відтоку жовчі та дискінезії жовчовивідних шляхів та інших порушень шлунково-кишкового тракту застосовували нутриціологічну терапію, яка заключалась в особливому режимі прийняття їжі тільки при настанні стійкого відчуття голоду, збагачення раціону харчовими волокнами, антиоксидантами, жовчогінними, гепатопротекторами, обмеження тваринних білків. Стан хворих оцінювали за шкалою немоторних симптомів NMSS та опитувальником вегетативних порушень по А.М. Вейну. У всіх хворих спостерігалось покращення їх стану. Розроблений нами метод нутриціологічної корекції є ефективним для усунення кишківникових розладів при ранніх немоторних порушеннях хвороби Паркінсона та може бути рекомендований до застосування в комплексному лікуванні цієї патології.

Ключові слова: Гепато-ентерологічні немоторні прояви хвороби Паркінсона, нутриціологічна корекція.

ГЕПАТО-ЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ РАННИЕ НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ИХ НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

А.Й. Лабинский

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

У больных с ранними немоторными симптомами болезни Паркинсона в виде запоров, застоя оттока желчи и дискинезии желчевыводных путей и других нарушений желудочно-кишечного тракта применяли нутрициологическую терапию, которая заключалась в особом режиме принятия пищи только при наступлении устойчивого чувства голода, обогащение рациона пищевыми волокнами, антиоксидантами, желчегонными, гепатопротекторами, ограничение животных белков. Состояние больных оценивали по шкале немоторных симптомов NMSS

и опроснику вегетативных нарушений по А.М. Вейну. У всех больных наблюдалось улучшение их состояния. Разработанный нами метод нутрициологической коррекции эффективен для устранения кишечных и билиарных расстройств при ранних немоторных нарушениях болезни Паркинсона и может быть рекомендован к применению в комплексном лечении этой патологии.

Ключевые слова: Гепато-энтерологические немоторные проявления болезни Паркинсона, нутрициологическая коррекция.

ENTEROLOGIC AND HEPATOLOGIC EARLY NON-MOTOR SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE AND THEIR NUTRITIONAL CORRECTION

A.Y. Labinskiy

Lviv National Medical University. Danila Galitsky, Lviv, Ukraine

In patients with early non-motor symptoms of Parkinson's disease characterized by constipation, congestion of bile outflow, biliary dyskinesia and other disorders of the gastrointestinal tract, nutritional therapy was used. It implied eating only in case of permanent hunger, food rich in dietary fiber, antioxidants and hepatoprotectors, avoidance of animal protein. The patients' condition was evaluated by non-motor symptoms scale (NMSS) and autonomic disorders questionnaire by A.M. Vein. All patients showed improvements in their conditions. We have developed the method of nutritional correction, which is effective for elimination of intestinal disorders in early non-motor disorders and Parkinson's disease and can be recommended for complex treatment of this disease.

Key words: hepatic and enterologic non-motor signs of Parkinson's disease, nutritional correction.

Вступ. Актуальність проблеми полягає в тому, що пацієнти з хворобою Паркінсона (ХП) на ранніх стадіях не говорять своєму лікарю-неврологу про такі проблеми як закрепи та порушення травлення, біль, нетримання калу, порушення сну, делюзії та ін. не знаючи про їх взаємозв'язок з ХП [1, 2]. Крім того, лікарі самі не завжди асоціюють ці симптоми з початком розвитку ХП в ході обстеження [3]. У той же час саме немоторні симптоми ви-
являються першими проявами захворювання, і нерідко залишаються непоміченими [4, 5]. Будучи недіагностованими, ці симптоми наростають, приводячи до частих госпіталізацій і знижуючи якість життя [6,7,8]. Такі немоторні симптоми як порушення шлунково-кишкового тракту та закрепи, які разом з наступними немоторними порушеннями детоксика-

ційної функції печінки, викликають в організмі інтоксикацію та пришвидшення розвитку патологічного процесу, легко усунути за допомогою нутриціологічної корекції [10].

Мета роботи. Розробити метод нутриціологічної корекції кишківникових розладів як ранніх немоторних порушень хвороби Паркінсона для усунення печінкової інтоксикації та сповільнення темпів розвитку хвороби Паркінсона на її ранніх стадіях.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням було 52 пацієнти на ранніх стадіях ХП з немоторними порушеннями, які знаходились на амбулаторному лікуванні в комунальній четвертій поліклініці Сихівського району м. Львова. Для оцінки немоторних симптомів, використовували шкалу Non- Motor Symptoms Scale (NMSS) та опитувальник пацієнтів для вияву вегетативних розладів (по А.М. Вейну, 1998).

Після обстеження, одну групу пацієнтів (23 чоловіки) продовжували лікувати тільки медикаментозно, так як вони лікувались і раніше під наглядом сімейного лікаря. У другій групі пацієнтів (28 чоловік), окрім медикаментозного, застосовували нутриціологічні методи лікування, які ми розробили.

Курс лікування тривав 5 тижнів. Нутриціологічну корекцію призначали індивідуально, залежно від типу шлунково-кишкових розладів. Особливістю нутриціологічної корекції було те, що пацієнтам із тривалішими і більш вираженими закрепами призначали у денному раціоні більшу

кількість «баластних» речовин у виді 1-2 столових ложок висівок та шротів різних рослин (росторопші, вівсяних, житніх, пшеничних).

