

Державна установа «Український науково-дослідний інститут  
медичної реабілітації та курортології МОЗ України»

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ІЖА ГАННА МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.36-085:[615.327+615.838.7+615.84].03+616-092.9

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНИХ ТА ПРЕФОРМОВАНИХ ЧИННИКІВ В  
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С  
ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ  
ПЕЧІНКИ**

14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Іжа Г. М.

Науковий консультант: Бабов К. Д., доктор медичних наук, професор,  
заслужений діяч науки та техніки України

Одеса – 2021

## АНОТАЦІЯ

**Іжа Г.М. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування природних та преформованих чинників в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.** – Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.33 «Медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія» (22 – Охорона здоров'я). – Державна установа «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», Одеса, 2021. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

Дисертаційна робота присвячена науковому обґрунтуванню концепції нових підходів до лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на основі застосування противірусної терапії, природних та преформованих чинників для підвищення ефективності лікування та запобігання прогресуванню захворювання.

У дисертації розв'язано важливу та актуальну проблему сучасної гепатології, яка стосується оптимізації лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. На основі комплексного обстеження хворих було доведено, що пацієнти на ХВГС, що досягли стійкої вірусологічної відповіді, знаходяться в групі ризику, що пов'язане з коморбідною патологією печінки, яка виходить на перший план після елімінації вірусу та призводить до подальшого прогресування фіброзу та формування цирозу печінки.

На сьогодні не існує науково обґрунтованих методів медикаментозного лікування НАЖХП, також у літературі майже не розглядаються можливості застосування природних і преформованих фізичних чинників у лікуванні хворих даної категорії, незважаючи на великий досвід українських вчених щодо застосування їх у лікуванні захворювань гепатобіліарної системи та порушень обміну речовин.

Тому було вивчено вплив комплексного застосування різних лікувальних комплексів із включенням дієтичного харчування, противірусної терапії (альфа-2b інтерферон і рибавірин), кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, вітафонтерапії, процедур НВЧ-терапії на динаміку клінічного перебігу захворювання, показники ліпідного обміну та вуглеводного обміну, показники тестової панелі Fibromax, показники системи ПОЛ-АОЗ, профіль адипокінів, стан мікробіоти кишечника у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. Встановлено позитивну динаміку клінічних ознак патологічного процесу, відновлення функціонального стану печінки, отримано вірусологічну відповідь більш ніж у половини хворих, при цьому в хворих з вірусологічною відповіддю було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок та зниження активності запального процесу у печінці. Включення кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, вітафонтерапії, процедур НВЧ-терапії підвищувало терапевтичну ефективність противірусної терапії, попереджало виникнення основних побічних ефектів противірусної терапії. Так додавання вищезазначеної мінеральної води до базисного комплексу лікування (дієтичне харчування та противірусна терапія) сприяло повній нівеляції ознак диспепсичного синдрому. Включення процедур вітафонтерапії до базисного комплексу лікування запобігало виникненню грипоподібного синдрому. А додавання процедур НВЧ-терапії до дієтичного харчування та противірусної терапії попереджало виникнення у хворих анемічного, тромбоцитопенічного, лейкопенічного синдромів. Але запропоновані лікувальні комплекси не надавали вірогідного впливу на показники ліпідного профілю, вуглеводного обміну, ПОЛ-АОЗ, ознаки стеатозу, стан мікрофлори кишечника.

Застосування дієтичного харчування та противірусної терапії (препарати прямої противірусної дії – софосбувір та ледіпасвір) сприяло вірогідній ліквідації суб'єктивних проявів астенічного, диспепсичного, больового абдомінального синдромів, цитолітичного, мезенхімально-запального синдромів, зниженню активності запального процесу у тканині печінки, регресу

фіброзу на фоні вірогідного підвищення якості життя хворих. Застосування препаратів прямої противірусної дії привело до отримання вірусологічної відповіді у 100 % обстежених без розвитку побічних реакцій противірусної терапії. Однак, запропоноване лікування не впливало на супутню НАЖХП (не надавало вірогідного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну, стан системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, рівень цитокінів, динаміку показників стеатозу печінки, дисбіотичні порушення).

Тобто, отримані результати дозволили зробити висновок, що успішна елімінація HCV-інфекції не впливала на патологічні ознаки подальшого прогресування НАЖХП, ми спостерігали збереження порушень ліпідного, вуглеводного обмінів, дисбаланс системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, цитокінів, дисбіотичні порушення, що сприяло збереженню патогенетичного субстрата жирової хвороби печінки.

Усе перелічене спонукало нас до подальшої розробки методів лікування НАЖХП у хворих, що досягли вірусологічної відповіді.

Так було розпочато експериментальний етап досліджень. З метою визначення особливостей впливу природних факторів було вивчено характер впливу суспензії бентоніту та специфічність дії мінеральних вод залежно від хімічного складу щодо біохімічних та морфологічних характеристик печінки у щурів з експериментальною НАЖХП. Експериментальні дослідження показали, що відтворення у піддослідних тварин моделі неалкогольної жирової хвороби печінки характеризується дистрофічними змінами в паренхімі печінки з накопиченням ліпідних включень, формуванням набряку та лімфоцитарної інфільтрації гепатоцитів, порушенням кровонаповнення судин, зменшенням білкового синтезу, порушенням процесів енергозалежного трансмембранного транспорту, посиленням процесів перекисного окислення ліпідів та зниженням активності антиоксидантного захисту. Під впливом обраних лікувальних чинників (мінеральна вода «Шаянська», вуглекисла мінеральна вода свр. № 15-Т, суспензія бентоніту) покращується детоксикаційна та білковоутворююча

функції печінки, особливо це стосується синтезу простих білків, спостерігається посилення процесів переамінування, суттєвого позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримані дані обґрунтували можливість використання цих лікувальних чинників у хворих на НАЖХП.