Хворим, у яких при ультразвуковому обстеженні печінки та жовчного міхура відмічались застійні явища, призначали жовчогінні у виді фіточаю з кореня шипшини, кульбаби та квітів безсмертника.

Враховуючи літературні дані про роль порушення функції кишківника, та внаслідок закріпив неминучого розвитку печінкової детоксикації і виникнення інтоксикації в генезі дегенеративних процесів в нейронах певних структур головного мозку при ХП, нутриціологічній корекції надавали особливого значення. Зокрема пацієнтам призначали фолієву кислоту в дозі 5 мг на добу та дещо обмежували вживання білкової їжі, особливо тваринного походження. Призначали особливий режим харчування з прийняттям їжі не за графіком, а тільки при настанні стійкого почуття голоду. Принцип вживання їжі при настанні стійкого почуття голоду ґрунтується на тому, що активність ферментативних процесів та перистальтики при вживанні їжі без стійкого почуття голоду є недостатньою для нормального метаболізму первинних і вторинних нутрієнтів [1].

Результати дослідження. За результатами дослідження немоторні симптоми (НМС) були виявлені за шкалою NMSS у всіх обстежених пацієнтів. Загальний сумарний бал за вказаною шкалою у пацієнтів, як видно з таблиці 1, при лікуванні тільки меди-

Таблиця 1.

Порівняльна оцінка стану пацієнтів у контрольній та досліджуваній групах

Шкала оцінки, опитувальник	У контрольній групі пацієнтів	У дослідній групі пацієнтів	Достовірність
Шкала немоторних симптомів	70,6 ± 5,7 бала	60,3 ± 5,3	p < 0,05
Опитувальник по Вейну А.М.	64 ± 3,2 бала	51 ± 5,4 бала	p < 0,05

каментозно без застосування нутриціологічних методів складав 70,6 ± 5,7 бала. У досліджуваній групі пацієнтів, після проведеного лікування протягом до семи тижнів із застосуванням розроблених нами супутніх методик, сумарний бал за шкалою NMSS складав 60,3 ± 5,3. Це розцінювалось як статистично достовірне покращення об'єктивного стану хворих у досліджуваній групі порівняно з контрольною (p < 0,05). За опитувальником вегетативних порушень по А.М. Вейну сумарний бал у групі без застосування спеціальної нутриціологічної корекції складав 64 ± 3,2. У групі хворих лікувальних з допомогою нутриціологічної корекції сумарний бал складав 51 ± 5,4 бала.

У дослідній групі хворих як за шкалою немоторних симптомів так і за опитувальником по Вейну А.М. спостерігалось статистично достовірне покращення стану хворих. При

повторному ультразвуковому обстеженні печінки та жовчного міхура спостерігали зменшення застійних явищ у всіх досліджуваних хворих. У всіх хворих зникли закрепи, стілець став щоденним і легким. Внаслідок усунення печінково-кишківникової інтоксикації, у хворих зменшились, а у частини пацієнтів повністю зникли симптоми інтоксикаційної енцефалопатії у виді відчуття тривоги, недосипання, порушення чіткості зору, почуття невиспаності та подразливості.

Висновок. Розроблений нами метод нутриціологічної корекції є ефективним для усунення кишківникових розладів та печінкової інтоксикації при ранніх немоторних порушеннях хвороби Паркінсона та може бути рекомендований до застосування в комплексному лікуванні цієї патології.

Література

1. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C., Naidu Y. et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals : an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov. Disord.* 2010. Apr 30. № 25 (6). P. 704-709.
2. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them ? *Mov. Disord.* 2010. Nov 15. № 25 (15). P. 2493-2500.

3. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis MM et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011. Feb 15. № 26 (3). P. 399-406.

4. Mollenhauer B., Trautmann E., Sixel-Döring F. et al. Nonmotor and diagnostic findings in subjects with de novo Parkinson disease of the DeNoPa cohort. *Neurology.* 2013. Oct 1; № 81 (14). P. 1226-1234.

5. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov. Disord.* 2008 Jan. № 23 (1). P. 101-106.

6. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009 Aug 15. № 24 (11). P. 1641-1649.

7. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov. Disord.* 2014 Feb. № 29 (2). P. 195-202.

8. Higginson IJ, Gao W., Saleem T. et al. Symptoms and quality of life in late stage Parkinson syndromes: a longitudinal community study of predictive factors. *PLoS One.* 2012. № 7 (11). e46327.

9. Hawkes, C.H.; Del Tredici, K.; Braak, H. (2007). «Review: Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis». *Neuropathology and Applied Neurobiology.* 33 (6): 599–614. doi:10.1111/j.1365-2990.2007.00874

10. Лабінський А.Й. Вільний режим харчування за біоритмами в лікуванні постпрандіального дистрес-синдрому за даними копрологічних методів оцінки харчування // Журнал «Проблеми старения и долголетия», №1, 2016, с.45-49.

= НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ =

ВПЛИВ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ГУАРЕМ НА МАСУ ТІЛА, ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ, ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Є.Х. Заремба, Ю.Г. Кияк, Н.О. Рак, О.В. Заремба-Федчишин,
О.В. Заремба, М.М. Вірна, О.В. Смалюх, О.О. Капустинський

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Зв'язок з авторами:

Заремба Євгенія Хомівна – доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини ЛНМУ ім. Данила Галицького, тел. +38 067 7312416; e-mail: acad.zaremba@gmail.com

В статті наведена динаміка показників маси тіла, функції печінки, вуглеводного та ліпідного обміну в хворих на артеріальну гіпертензію II стадії 2-3 ступеня з дисліпідемією, надмірною масою тіла чи ожирінням при застосуванні лікарського засобу гуарем. Хворі були розділені на 3 групи в залежності від наявності цукрового діабету та лікувальної тактики. Застосовували гуарем по 5 г тричі на день протягом двох місяців. При застосуванні лікарського засобу зменшується апетит, швидше настає відчуття насичення, покращується харчова поведінка пацієнтів. Гуарем має позитивний вплив на зменшення маси тіла та величини окружності талії і стегон. Знижується рівень глікозильованого гемоглобіну та глікемії, що відіграє важливу роль при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом та ізольованою гіперглікемією. Гуарем покращує ліпідний спектр крові та знижує загальний білірубін, аланінамінотрансферазу та аспартатамінотрансферазу. Гуарем можна призначати пацієнтам з ожирінням як при окремому патологічному стані, так і в поєднанні з розладами вуглеводного, ліпідного обміну та метаболічним синдромом.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, гуарем, вуглеводний обмін, ліпідний спектр крові, метаболічний синдром.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ГУАРЕМ НА МАССУ ТЕЛА, ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ, ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Є.Х. Заремба, Ю.Г. Кияк, Н.О. Рак, А.В. Заремба-Федчишин,
О.В. Заремба, М.М. Вірна, О.В. Смалюх, О.О. Капустинський

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

В статье приведена динамика показателей массы тела, функции печени, углеводного и липидного обмена у больных артериальной гипертензией II стадии 2-3 степе-

ни с дислипидемией, избыточной массой тела или ожирением при применении лекарственного средства гуарем. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от наличия сахарного диабета и лечебной тактики. Применяли гуарем по 5 г три раза в день в течение двух месяцев. При применении лекарственного средства уменьшается аппетит, быстрее наступает чувство насыщения, улучшается пищевое поведение пациента. Гуарем оказывает положительное влияние на уменьшение массы тела и величины окружности талии и бедер. Снижается уровень гликозилированного гемоглобина и гликемии, что играет важную роль при лечении пациентов с сахарным диабетом и изолированной гипергликемией. Гуарем улучшает липидный спектр крови и снижает общий билирубин, АлАТ и АсАТ. Гуарем можно назначать пациентам с ожирением как при отдельном патологическом состоянии, так и в сочетании с расстройствами углеводного, липидного обмена и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, гуарем, углеводный обмен, липидный спектр крови, метаболический синдром.

INFLUENCE OF GUAREME MEDICINE ON THE WEIGHT OF THE BODY, INDICATORS OF LIPID AND CARBOHYDRATE EXCHANGE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Ye.H.Zaremba, Yu.G. Kyryak, N.O. Rak, O.V. Zaremba-Fedchishin, O.V. Zaremba, M.M. Virna, O.V. Smalyukh, O.O. Kapustynskyy

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

The article presents the dynamics of body mass index, liver function, carbohydrate and lipid metabolism in patients with arterial hypertension, II stage, 2-3 degrees with dyslipidemia, excessive body mass or obesity when using the drug guarem. The patients were divided into 3 groups depending on the presence of diabetes mellitus and therapeutic tactics. Guarem in the dose 5 g was used three times a day for two months. When using the drug, the appetite decreases, the feeling of satiety comes soon, and eating behavior of the patients improves. Guarem has a positive effect on reducing body weight and the circumference of the waist and hips. It decreases the level of glycosylated hemoglobin and glycemia, which plays an important role in the treatment of patients with diabetes and isolated hyperglycemia. Guarem improves the lipid blood spectrum and reduces total bilirubin, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase. Guarem can be prescribed to patients with obesity both at a certain pathological state and in combination with impairment of carbohydrate and lipid metabolism as well as metabolic syndrome.

Key words: arterial hypertension, diabetes, obesity, guarem, carbohydrate metabolism, lipid blood spectrum, metabolic syndrome.

Вступ. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вважають, що метаболічний синдром (МС) – пандемія XXI століття. МС характеризується збільшенням маси вісцерального жиру, зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну та гіперінсулінемії, що викликає розвиток порушень вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну та артеріальну гіпертензію (АГ) [1]. Епідеміологічні результати свідчать, що поширеність МС становить близько 24% і перевищує 40% у віковій групі понад 60 років [2]. Хворі з МС схильні до розвитку цукрового діабету (ЦД) у 5–9 разів більше порівняно з популяцією. Виникнення МС пов'язують з ожирінням. У людей з ожирінням МС виявляють у 50–60 % випадків, спостерігається кореляція МС з віком [3]. Проведене під егідою Американської діабетичної асоціації дослідження свідчить про стійке зростання частоти МС серед підлітків і молоді. У загальнонаціональних масштабах кількість підлітків і молодих людей, які страждають від цього синдрому, оцінюється більше ніж у 2 мільйони. До розвитку МС більш схильні жінки.

Ожиріння – хронічне прогресуюче порушення обміну речовин, що характеризується надмірним накопиченням жирової тканини. В клінічній практиці для дорослих і дітей ВООЗ рекомендує застосовувати індекс маси тіла (ІМТ) як загальноприйнятий і найбільш важливий критерій оцінки надмірної маси тіла та ожиріння [4]. За даними ВООЗ, опублікованими в

березні 2013 року (Fact sheet № 311), частота ожиріння в світі збільшилася вдвічі, порівняно з 1980 р.; понад 1,4 млрд дорослих людей мають надмірну масу тіла або ожиріння. Результати вибіркового дослідження, проведених в Україні, дозволяють припустити, що в даний час не менше 30% працездатного населення нашої країни має надлишкову масу тіла і 25% – ожиріння [1].

Розрахунки показують, що до 2025 р. від ожиріння у світі будуть страждати вже 40% чоловіків і 50% жінок. Надлишкова маса тіла сприяє розвитку інсулінорезистентності й компенсаторної гіперінсулінемії, яка призводить до значних ускладнень [5]. Кожний 13-й випадок смерті в Європі пов'язаний з надлишковою масою тіла [6].

За даними Фремінгемського дослідження, підвищення ІМТ до 30 кг/м² і більше асоціюється з втратою 7,1 року життя у жінок і 5,8 року життя у чоловіків [7]. У семирічному дослідженні Asia-Pacific Cohort Collaboration Study, у якому взяли участь понад 300 тис. дорослих осіб, було доведено зв'язок між ожирінням і смертністю від АГ та ішемічних інсультів [8]. У довгостроковому дослідженні 8373 фінських жінок віком від 30 до 59 років показано, що кожне збільшення маси тіла на 1 кг підвищує ризик коронарної смерті на 1–1,5 % [9].

Доведено, що абдомінальне ожиріння позитивно й більш вірогідно корелює з ризиком розвитку ІХС, ЦД 2-го типу й навіть деяких форм раку, ніж ожиріння в цілому [10]. Абдомінальне ожиріння діагностується тоді, коли індекс окружності талії/окруж-

ність стегон (ОТ/ОС) перевищує 0,8 у жінок і 0,94 у чоловіків.

Виявлення в клінічній практиці пацієнтів із МС є важливим заходом, тому що практично всі його компоненти піддаються модифікації за допомогою як медикаментозних, так і немедикаментозних методів корекції [11]. Провідну роль у лікуванні пацієнтів із МС відіграє нормалізація маси тіла, оскільки зменшення вмісту вісцерального жиру сприяє корекції інших компонентів МС та є профілактикою розвитку ЦД 2-го типу у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози [11, 12].

Ефективним вважається зменшення маси тіла на 5–10% протягом 4–6 міс. Так, зниження маси тіла на 10 кг від початкової зменшує смертність: на 20% – загальну, на 30% – пов'язану з ЦД, на 40% – пов'язану з новоутвореннями, на поєднану з ожирінням [6]. Цього можна досягти за допомогою обмеження енергетичної цінності добового раціону на 500–1000 ккал/добу [13]. Велику увагу слід приділити збільшенню фізичної активності. Відомо, що фізична активність сприяє активації системи внутрішньоклітинного транспорту глюкози, що призводить до зменшення проявів інсулінорезистентності [14]. Проте при неефективності вищезгаданих немедикаментозних способів зниження маси слід призначати медикаментозну терапію, направлену на адаптацію пацієнта до зміни способу життя, вироблення правильної харчової поведінки. Це стосується корекції гіперглікемії, дисліпідемії, АГ. Лікарські засоби, що вживаються з цією метою,

повинні відповідати таким вимогам: відомий механізм дії, позитивний одночасний вплив на декілька показників, відсутність звикання й залежності, безпека при тривалому використанні [6]. Цим вимогам повною мірою відповідає лікарський засіб – гуарем.

Клініка МС зумовлена його основними проявами – ожирінням, АГ, дисліпідемією, інсулінорезистентністю (ІР) та захворюваннями, що асоційовані з нею: хворобами серця і судин, полікістозом яєчників, апное уві сні, неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), деякими формами раку. Ожиріння як один із компонентів МС характеризується ураженням серцево-судинної, гепатобіліарної систем, опорно-рухового апарату [15].

Результати фундаментальних досліджень останніх років змінили уявлення про адипоцити, що не розглядаються більше як пасивне депо накопичення надлишку енергії у формі тригліцеридів (ТГ), а визначаються як клітини, які активно регулюють шляхи, відповідальні за енергетичний баланс, і активність яких контролюється комплексною мережею нейрогуморальних сигналів. Так, А.С. Pittas та співавт. висвітлили ключову роль жирової тканини як ендокринного органа, який секретує гормони адипоцитокіни [16]. Зі збільшенням маси вісцерального жирового депо зростає секреція вільних жирних кислот, фактора некрозу пухлини α , інтерлейкінів, адипокінів та інших факторів, що знижують чутливість тканин до інсуліну та сприяють розвитку ІР [15].

Останніми десятиріччями встановлено, що одним з патогенетичних механізмів розвитку ІР при ЦД 2-го типу є формування НАЖХП. Печінковою маніфестацією МС є розвиток НАЖХП: неалкогольного стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Печінкова маніфестація МС – це поєднання основних кластерів синдрому ІР (ожиріння, ЦД 2-го типу, ІР, АГ, дисліпідемія тощо), що чітко асоційовані з НАЖХП [17]. У 63 % осіб, хворих на ЦД, наявний стеатоз печінки, а при ожирінні – у 93 % обстежених [18].