Було розпочато наступний етап клінічних досліджень, на якому було вивчено вплив комплексного застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні), процедур сухих вуглекислих ванн, внутрішнього прийому бентоніту на динаміку клінічного перебігу захворювання, показники ліпідного обміну та вуглеводного обміну, показники тестової панелі FibroMax, показники системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, профіль адипокінів, стан мікробіоти кишечника у хворих на НАЖХП після досягнення стійкої вірусологічної відповіді. Так було визначено доцільність використання вищезазначених методів лікування за рахунок зменшення всіх клінічних ознак захворювання, відновлення функціонального стану печінки, нівелювання ознак інсулінорезистентності за рахунок впливу як на базальну гіперглікемію, так і на базальну гіперінсулінемію, відновлення ліпідного спектра крові, зниження рівня лептину, підвищення рівня адипонектину, відновлення балансу у системі перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, зниження активності запального процесу у печінці, зниження ознак стеатозу, зменшення рівня фіброзу, відновленню облігатної мікрофлори та зменшення умовно-патогенної мікрофлори кишечника. Порівняльний аналіз між запропонованими методами лікування визначив переваги таких лікувальних комплексів – комплексного застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні) та процедур «сухих» вуглекислих ванн (запропоноване лікування надавало вірогідного впливу на нормалізацію всіх показників ліпідного та

вуглеводного обмінів, повному відновленню всіх показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту) та комплексного застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні) та внутрішнього прийому бентоніту (запропоноване лікування надавало вірогідного впливу на нівеляцію ознак кишкової диспепсії, сприяло відновленню нормоцинозу кишечника на тлі зменшення умовно-патогенних ентеробактерій).

Науково обґрунтовано доцільність застосування мінеральної води, надвисокочастотної терапії та вітафонтерапії у хворих на ХВГС у період отримання стандартної протівірусної терапії (альфа-2b інтерферон та рибавірин) для покращання її переносимості, підвищення кількості випадків вірусологічної відповіді, запобігання виникненню побічних ефектів протівірусної терапії (грипоподібний синдром, анемія, лейкоцитопенія, тромбоцитопенія).

Проведені на моделі створеної НАЖХП у тварин експериментальні дослідження, клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження дозволили розробити та запропонувати методи лікування (мінеральна вода у подвоєному дозуванні, «сухі» вуглекислі ванни, бентоніт) НАЖХП, яка залишається у хворих на ХВГС після успішної елімінації вірусу і може призводити до подальшого розвитку стеатогепатиту та фіброзу печінки.

Аналіз безпосередніх і віддалених результатів лікування продемонстрував, що розроблені патогенетично обґрунтовані методи комплексного лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП сприяють підвищенню ефективності лікування (стійка вірусологічна відповідь, нормалізація показників ліпідного та вуглеводного обмінів, стан цитокинів, баланс системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, відновлення мікрофлори кишечника, значне зменшення ознак стеатозу печінки, запобігання подальшому розвитку фібротичних змін у печінці, підвищення якості життя пацієнтів).

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, неалкогольна жирова хвороба печінки, протівірусна терапія, вірусологічна відповідь, мінеральна вода, надвисокочастотна терапія, вітафонтерапія, «сухі» вуглекислі ванни, бентоніт.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Застосування природних та преформованих фізичних чинників у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С : посібник / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. Одеса : Фенікс, 2013. 120 с.

2. Feasibility of combined use of antiviral therapy and health resort factors in patients with chronic hepatitis C / N. V. Dragomiretskaya, G. M. Izha, I. B. Zabolotnaya, N. V. Kalinichenko. *Journal of Health Sciences*. 2011. Vol. 1, N 4. P. 51–55.

3. Возможности комплексного применения противовирусной терапии и электромагнитного излучения миллиметрового диапазона у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, В. С. Белокриницкий, Н. В. Калиниченко, В. Н. Калиниченко, А. Н. Ижа. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2012. № 4 (30). С. 117–123.

4. Ефективність віброакустичної терапії у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2012. № 3 (71). С. 26–30.

5. Ефективність комплексного застосування протівірусної терапії, мінеральної води та віброакустичної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Гастроентерологія : міжвід. зб.* 2012. № 46. С. 327–337.

6. Опыт комплексного применения противовирусной терапии, минеральной воды и КВЧ-терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация : сб. науч. статей*. Минск, 2012. № 14. С. 243–249.



7. Застосування природних та преформованих фізичних чинників в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С – обґрунтування використання / N. V. Dragomiretskaya, N. A. Shevchenko, G. M. Izha, I. B. Zabolotnaya, N. V. Kalinichenko. *Journal of Health Sciences*. 2013. Vol. 3, N 4. P. 153–163.

8. Доцільність використання вітафонотерапії у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко. *Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія*. 2013. № 3. С. 28–31.

9. Нові можливості підвищення ефективності протівірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, М. В. Калініченко, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Т. 1 (102), вип. 3. С. 72–76.

10. Новые возможности коррекции побочных эффектов противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Медико-соціальна експертиза і реабілітація* : сб. науч. статей Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы экспертизы и реабилитации», 24 мая 2013 г., г. Минск. 2013. Вып. 15. С. 358–361.

11. Клінічний досвід комплексного застосування протівірусної терапії, природних та преформованих фізичних чинників у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Гастроентерологія* : міжвід. зб. 2013. Вип. 1 (47). С. 60–64.

12. Іжа Г. М., Калініченко М. В. Методи альтернативного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. Т. 80, № 6. С. 13–18.

13. Use of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C / N. Dragomiretskaya, A. Izha, N. Kalinichenko, M. Szark-Eckardt, M. Klimczyk,

M. Cieslicka, R. Muskieta, K. Pruzik, M. Napierala, H. Zukowska, W. Zukow. *Open Medicine*. 2015. Vol. 10, iss. 1. DOI: 10.1515/ med-2015-0032.

14. Досвід застосування мінеральної води в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Гастроентерологія*. 2016. № 1 (59). С. 48–52.

15. Драгомирецькая Н. В., Ижа А. Н. Оптимизация лечения больных хроническим вирусным гепатитом С с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроэнтерология*. 2016. № 3/ 4. С. 11–15.

16. Izha A. Opportunities for the use of natural and preformed physical factors in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with associated non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, N 12. P. 254–263.

17. New opportunities for the use of “dry” carbon dioxide baths in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis with related non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska, I. Zabolotna, S. Gushcha. *International Journal of Current Advanced Research*. 2020. Vol. 9, iss. 06(B). P. 22458–22461.

18. Izha A. Prospects for the use of «dry» carbon dioxide baths in patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease (literature review and own research). *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 6. P. 341–349).

19. Izha A. Clinical experience of using mineral water and vitafonotherapy in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease. *Balneo Research Journal*. 2020. Vol. 11, N 2. P. 230–235. DOI: 10.12680/ balneo.2020.345

20. Izha A. The role of the internal use of mineral water in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 226–235.

21. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування мінеральної води в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Г. М. Іжа, Н. В. Драгомирецька, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща, І. Б. Заболотна. *Вісник морської медицини*. 2020. № 2. С. 98–108.

22. Clinical and experimental substantiation of the use of bentonite suspension in the complex rehabilitation of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska, S. Gushcha, A. Plakida. *Balneo Research Journal*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 472–476. doi: 10.12680/balneo.2020.381.

23. Клінічний досвід застосування протівірусних препаратів на санаторно-курортному етапі лікування у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко. *Актуальні питання внутрішньої медицини* : наук.-практ. конф. 21–22 квіт. 2011 р., Чернівці : матеріали. Чернівці : Медуніверситет, 2011. С. 47–48.

24. Поиск альтернативных путей повышения эффективности лечения хронического вирусного гепатита С / А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко. *Молоді вчені у розбудові санаторно-курортної справи* : матеріали наук.-практ. міжнар. конф. молодих вчених. 14–15 квіт. 2011 р., Одеса. Одеса, 2011. С. 13–14.

25. Ефективність застосування КВЧ-терапії та мінеральної води в комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : міжнар. мед. конгрес, 25–27 верес. 2012 р., Київ. Київ, 2012. С. 70.

26. Опыт коррекции побочных эффектов противовирусной терапии у больных ХВГС / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Т. И. Малыхина, Н. А. Шевченко. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012. № 2/3. С. 28. (Санкт-Петербург – Гастро-2012 : матер. 14-го междунар. Славяно-Балтийского науч. форума).

27. Опыт применения стандартной противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, Н. А. Шевченко, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Н. В. Калиниченко. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2012. Т. 8, № 2 – С. 143 (Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии : XII конгр. физиотерапевтов и курортологов Автономной Республики Крым, 19–20 апр. 2012 г., Евпатория : материалы).

28. Драгомирецкая Н. В., Ижа А. Н., Калиниченко Н. В. Хронический вирусный гепатит С – «ласковый убийца»? *Современные технологии омоложения. Диагностика, профилактика и коррекция осложнений* : междунар. конф. Украинского общества эстетической медицины, 24–25 мая 2012 г., Одесса : материалы. Одесса, 2012. С. 52–53.

29. Возможности использования виброакустической терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, А. Н. Ижа, Н. А. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Современная курортология: проблемы, решения, перспективы* : VI междунар. науч. конгр., 23–24 апр. 2013 г., Санкт-Петербург. СПб., 2013. С. 70–71.

30. Возможность использования минеральных вод у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Н. О. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2013. Т. 19, № 2. С. 122. (Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии : XIII конгр. физиотерапевтов и курортологов Автономной Республики Крым, 18–19 апр. 2013 г., Евпатория : материалы).

31. Опыт комплексного применения противовирусной терапии, минеральной воды, КВЧ- и виброакустической терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Перспективи розвитку системи медичної реабілітації* : матеріали наук.-практ. конф. медпрацівників залізничних та санаторно-курортних закладів України, присвяч. 60-річчю з дня заснування

санаторію «Медичний центр реабілітації залізничників» Південно-Західної залізниці, 16–17 трав. 2013 р., Хмільник. Хмільник, 2013. С. 63–64

32. Клінічний досвід застосування мінеральної води, КВЧ- та вітафонтерапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції* : ІХПівденноукр. наук.-практ. конф., 2 квіт. 2014 р., Одеса : матеріали. Одеса, 2014. С. 106–107.

33. Драгомирецкая Н. В., Ижа А. Н., Бабенко Д. Л. Эффективность применения природных и преформированных физических факторов у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. № 5. С. 52–53. (Санкт-Петербург – Гастро-2014 : матер. 16-го междунар. Славяно-Балтийского науч. форума).

34. Ефективність внутрішнього прийому мінеральної води «Шаянська» у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини* : 10-та ювіл. південно-укр. наук. -практ. конф., 9 квіт. 2015 р., Одеса : тези доп. Одеса : Одеський державний медичний університет, 2015. С. 66–67.

35. Ефективність застосування природних та преформованих фізичних чинників у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. VI Конгрес Південно-Східно Європейського Медичного Форуму ; XIV З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, 9–12 верес. 2015 р., Одеса : матеріали. Одеса, 2015. С. 360–361.

36. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М. Клінічний досвід внутрішнього застосування мінеральної води «Шаянська» у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти санаторно-курортної справи* : V міжнар. наук. конф. молодих вчених, 14–15 трав. 2015 р., Одеса, Україна : матеріали. Одеса, 2015. С. 11–12.

37. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б. Застосування мінеральної води «Шаянська» у лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 1/ 2. С. 53 (Матеріали XVI Підсумкової наукової сесії ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»).

38. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б. Клінічний досвід лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки. *Градостроительное планирование и управление прибрежными территориями* : междунар. науч. -практ. конф., 19–20 сент. 2016 г., пгт. Сергеевка Одесской области : материалы. Сергеевка, 2016. С. 49–50.

39. Іжа Г. М. Клінічний досвід застосування пробіотичних препаратів у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 3 (87). С. 45–46. (Роль відновлювального та санаторно-курортного лікування у сучасній медицині : VI міжнар. наук. конф. молодих вчених, 29 черв. 2016 р., Одеса).

40. Іжа Г. М. Сучасні підходи щодо лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки у санаторно-курортних умовах. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2017. № 1/2. С. 66. (Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні : наук. -практ. конф., 26–27 трав. 2017 р., Одеса : матеріали).

41. Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Гуща С. Г. Вплив внутрішнього застосування мінеральної води у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки. Природні лікувальні ресурси – стан, проблеми, перспективи використання: XIX Підсумкова наук. сесія інституту, 11–12 берез. 2020 р, Одеса : матеріали. Одеса: Поліграф, 2020. С. 44–45.

42. Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Калініченко М. В., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О., Малихіна Т. І. : пат. 66975Україна, МПК (2011) А61К 35/ 02 (2006.01) А61Р 31/ 00 А61Н 23/ 00. № u201108697 ; заявл. 11.07.2011 ; опубл. 25.01.2012, Бюл. № 2.

43. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатита С / Н. В. Драгомирецька, М. В. Калініченко, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко, Т. І. Малихіна. : пат. 74021 Україна, МПК А61Н 39/00. № u201204912 ; заявл. 19.04.2012; опубл. 10.10.12, Бюл. № 19.

44. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатита С / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Калініченко М. В., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О. : пат. 87110 Україна, МПК (2013.01) А61Н 39/00 А61К 35/ 02 (2006.01). № u201308665 ; заявл. 09.07.2013 ; опубл. 27.01.14, Бюл. № 2.

45. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту с із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Калініченко М. В. : пат. 101772Україна, МПК А61К 35/ 08 (2015.01) А61Р1/ 16 (2006.01). № u201503947 ; заявл. 24.04.2015 ; опубл. 25.09.2015, Бюл. № 18.

46. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту с із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки / Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Шевченко Н. О. : пат. 107986Україна, МПК (2016.01) А61Н 33/ 14 (2006.01) А61Н 1/ 00. № u201600142 ; заявл. 04.01.2016 ; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 2.

47. Спосіб корекції побічних реакцій протівірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С : інформаційний лист № 231 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2011. 3 с.

48. Спосіб підвищення ефективності протівірусної терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С : інформ. лист № 135 / розроб.: Н. В.

Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2013. 3 с.

49. Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С, які не відповідають на стандартну противірусну терапію : інформ. лист № 258 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2014. 4 с.

50. Відновлювальне лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки із внутрішнім застосуванням кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води : інформ. лист № 229 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2016. 4 с.

51. Застосування природних та преформованих фізичних чинників у диференційованому комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С : метод. рекомендації 113.12/ 256.12) / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко, І. Б. Заболотна ; ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України». Київ, 2012. 23 с.

52. Диференційоване застосування кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки : метод. рекомендації (120.16/ 275.16) / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України». Київ, 2016. 18 с.



## SUMMARY

**Izha H. M. Clinical and experimental substantiation of natural and preformed factors use in treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease.** – Qualification work as a manuscript.

Thesis for the Doctor of Medical Sciences Degree by specialty 14.01.33 – “Medical Rehabilitation, Physiotherapy and Balneology” (22 – Health protection). – State establishment “The Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Ukraine” Odesa, 2021. – Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2021.

The thesis is devoted to the scientific substantiation of the concept of new approaches to the treatment of patients with chronic viral hepatitis C (CHC) with concomitant non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on the use of antiviral therapy, natural and preformed factors to improve treatment and prevent the disease progression.

The thesis solves an important and topical problem of modern hepatology, which concerns the optimization of treatment of patients with CHC and concomitant NAFLD. Based on a comprehensive examination of patients, it was proved that patients with CHC who have achieved a stable virologic response are at risk because of comorbid liver disease, which comes to the fore after the virus elimination and leads to further progression of fibrosis and development of liver cirrhosis.

Today there are no scientifically based methods of the NAFLD drug treatment, and the literature almost does not consider a possibility of using natural and preformed physical factors in treatment of such patients, despite the great experience of Ukrainian scientists in their usage in treatment of hepatobiliary diseases and metabolic disorders.

Therefore, the effect of complex application of various therapeutic complexes with the inclusion of diet, antiviral therapy (alpha-2b interferon and ribavirin), silicon low-mineralized sodium bicarbonate water, Vitafon therapy, microwave therapy

procedures on the disease clinical course, the lipid and carbohydrate metabolism indicators, the Fibromax test panel indicators, lipid peroxidation-antioxidant protection system indicators, the adipokines profile, the state of the intestinal microbiota in patients with CHC and concomitant NAFLD was studied. The improvement of clinical signs of pathological process, restoration of liver function, the virologic response in more than half of patients was established, while patients with virologic response had regression of fibrotic changes in the liver by one order and reduced inflammatory activity in the liver. The inclusion of the silicon low-mineralized sodium bicarbonate water, Vitafon therapy, microwave therapy procedures increased the therapeutic efficacy of the antiviral therapy, prevented the occurrence of the main side effects of the antiviral therapy. So, the addition of the above mentioned mineral water to the basic complex of treatment (the diet and the antiviral therapy) contributed to the complete elimination of the dyspeptic syndrome signs. The inclusion of Vitafon therapy procedures in to the basic complex of treatment prevented the occurrence of the influenza-like syndrome. And the addition of microwave therapy procedures to the diet and the antiviral therapy prevented the occurrence of the anemic, thrombocytopenic, leukopenic syndromes in patients. But the proposed therapeutic complexes did not have a probable effect on the indicators of lipid profile, carbohydrate metabolism, lipid peroxidation and antioxidant protection, signs of steatosis, the state of the intestinal microflora. The use of the diet and antiviral therapy (drugs of direct antiviral action – Sofosbuvir and Ledipasvir) contributed to the probable elimination of subjective manifestations of asthenic, dyspeptic, abdominal pain syndromes, cytolytic, mesenchymal-inflammatory syndromes, decrease of inflammation in the liver, fibrosis regression at the background of probable improvement of quality of life of patients. The use of drugs with direct antiviral action led to a virologic response in 100 % of patients without the development of adverse reactions to the antiviral therapy. However, the proposed treatment did not affect the concomitant NAFLD (it did not have a probable effect on carbohydrate and lipid metabolism, the state of the lipid peroxidation system and

antioxidant protection, cytokine level, the hepatic steatosis course, dysbiotic disorders).

So, the obtained results allowed us to conclude that the successful elimination of CHC infection did not affect the pathological signs of further progression of NAFLD, we observed the preservation of disorders of lipid and carbohydrate metabolism, imbalance of lipid peroxidation and antioxidant protection, cytokines, dysbiotic disorders, which contributed to the preservation of pathogenetic substrate of the fatty liver disease. All of the above mentioned facts stimulated us to further development of NAFLD treatment methods in patients who have achieved a virologic response.

The experimental stage of research started. In order to determine the characteristics of the natural factors effects, the nature of the bentonite suspension influence and the specificity of mineral water depending on the chemical composition in relation to biochemical and morphological characteristics of the liver in rats with experimental NAFLD were studied. The experimental studies have shown that the induced model of nonalcoholic fatty liver disease in experimental animals is characterized by dystrophic changes in the liver parenchyma with the lipid inclusion accumulation, edema and lymphocytic infiltration of hepatocytes formation, impaired vascular blood filling, decreased protein synthesis, disruption of energy-dependent transmembrane transport processes, enhancement of lipid peroxidation processes and reduction of antioxidant protection activity. The influence of the selected therapeutic factors (mineral water "Shayanska", carbonated mineral water N 15-T, bentonite suspension) improves detoxification and protein-forming functions of the liver, especially in the synthesis of simple proteins, there is an increase in reamination processes, indicators of the lipid and carbohydrate metabolism have significant positive effects. The obtained data substantiated a possibility of using these therapeutic factors in patients with NAFLD.