Печінка відіграє ключову роль в обміні вуглеводів, ліпідів, білків, у ній відбуваються процеси синтезу та розпаду ендogenous полімеру глюкози – глікогену, що забезпечує стабільний гомеостаз глюкози в організмі, глюконеогенез. Порушення функцій печінки за умов НАЖХП може сприяти виникненню розладів вуглеводного обміну на тлі гіперінсулінемії, зумовленої зниженням інтенсивності знешкодження інсуліну в печінці та прогресуванням периферичної ІР.

Смола гуарова є харчовою клітковиною, яку одержують з ендосперми насіння *Cyamopsis tetragonolobus*, містить до 70% вищого полісахариду галактоманану. Вона не абсорбується з травного тракту, частково розкладається бактеріями та приблизно на 20% збільшує об'єм калових мас [19]. Це продукт рослинного походження, тому натуральний лікарський засіб смоли гуарової можна використовувати у звичайному раціоні під час їжі, розчиняючи в будь-якій рі-

дині (сік, вода, молоко), або додавати в будь-яку їжу. Оскільки засіб не має системної дії, а впливає лише на рівні травного тракту, смола гуарову тривалий час можуть вживати діти, вагітні та жінки в період лактації [19]. Смола гуарова з водою утворює в'язкий гель. На сьогодні відзначається тенденція до ширшого застосування природних гелеутворювачів [20, 21]. Засоби на їх основі стабільні в широкому інтервалі рН (від 3 до 12), термостабільні, стійкі при додаванні низки речовин (етанол, кислоти і луги, електроліти тощо) [20, 22–25]. Засіб, завдяки гелеутворюючій здатності, значно збільшує в'язкість рідкої їжі, за рахунок потовщення дифузійного шару вуглеводів біля ворсинок слизової оболонки тонкої кишки уповільнює всмоктування. Збільшуючи обсяг хімусу й уповільнюючи випорожнення шлунка, гуарем забезпечує швидке відчуття насичення [12], знижує відчуття голоду та кількість спожитої їжі [6]. Зменшення абсорбції вуглеводів у тонкому кишечнику призводить до зниження піків гіперглікемії та концентрації інсуліну [3]. Зменшення рівня холестерину в сироватці зумовлене зниженою його абсорбцією, підвищеною секрецією жовчних кислот та підвищеним метаболізмом холестерину в печінці [19]. Використання гуарему поєданого з низькокалорійною дієтою призводить до ефективнішого зниження глікемії, HbA1c, маси тіла й показників ліпідного обміну [6]. Відзначається тенденція до зниження середньодобо-

вого систолічного і діастолічного АТ, зменшення ОТ і ОС [2]. Зниження діастолічного АТ може бути частково пов'язане з одночасним зниженням концентрації холестерину в сироватці крові [3].

Мета дослідження. Вивчити вплив гуарему на масу тіла, індекс ОТ/ОС, показники вуглеводного, ліпідного обміну та функцію печінки у хворих на АГ поєднаною з дисліпідемією та надмірною масою тіла чи ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 40 хворих на АГ II стадії 1-3 ступеня з дисліпідемією та наявною надмірною масою тіла чи ожирінням. Серед них було 24 (60%) жінки та 16(40%) чоловіків, середній вік становив $44,6 \pm 2,36$ роки. Хворі були розділені на 3 групи в залежності від наявності ЦД та лікувальної тактики.

До I групи хворих увійшли 14 пацієнтів (8 жінок і 6 чоловіків) із вперше встановленим діагнозом ЦД 2-го типу, які отримували монотерапію гуаремом. Середній вік становив $48,0 \pm 2,71$ років. Серед них надмірна маса тіла (ІМТ $25-29,9$ кг/м²) спостерігалася у 3 хворих, ожиріння I ст. – у 5, ожиріння II ст. – у 3, ожиріння III ст. – у 3.

До II групи увійшли 14 пацієнтів (9 жінок і 5 чоловіків) без ЦД, які приймали гуарем. Середній вік становив $35,6 \pm 3,22$ року. Серед них надмірну масу тіла мали двоє хворих, ожиріння I ст. – 5, ожиріння II ст. – 4, ожиріння III ст. – 3.

До III групи увійшли 12 пацієнтів (7 жінок і 5 чоловіків) із ЦД 2-го типу, які отримували гуарем та гіпо-

глікемічні лікарські засоби. Середній вік становив $48 \pm 2,61$ років. Серед них надмірну масу тіла мали 3 хворих, ожиріння I ст. – 6, ожиріння II ст. – 3.

Всі пацієнти дотримувалися гіпокалорійної дієти, виконували дозовані фізичні навантаження. Застосовували гуарем по 5 г тричі на день протягом двох місяців.

Усім пацієнтам вимірювали зріст, масу тіла і розраховували індекс маси тіла (ІМТ), визначали показники вуглеводного обміну (глікемію натще, HbA1c), ліпідного спектра крові (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА), загальний білірубін, аланінамінотрансферазу (АлАТ); аспартатамінотрансферазу (АсАТ). Ожиріння або надмірну масу діагностували за допомогою індексу Кетле (ІМТ): $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. Наявність абдомінального ожиріння підтверджено за допомогою індексу ОТ/ОС. У всіх випадках він перевищував 0,8 у жінок і 0,94 у чоловіків.

Оцінку результатів дослідження проводили до та через 2 місяці після лікування.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Microsoft Office Excel 2007 та "Statistica 10.0". Нормальні дані представлені у формі середнього значення та стандартного відхилення $M \pm m$. M – середнє значення, m – стандартне відхилення. Достовірність різниці

між групами за кількісними ознаками оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. У I групі при прийомі гуарему в поєднанні з низькокалорійною дієтою і дозованими фізичними навантаженнями спостерігався позитивний вплив на антропометричні дані, показники вуглеводного, ліпідного обміну та функцію печінки. Всі хворі відзначали швидке настання насичення під час прийому їжі, зменшення апетиту, що допомагало їм дотримуватися рекомендацій щодо дієти. У таблиці 1 наведені зміни досліджуваних показників на початку і в кінці дослідження.

Після двох місяців терапії гуаремом спостерігається зниження ІМТ. Поступове зниження маси тіла на 2,56 кг (7%) має велике значення, оскільки різке схуднення є недопустимим, адже призводить до багатьох ускладнень (порушення обміну речовин, розлади органів шлунково-кишкового тракту, швидке відновлення втрачених кілограмів). Крім того, відзначається зниження індексу ОТ/ОС, що свідчить про зменшення абдомінального ожиріння – однієї з основних ланок патогенезу МС.

Щодо вуглеводного обміну виявлено зниження глікемії на 0,7%. Це дуже важливо, оскільки близько 80% пацієнтів із ЦД 2-го типу мають ізольовану глікемію, коли рівень глюкози натще залишається в межах норми.

Достовірні результати спостерігаються при порівнянні показників

НbA1c до і після дослідження. Так, маємо достовірне зниження НbA1c на 0,89%. Відомо, зниження цього показника на 1% зменшує ризик мікросудинних ускладнень ЦД.

При дослідженні ліпідного обміну спостерігається зниження рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА. Підвищення ХС ЛПВЩ при прийомі гуарем не відбулося.

При дослідженні показників функції печінки спостерігається зниження рівнів загального білірубину – на 14,7% ($p < 0,01$), АлАТ – на 13,6% та АсАТ – на 33,2%.

Побічні явища у вигляді метеоризму, здуття живота, розладів випорожнення, нудоти спостерігалися лише у двох пацієнтів (16,7%). Проте вони турбували протягом перших днів вживання лікарського засобу, а до кінця першого тижня прийому зменшувались і зовсім зникали.

Враховуючи позитивний вплив гуарему – на зниження маси тіла, апетиту та АТ, показників вуглеводного та ліпідного обміну, добру переносимість – доведено його ефективність щодо лікування ЦД 2-го типу в поєднанні з дисліпідемією, ожирінням та АГ.

У хворих II групи, з АГ, дисліпідемією та надмірною масою тіла або ожирінням без ЦД, при застосуванні гуарему також виявлено позитивну динаміку маси тіла (ІМТ зменшився на 4,3%), індексу ОТ/ОС (на 3,5 %) (табл. 2). Спостерігали більш виражений вплив на глікозильований гемоглобін, показник знизився на 20,6% ($p < 0,001$). Відмічено зниження показників ліпідного спек-

тра крові, а саме ЗХС зменшився на 12,9% ($p < 0,05$), ХС ЛПНЩ – на 12,2% ($p < 0,05$), ТГ – на 10,6%, КА – на 24,5% ($p < 0,05$), Також спостерігали зниження АсАТ – на 32,9% ($p < 0,05$).

Побічна дія у вигляді проносу і здуття живота протягом перших трьох днів прийому лікарського засобу виявлена лише в одного пацієнта.

Всі пацієнти відзначали зменшення апетиту, швидке насичення їжею, що призводило до зменшення кількості вжитої їжі, легшу переносимість гіпокалорійної дієти; тому гуарем можна рекомендувати хворим на АГ з дисліпідемією та надмірною масою тіла чи ожирінням без ЦД.

У третій групі при прийомі лікарського засобу гуарем спостерігали позитивну динаміку, як щодо зниження маси тіла (на 3,36%), так і щодо показників вуглеводного обміну (глікемія зменшилася на 14,8%, $p < 0,01$; HbA1c

на 4,5%, $p < 0,05$) (табл. 3). Спостерігали достовірне зниження показників ліпідного спектра крові (ЗХС зменшився на 19,5%, $p < 0,001$; ХС ЛПНЩ – на 56,2%, $p < 0,001$; КА – на 20,3%, $p < 0,01$) та функції печінки (загальний білірубін – на 19,9%, $p < 0,001$; АсАТ – на 30,9%, $p < 0,05$; АлАТ – на 28,8%.

Скарги на побічні ефекти виникли лише у двох пацієнтів. Під час першого тижня прийому препарату практично у всіх хворих виникали легкі гіпоглікемії, але після корекції дози гіпоглікемічних препаратів (вона була зменшена) рівень глюкози в крові нормалізувався.

Отже, лікарський засіб гуарем можна рекомендувати пацієнтам із ЦД 2-го типу та ожирінням, які отримують гіпоглікемічні препарати, оскільки в дослідженні отримано як гіпоглікемізуючий ефект, так і позитивний результат щодо зменшення маси тіла.