The next stage of clinical trials was initiated, which dealt with the effect of the integrated use of the diet, physical exercise, internal intake of low-mineralized silicon hydrocarbonate sodium water (in double dosage), "dry" carbon dioxide bath procedures, internal intake of bentonite on the clinical course of the disease,

indicators of lipid and carbohydrate metabolism, indicators of the Fibromax test panel, indicators of the lipid peroxidation and antioxidant protection system, the profile of adipokines, the state of the intestinal microbiota in patients with NAFLD after achieving a stable virologic response. So, the expediency of using the above mentioned methods of treatment by reducing all clinical signs of the disease, restoring the functional state of the liver, neutralizing the signs of insulin resistance by affecting both basal hyperglycemia and basal hyperinsulinemia, restoring blood lipid spectrum, lowering leptin, increasing adiponectine, restoring the balance in the lipid peroxidation and antioxidant protection system, reducing the activity of the inflammatory process in the liver, steatosis signs and fibrosis level, restoring the obligate microflora and reducing the opportunistic intestinal microflora. The comparative analysis between the proposed methods of treatment identified the advantages of the following treatment complexes – the integrated use of the diet, physical exercise, low-mineralized sodium bicarbonate sodium water (in double dosage) and procedures of “dry” carbon dioxide baths (the proposed treatment had a probable effect on all indicators of lipid and carbohydrate metabolism, complete recovery of all indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection) and comprehensive use of the diet, physical activity of internal intake of silicon low-mineralized sodium bicarbonate water (in double dosage) and bentonite (the proposed treatment had a probable effect on the leveling intestinal symptoms reduction, contributed to renovation of intestinal normocynosis against a background of decrease of opportunistic enterobacteria).

The expediency of using mineral water, microwave therapy and Vitaфон therapy in patients with CHC during the period of receiving a standard antiviral therapy (alpha-2b interferon and ribavirin) to improve its tolerability, increase the number of cases of virologic response, prevent side effects of antiviral therapy (influenza-like syndrome, anaemia, leukocytopenia, thrombocytopenia).

Experimental studies, clinical, laboratory and instrumental studies conducted on the NAFLD model in animals allowed to develop and propose methods of treatment (mineral water in double dosage, “dry” carbon dioxide baths, bentonite) of NAFLD,

which persisted in patients with CHC after successful elimination of the virus and may lead to further development of steatohepatitis and liver fibrosis.

Analysis of the immediate and the long-term treatment results showed that the developed pathogenetically substantiated methods of complex treatment of patients with CHC with a concomitant NAFLD increase the effectiveness of treatment (a stable virologic response, normalization of lipid and carbohydrate metabolism, cytokines state, the lipid peroxidation and antioxidant protection, restoration of intestinal microflora, significant reduction of hepatic steatosis signs, prevention of further development of fibrotic changes in the liver, improving the quality of life of patients).

**Key words:** chronic viral hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease, antiviral therapy, virologic response, mineral water, microwave therapy, Vitafon therapy, “dry” carbonic baths, bentonite

**A LIST OF PUBLICATIONS OF  
THE AUTHOR OF THE DISSERTATION**

1. Zastosuvannia pryrodnykh ta preformovanykh fizychnykh chynnykiv u kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C : posibnyk [The use of natural and preformed physical factors in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C: a guide] / N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko, N. O. Shevchenko. Odesa : Feniks, 2013. 120 s. [in Ukrainian]

2. Feasibility of combined use of antiviral therapy and health resort factors in patients with chronic hepatitis C / N. V. Dragomiretskaya, G. M. Izha, I. B. Zabolotnaya, N. V. Kalinichenko. Journal of Health Sciences. 2011. Vol. 1, N 4. R. 51–55.

3. Vozmozhnosti kompleksnogo primeneniia protivovirusnoi terapii i elektromagnitnogo izlucheniia millimetrovogo diapazona u bolnykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Possibilities of complex application of antiviral therapy and electromagnetic radiation of millimeter range in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Dragomiretskaia, V. S. Belokrinitskiy, N. V. Kalinichenko, V. N. Kalinichenko, A. N. Izha. Aktualnye problemy transportnoy meditsyny. 2012. № 4 (30). S. 117–123. [in Russian]

4. Efektyvnist vibroakustychnoi terapii u kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C [The effectiveness of vibroacoustic therapy in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Drahomyretska, I. B. Zabolotna, H. M. Izha, M. V. Kalinichenko, N. O. Shevchenko. Meditsinskaia reabilitatsiia, kurortologiiia, fizioterapiia. 2012. № 3 (71). S. 26–30. [in Ukrainian]

5. Efektyvnist kompleksnoho zastosuvannia protyvirusnoi terapii, mineralnoi vody ta vibroakustychnoi terapii u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C [Effectiveness of complex application of antiviral therapy, mineral water and vibroacoustic therapy in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V.

Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko, N. O. Shevchenko. *Hastroenterolohiia : mizhvid. zb.* 2012. № 46. S. 327–337. [in Ukrainian]

6. Opyt kompleksnogo prymeneniia protivovirusnoy terapii, mineralnoy vody i KVCh-terapii u bolnykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Experience of complex application of antiviral therapy, mineral water and microwave therapy in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Dragomiretskaia, A. N. Izha, N. V. Kalinichenko, I. B. Zabolotnaia, N. A. Shevchenko. *Mediko-sotsialnaia ekspertiza i reabilitatsiia : sb. nauch. statei.* Minsk, 2012. № 14. S. 243–249. [in Russian]

7. Zastosuvannia pryrodnykh ta preformovanykh fizychnykh chynnykiv v likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C – obgruntuvannia vykorystannia [Application of natural and preformed physical factors in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C – justification of use] / N. V. Dragomiretskaya, N. A. Shevchenko, G. M. Izha, I. B. Zabolotnaya, N. V. Kalinichenko. *Journal of Health Sciences.* 2013. Vol. 3, N 4. S. 153–163. [in Ukrainian]

8. Dotsilnist vykorystannia vitafonoterapii u kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C [The expediency of using vitafonotherapy in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Drahomyretska, I. B. Zabolotna, H. M. Izha, N. O. Shevchenko, M. V. Kalinichenko. *Medychna reabilitatsiia, kurortolohiia ta fizioterapiia.* 2013. № 3. S. 28–31. [in Ukrainian]

9. Novi mozhlivosti pidvyshchennia efektyvnosti protyvirusnoi terapii u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C [New opportunities to increase the effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Drahomyretska, M. V. Kalinichenko, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, N. O. Shevchenko. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2013. T. 1 (102), vyp. 3. S. 72–76. [in Ukrainian]

10. Novye vozmozhnosti korrektsii pobochnykh effektov protivovirusnoi terapii u bolnykh khronicheskim virusnym gepatytom C [New possibilities of correction of side effects of antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Drahomyretska, I. B. Zabolotna, H. M. Izha, M. V. Kalinichenko, N. O. Shevchenko.

Mediko-sotsialnaia ekspertiza i reabilitatsiia : sb. nauch. statei Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. “Aktualnye problemy ekspertizy i reabylitatsii”, 24 maia 2013 g., g. Mynsk. 2013. Vyp. 15. S. 358–361. [in Russian]

11. Klinichnyy dosvid kompleksnoho zastosuvannia protyvirusnoi terapii, pryrodnykh ta preformovanykh fizychnykh chynnykiv u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C [Clinical experience of complex application of antiviral therapy, natural and preformed physical factors in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko, N. O. Shevchenko. *Hastroenterolohiia : mizhvid. zb.* 2013. Vyp. 1 (47). S. 60–64. [in Ukrainian]

12. Izha H. M., Kalinichenko M. V. *Metody alternatyvnoho likuvannia khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C.* [Methods of alternative treatment of patients with chronic viral hepatitis C.] *Suchasna hastroenterolohiia.* 2014. T. 80, № 6. S. 13–18. [in Ukrainian]

13. Use of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C [Use of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C] / N. Dragomiretskaya, A. Izha, N. Kalinichenko, M. Szark-Eckardt, M. Klimczyk, M. Cieslicka, R. Muskieta, K. Pruzik, M. Napierala, H. Zukowska, W. Zukow. *Open Medicine.* 2015. Vol. 10, iss. 1. DOI: 10.1515/med-2015-0032.

14. Dosvid zastosuvannia mineralnoi vody v likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Experience of using mineral water in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease] / N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko. *Hastroenterolohiia.* 2016. № 1 (59). S. 48–52. [in Ukrainian]

15. Dragomyretskaia N. V., Izha A. N. *Optimizatsiia lecheniia bolnykh khronicheskim virusnym gepatytom C s soputstvuiushchei nealkogolnoi zhyrovoi bolezniu pecheni* [Optimization of treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease.]. *Gastroenterolohiia.* 2016. № 3/4. S. 11–15. [in Russian]



16. Izha A. Opportunities for the use of natural and preformed physical factors in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with associated non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, N 12. P. 254–263.

17. New opportunities for the use of “dry” carbon dioxide baths in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis with related non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska, I. Zabolotna, S. Gushcha. *International Journal of Current Advanced Research*. 2020. Vol. 9, iss. 06(B). P. 22458–22461.

18. Izha A. Prospects for the use of “dry” carbon dioxide baths in patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease (literature review and own research). *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 6. P. 341–349).

19. Izha A. Clinical experience of using mineral water and vitafonotherapy in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease. *Balneo Research Journal*. 2020. Vol. 11, N 2. P. 230–235. DOI: 10.12680/balneo.2020.345

20. Izha A. The role of the internal use of mineral water in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 226–235.

21. Kliniko-eksperymentalne obgruntuvannia zastosuvannia mineralnoi vody v likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Clinical and experimental substantiation of the use of mineral water in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease] / H. M. Izha, N. V. Drahomyretska, B. A. Nasibullin, S. H. Hushcha, I. B. Zabolotna. *Visnyk morskoi medytsyny*. 2020. № 2. S. 98–108. [in Ukrainian]

22. Clinical and experimental substantiation of the use of bentonite suspension in the complex rehabilitation of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska,

S. Gushcha, A. Plakida. *Balneo Research Journal*. 202. Vol. 11, N 4. P. 472–476. doi: 10.12680/balneo.2020.381

23. Klinichnyy dosvid zastosuvannya protyvirusnykh preparativ na sanatorno-kurortnomu etapi likuvannya u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C [Clinical experience in the use of antiviral drugs at the sanatorium stage of treatment in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, N. O. Shevchenko, M. V. Kalinichenko. Aktualni pytannia vnutrishnoi medytsyny : nauk.-prakt. konf. 21–22 kvit. 2011 r., Chernivtsi : materialy. Chernivtsi : Meduniversytet, 2011. S. 47–48. [in Ukrainian]

24. Poisk alternativnykh putei povysheniia effektivnosti lecheniia khronicheskoho virusnogo gepatita C [Search for alternative ways to increase the effectiveness of treatment of chronic viral hepatitis C] / A. N. Izha, N. V. Kalinichenko, I. B. Zabolotnaia, N. A. Shevchenko. Molodi vcheni u rozbudovi sanatorno-kurortnoi spravy : materialy nauk.-prakt. mizhnar. konf. molodykh vchenykh. 14–15 kvit. 2011 r., Odesa. Odesa, 2011. S. 13–14. [in Russian]

25. Efektyvnist zastosuvannya KVCh-terapii ta mineralnoi vody v kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C [The effectiveness of EHF therapy and mineral water in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, N. O. Shevchenko, M. V. Kalinichenko. Vprovadzhennia suchasnykh dosiahnen medychnoi nauky v praktyku okhorony zdorovia Ukrainy : mizhnar. med. konhres, 25–27 veres. 2012 r., Kyiv. Kyiv, 2012. S. 70. [in Ukrainian]

26. Opyt korrektsii pobochnykh efektov protivovirusnoi terapii u bolnykh KhVGS [Experience of correction of side effects of antiviral therapy in patients with HCV] / N. V. Dragomiretskaia, A. N. Yzha, Y. B. Zabolotnaia, T. I. Malykhina, N. A. Shevchenko. *Gastroenterologiiia Sankt-Peterburha*. 2012. № 2/3. S. 28. (Sankt-Peterburh – Gastro-2012 : mater. 14-ho mezhdunar. Slaviano-Baltiyskogo nauch. foruma) [in Russian]

27. Opyt pryimeneniia standartnoi protivovirusnoi terapii u bolnykh khronicheskim virusnym gepatytom C [Experience of application of standard

antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Dragomyretskaia, N. A. Shevchenko, A. N. Izha, I. B. Zabolotnaia, N. V. Kalinichenko. Vestnyk fizioterapii i kurortologii. 2012. T. 8, № 2. S. 143 (Aktualnye voprosy organizatsii kurortnogo dela, kurortnoi politiki i fizioterapii : XII kongr. fizioterapevtov i kurortologov Avtonomnoi Respubliki Krym, 19–20 apr. 2012 g., Evpatoriia : materialy). [in Russian]