Таблиця 1.

Динаміка показників маси тіла, функції печінки, вуглеводного та ліпідного обміну при прийомі гуарему в I групі хворих з АГ, дисліпідемією, ожирінням чи надмірною масою тіла та вперше виявленим ЦД 2-го типу

Показник	На початку дослідження	Через 2 місяці	Зміни
ІМТ, кг/м ²	36,14±1,50	33,58±1,41	-2,56 (7%)
Індекс ОТ/ОС	1,12±0,03	1,09±0,03	-0,03 (2,7%)
HbA 1c,%	8,04±0,24	7,15±0,20 *	-0,89 (11,1%)
Глікемія натще, ммоль/л	7,41±0,14	7,36±0,15	-0,05 (0,7%)
ЗХС, ммоль/л	6,62±0,38	5,76±0,19 *	-0,86 (12,9%)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,80±0,27	3,26±0,23	-0,54 (14,2%)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,47±0,09	1,50±0,08	+0,03 (2%)
ТГ, ммоль/л	1,89±0,29	1,70±0,22	-0,19 (10,1%)
КА	3,66±0,41	2,96±0,26	-0,7 (19,1%)
Загальний білірубін, ммоль/л	5,52±0,17	4,71±0,15**	-0,81 (14,7%)
АсАТ, Од/л	28,3±4,29	18,9±3,2	-9,4 (33,2%)
АлАТ, Од/л	28,6±4,48	24,7±3,49	-3,87 (13,6%)

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – достовірність різниці показників в процесі лікування;

Таблиця 2.

Динаміка показників маси тіла, функції печінки, вуглеводного та ліпідного обміну при прийомі гуарему в II групі хворих з АГ, дисліпідемією, ожирінням чи надмірною масою тіла без ЦД

Показник	На початку дослідження	Через 2 місяці	Зміни
ІМТ, кг/м ²	35,66±1,26	34,12±1,23	-1,54 (4,3%)
Індекс ОТ/ОС	1,15±0,02	1,11±0,02	-0,04 (3,5%)
НЬА 1с,%	6,03±0,12	4,85±0,10 ***	-1,18 (20,6%)
Глікемія натще, ммоль/л	6,23±0,11	6,34±0,12	+0,11 (1,7%)
ЗХС, ммоль/л	6,62±0,38	5,76±0,19 *	-0,86 (12,9%)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,60±0,17	3,16±0,13 *	-0,44 (12,2%)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,47±0,09	1,50±0,08	+0,03 (2%)
ТГ, ммоль/л	1,79±0,19	1,60±0,12	-0,19 (10,6%)
КА	2,16±0,31	2,86±0,16 *	+0,7 (24,5%)
Загальний білірубін, ммоль/л	6,32±0,18	6,62±0,38	+0,3 (4,8%)
АсАТ, Од/л	32,3±3,94	21,6±2,59*	-10,7(32,9%)
АлАТ, Од/л	29,2±3,46	28,9±5,06	-0,38(1,32%)

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достовірність різниці показників в процесі лікування;

Таблиця 3.

Динаміка показників маси тіла, функції печінки, вуглеводного та ліпідного обміну при прийомі гуарему в III групі хворих з АГ, дисліпідемією, ожирінням чи надмірною масою тіла та ЦД 2-го типу

Показник	На початку дослідження	Через 2 місяці	Зміни
ІМТ, кг/м ²	32,98±0,84	31,87±0,79	-1,11 (3,36%)
Індекс ОТ/ОС	1,12±0,03	1,09±0,03	-0,03 (2,7%)
НЬА 1с,%	8,73±0,25	7,92±0,21 *	-0,81 (4,5%)
Глікемія натще, ммоль/л	9,79±0,36	8,34±0,25 **	-1,45 (14,8%)
ЗХС, ммоль/л	4,42±0,17	3,56±0,17 ***	-0,64 (19,5%)
ЛПНЩ, ммоль/л	2,60±0,15	1,14±0,10***	-1,46 (56,2%)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,24±0,07	1,30±0,06	+0,06 (4,6%)
ТГ, ммоль/л	1,67±0,07	1,50±0,11	-0,17 (10,2%)
КА	3,44±0,21	2,74±0,14 **	-0,7 (20,3%)
Загальний білірубін, ммоль/л	5,52±0,28	4,42±0,17***	-1,1(19,9%)
АсАТ, Од/л	34,6±3,18	23,7±3,54*	-10,6 (30,9%)
АлАТ, Од/л	23,4±2,95	16,7±3,78***	-6,75 (28,8%)

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достовірність різниці показників в процесі лікування;

Висновки

1. При застосуванні лікарського засобу гуарем – зменшується апетит, швидше настає відчуття насичення, покращується харчова поведінка пацієнтів. Гуарем має позитивний вплив на зменшення маси тіла та величини окружності талії та стегон. Низький відсоток побічних ефектів, а також їх транзиторність свідчать про безпеку і добру переносимість гуарему.

2. Зменшення рівня глікозильованого гемоглобіну, ефективність щодо зниження глікемії відіграє важливу роль при лікуванні пацієнтів із ЦД та ізольованою гіперглікемією.