28. Dragomiretskaia N. V., Izha A. N., Kalynyuchenko N. V. Khronicheskii virusnyy gepatit C – “laskovyy ubiytsa”? Sovremennye tekhnologii omolozheniia. Diagnostika, profilaktika i korrektsiia oslozhneniy : mezhdunar. konf. Ukrainского obshchestva esteticheskoi meditsyny, 24–25 maia 2012 g., Odessa : materialy. [Chronic viral hepatitis C – "gentle killer"? Modern rejuvenation technologies. Diagnosis, prevention and correction of complications: international. conf. Ukrainian Society of Aesthetic Medicine, May 24-25, 2012] Odessa, 2012. S. 52–53. [In Russian]

29. Vozmozhnosti ispolzovaniia vibroakusticheskoy terapii u bolnykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Possibilities of using vibroacoustic therapy in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Dragomiretskaia, I. B. Zabolotnaia, A. N. Izha, N. A. Shevchenko, N. V. Kalinichenko. Sovremennaia kurortologiya: problemy, resheniia, perspektivy : VI mezhdunar. nauch. kongr., 23–24 apr. 2013 g., Sankt-Peterburh. SPb., 2013. S. 70–71. [In Russian]

30. Vozmozhnost ispolzovaniia mineralnykh vod u bolnykh khronicheskim virusnym gepatitom C [The possibility of using mineral waters in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Dragomiretskaia, A. N. Izha, I. B. Zabolotnaia, N. O. Shevchenko, N. V. Kalinichenko. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2013. T. 19, № 2. S. 122. (Aktualnye voprosy organizatsyy kurortnoho dela, kurortnoi polytyky y fizioterapii : KhIII konhr. fyzyoterapevtov y kurortolohov Avtonomnoi Respublyky Krym, 18–19 apr. 2013 h., Evpatoriia : materyaly). [In Russian]

31. Opyt kompleksnoho primeneniia protivovirusnoi terapii, mineralnoi vody, KVCh- i vibroakusticheskoi terapii u bolnykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Experience of complex application of antiviral therapy, mineral water, EHF and

vibroacoustic therapy in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Dragomiretskaia, A. N. Izha, I. B. Zabolotnaia, N. A. Shevchenko, N. V. Kalynychenko. Perspektivy rozvytku systemy medychnoi reabilitatsii : materialy nauk.-prakt. konf. medpratsivnykiv zaliznychnykh ta sanatorno-kurortnykhi zakladiv Ukrainy, prysviach. 60-richchiu z dnia zasnovannia sanatoriui «Medychnyy tsentr reabilitatsii zaliznychnykiv» Pivdenno-Zakhidnoi zaliznytsi, 16–17 trav. 2013 r., Khmilnyk. Khmilnyk, 2013. S. 63–64 [In Russian]

32. Klinichnyy dosvid zastosuvannia mineralnoi vody, KVCh- ta vitafonterapii u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C [Clinical experience in the use of mineral water, EHF and Vitafon therapy in patients with chronic viral hepatitis C] / N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko. Aktualni problemy vnutrishnoi medytsyny – klasychni uiavlennia i suchasni tendentsii : IX Pivdennoukr. nauk.-prakt. konf., 2 kvit. 2014 r., Odesa : materialy. Odesa, 2014. S. 106–107. [In Ukrainian]

33. Dragomiretskaia N. V., Izha A. N., Babenko D. L. Effektivnost primeneniia prirodnykh i preformirovannykh fizicheskikh faktorov u bolnykh khronicheskim virusnym gepatitom C. [Efficacy of natural and preformed physical factors in patients with chronic viral hepatitis C.] Eksperimentalnaia i klinicheskaia gastroenterologiya. 2014. № 5. S. 52–53. (Sankt-Peterburh – Hastro-2014 : mater. 16-ho mezhdunar. Slaviano-Baltiyskoho nauch. foruma). [In Russian]

34. Efektyvnist vnutrishnoho pryomu mineralnoi vody “Shaianska” u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Effectiveness of intake of “Shaianska” mineral water in patients with Chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease] / N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko. Vyscha shkola v rishenni problem vnutrishnoi medytsyny : 10-ta yuvil. pivdenno-ukr. nauk. -prakt. konf., 9 kvit. 2015 r., Odesa : tezy dop. Odesa : Odeskyy derzhavnyy medychnyy universytet, 2015. S. 66–67. [In Ukrainian]

35. Efektyvnist zastosuvannia pryrodnykh ta preformovanykh fizychnykh chynnykiv u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu

nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [The effectiveness of natural and preformed physical factors in patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease] / N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko. VI Konhres Pivdenno-Skhidno Yevropeiskoho Medychnoho Forumu ; XIV Zizd Vseukrainskoho likarskoho tovarystva, 9–12 veres. 2015 r., Odesa : materialy. Odesa, 2015. S. 360–361. [In Ukrainian]

36. Drahomyretska N. V., Izha H. M. Klinichnyy dosvid vnutrishnoho zastosuvannia mineralnoi vody «Shaianska» u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky. Suchasni aspekty sanatorno-kurortnoi spravy : V mizhnar. nauk. konf. molodykh vchenykh, 14–15 trav. 2015 r., Odesa, Ukraina : materialy. Odesa, 2015 [Clinical experience of internal use of mineral water "Shayanska" in patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease. Modern aspects of sanatorium-resort business: V international. Science. conf. young scientists, May 14-15. 2015, Odessa]. S. 11–12. [In Ukrainian]

37. Drahomyretska N. V., Izha H. M., Zabolotna I. B. Zastosuvannia mineralnoi vody "Shaianska" u likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky. [The use of mineral water "Shayanskaya" in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease.] Medychna rehabilitatsiia, kurortolohiia, fizioterapiia. 2016. № 1/ 2. S. 53 (Materialy XVI Pidsumkovoii naukovoii sesii DU «Ukrainskyy NDI medychnoi rehabilitatsii ta kurortolohii MOZ Ukrainy»). [In Ukrainian]

38. Drahomyretska N. V., Izha H. M., Zabolotna I. B. Klinichnyy dosvid likuvannia khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky. [Clinical experience in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease.] Gradostroitelnoe planirovanie i upravlenie pribrezhnymi territoriiami : mezhdunar. nauch. -prakt. konf., 19–20 sent. 2016 h., pht. Sergeevka Odesskoi oblasti : materialy. Sergeevka, 2016. S. 49–50. [In Ukrainian]