3. Прийом гуарему в складі базової терапії призводить до достовірного зниження рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА, що дозволяє зробити висновок про його гіполіпідемічний ефект. Важливим аспектом фармакологічних властивостей гуарему є його вплив на корекцію вмісту ТГ у крові, що становить патогенетичну основу неалкогольної жирової хвороби печінки при ЦД 2-го типу.

4. Застосування гуарему не призводить до погіршення показників функції печінки, тому його безпечно використовувати для хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ЦД 2-го типу.

5. Гуарем можна призначати пацієнтам з ожирінням як при окремому патологічному стані, так і в поєднанні з розладами вуглеводного та ліпідного обміну. Зменшення маси тіла у хворих нормалізує АТ.

6. Багатофакторний вплив гуарему відкриває нові можливості в комплексній терапії хворих на ЦД 2-го типу в поєднанні з дисліпідемією та метаболічним синдромом.

7. Гуарем – засіб вибору в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням, коли дієтотерапія не дає ефекту внаслідок неможливості дотримуватися режиму низькокалорійного харчування, яке провокує постійне відчуття голоду.

Література

1. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому. – Київ; Чернівці, 2005. – 184 с.
2. Uusitupa M., Tuomilehto J., Karttunen P., Wolf E. Long term effects of guar gum on metabolic control, serum cholesterol and blood pressure levels in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with high blood pressure // *Ann. Clin. Res.* – 1984. – Vol. 16, Suppl 43. – P. 126–131.
3. Cunha P.L., Castro R.R., Rocha F.A. et al. Low viscosity hydrogel of guar gum: preparation and physicochemical characterization // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2005. – Vol. 37, № 1–2. – P. 99–104.
4. Марциник Е.Н., Перцева Н.О., Маляр Е.Ю., Мищенко Н.В. Эффективность секвестрантов жирных кислот в гиполлипидемической терапии больных сахарным диабетом. // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2010. – № 7. – С. 47–52.
5. Власенко М.В., Семенюк І.В., Слободянюк Г.Г. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія XXI століття: сучасний підхід до проблеми // *Український терапевтичний журнал.* – 2011. – № 2. – С. 50–55.

6. Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талева, В.А. Шумаков. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
7. Баранова И.И. Изучение структурно-механических и физико-химических свойств гелевых основ ксантаном / И.И. Баранова // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 106–108.
8. Особенности технологии и реологическое изучение гелевых основ с камедью рожкового дерева // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 58–60.
9. Баранова И.И. Створення оптимальних гелевих композицій за допомогою галактомананів / И.И. Баранова // Вісник фармації. – 2009. – № 3 (59). – С. 46–48.
10. Петеркова В.А., Андрианова Е.А., Титович Е.В., Емельянов А.О. Сахарный диабет и пероральные сахароснижающие препараты // Диабет инфо. – 2011. – № 4 (5)/СД 2.
11. Дзяк Г.В., Хомазюк Т.А. Подагра: «капкан» метаболічних проблем. – Дніпропетровськ: Роял Принт, 2010. – 112 с.
12. Tantry J.S., Nagarsenker M.S. Rheological study of guar gum / J.S Tantry, M.S. Nagarsenker // Indian J. Pharm. Sci. – 2001. – Vol. 63, № 1. – P. 74–76.
13. Peeters A., Barendregt J.J., Willenkens F. et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life table analysis // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138. – P. 24–32.
14. Ezzati M., Lopes A.D., Rodgers A. et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1347–1360.
15. Joji Ishikawa, Hajime Haimoto, Satoshi Hoshide et al. An increased visceral adipose tissue is associated with resistant hypertension in men // The Journal of clinical hypertension. – 2009. – Vol. 11 (4). – P. A1.
16. Pittas A.G. Adipocytokines and insulin resistance / A.G. Pittas, N.A. Joseph, A.S. Greenberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 2. – P. 447–452.
17. Кравчун Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: клиника, диагностика, терапия / Н.А. Кравчун, О.В. Землянищина, О.В. Тяжелова // Ліки України. – 2012. – № 3–4. – С. 18–21.
18. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance / J. Ye // International Journal of Obesity. – 2009. – Vol. 33. – P. 54–66.
19. Jousilahti P., Tuomilehto J., Vertanen E. et al. Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality, 15 year follow up of middleaged men and women in eastern Finland // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1372–1379.
20. Snijder M.B., Van Dam R.M., Visser M. et al. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them // Int. J. Epidemiol. – 2006. – Vol. 35. – P. 83–92.
21. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. World Health Organization: Geneva, 1998.
22. Despres J.-P. Metabolic syndrome: the dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance / J.-P. Despres, H.B. Brewer // Eur. Heart J. – 2008, Suppl. 10 (Supplement B). – B1–B3.
23. Grundy S.M. A changing paradigm for prevention of cardiovascular disease: emergence of the metabolic syndrome as a multiplex risk factor / S.M. Grundy // Eur. Heart J. – 2008, Suppl. 10 (Suppl. B). – B16–B23.
24. Guidelines for the management of arterial Hypertension / The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
25. Lapasin R., Prich S. Rheology of Industrial Polysaccharides: Theory and Application. – Glasgow: Blackie. Academic and Professional, 2000. – 220 p.
26. Кравчун Н.А., Землянищина О.В. Современный подход к фармакотерапии ожирения // Здоров'я України. – 2009. – № 7/1. – С. 1–3.