39. Izha H. M. Klinichnyy dosvid zastosuvannia probiotychnykh preparativ u kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky. [Clinical experience of probiotic drugs in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease.] Medychna rehabilitatsiia, kurortolohiia, fizioterapiia. 2016. № 3 (87). S. 45–46. (Rol vidnovliuvalnoho ta sanatorno-kurortnoho likuvannia u suchasni medytsyni : VI mizhnar. nauk. konf. molodykh vchenykh, 29 cherv. 2016 r., Odesa). [In Ukrainian]

40. Izha H. M. Suchasni pidkhody shchodo likuvannia khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky u sanatorno-kurortnykh umovakh. [Modern approaches to the treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease in sanatorium conditions.] Medychna rehabilitatsiia, kurortolohiia, fizioterapiia. 2017. № 1/2. S. 66. (Aktualni pytannia vidnovliuvalnoho likuvannia za umov transformatsii systemy okhorony zdorovia v Ukrainy : nauk. -prakt. konf., 26–27 trav. 2017 r., Odesa : materialy). [In Ukrainian]

41. Izha H. M., Zabolotna I. B., Hushcha S. H. Vplyv vnutrishnoho zastosuvannia mineralnoi vody u kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky. Pryrodni likuvalni resursy – stan, problemy, perspektyvy vykorystannia : KhIKh Pidsumkova nauk. sesiia instytutu, 11–12 berez. 2020 r, Odesa : materialy. [Influence of internal use of mineral water in complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant nonalcoholic fatty liver disease. Natural medical resources – condition, problems, prospects of use: XIX Final sciences. session of the institute, March 11-12. 2020, Odessa] Odesa : Polihraf, 2020. S. 44–45. [In Ukrainian]

42. Sposib likuvannia khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C [A method of treating patients with chronic viral hepatitis C] / Drahomyretska N. V., Izha H. M., Kalinichenko M. V., Zabolotna I. B., Shevchenko N. O., Malykhina T. I. : pat.

66975Ukraina, MPK (2011) A61K 35/ 02 (2006.01) A61R 31/ 00 A61N 23/ 00. № u201108697 ; zaiavl. 11.07.2011 ; opubl. 25.01.2012, Biul. № 2. [In Ukrainian]

43. Sposib likuvannia khronichnoho virusnoho hepatyta C [A method of treating chronic viral hepatitis C] / N. V. Drahomyretska, M. V. Kalinichenko, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, N. O. Shevchenko, T. I. Malykhina. : pat. 74021 Ukraina, MPK A61N 39/00. № u201204912 ; zaiavl. 19.04.2012; opubl. 10.10.12, Biul. № 19. [In Ukrainian]

44. Sposib likuvannia khronichnoho virusnoho hepatyta C [A method of treating chronic viral hepatitis C] / Drahomyretska N. V., Izha H. M., Kalinichenko M. V., Zabolotna I. B., Shevchenko N. O. : pat. 87110 Ukraina, MPK (2013.01) A61N 39/00 A61K 35/ 02 (2006.01). № u201308665 ; zaiavl. 09.07.2013 ; opubl. 27.01.14, Biul. № 2. [In Ukrainian]

45. Sposib likuvannia khronichnoho virusnoho hepatytu C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Method of treatment of chronic viral hepatitis c with concomitant non-alcoholic fatty liver disease] / Drahomyretska N. V., Izha H. M., Zabolotna I. B., Kalinichenko M. V. : pat. 101772Ukraina, MPK A61K 35/ 08 (2015.01) A61R1/ 16 (2006.01). № u201503947 ; zaiavl. 24.04.2015 ; opubl. 25.09.2015, Biul. № 18. [In Ukrainian]

46. Sposib likuvannia khronichnoho virusnoho hepatytu C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Method of treatment of chronic viral hepatitis c with concomitant non-alcoholic fatty liver disease] / Drahomyretska N. V., Zabolotna I. B., Izha H. M., Shevchenko N. O. : pat. 107986Ukraina, MPK (2016.01) A61N 33/ 14 (2006.01) A61N 1/ 00. № u201600142 ; zaiavl. 04.01.2016 ; opubl. 24.06.2016, Biul. № 2. [In Ukrainian]

47. Sposib korektsii pobichnykh reaktsii protyvirusnoi terapii u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C : informatsiynyy lyst № 231 [Method of correction of adverse reactions to antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis C: information sheet № 231] / rozrob. : N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko, N. O. Shevchenko ; Ministerstvo okhorony zdorovia

Ukrainy ; Ukrainskyy tsentr naukovo-medychnoi informatsii ta patentno-litsenziinoi roboty. Kyiv, 2011. 3 s. [In Ukrainian]

48. Sposib pidvyshchennia efektyvnosti protyvirusnoi terapii khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C : inform. lyst № 135 / rozrob. [A method of increasing the effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis C: inform. letter № 135 / developed] : N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko, N. O. Shevchenko ; Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy ; Ukrainskyy tsentr naukovo-medychnoi informatsii ta patentno-litsenziinoi roboty. Kyiv, 2013. 3 s. [In Ukrainian]

49. Sposib likuvannia khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C, yaki ne vidpovidaiut na standartnu protyvovirusnuterapiiu : inform. lyst № 258 / rozrob. [A method of treating patients with chronic viral hepatitis C who do not respond to standard antiviral therapy: inform. letter № 258] : N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, M. V. Kalinichenko, I. B. Zabolotna ; Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy ; Ukrainskyy tsentr naukovo-medychnoi informatsii ta patentno-litsenziinoi roboty. Kyiv, 2014. 4 s. [In Ukrainian]

50. Vidnovliuvalne likuvannia khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky iz vnutrishnim zastosuvanniam kremniievoi malomineralizovanoi hidro karbonatnoi natriievoi mineralnoi vody : inform. lyst № 229 / rozrob. [Rehabilitation treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease with internal use of silicon low-mineralized hydrocarbonate sodium mineral water: inform. letter № 229] : N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, M. V. Kalinichenko, I. B. Zabolotna ; Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy ; Ukrainskyy tsentr naukovo-medychnoi informatsii ta patentno-litsenziinoi roboty. Kyiv, 2016. 4 s. [In Ukrainian]

51. Zastosuvannia pryrodnykh ta preformovanykh fizychnykh chynnykiv u dyferentsiiovanomu kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C : metod. rekomendatsii 113.12/ 256.12) [Application of natural and preformed physical factors in differentiated complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C: method. recommendations 113.12 / 256.12)] / N. V.



Drahomyretska, H. M. Izha, M. V. Kalinichenko, N. O. Shevchenko, I. B. Zabolotna ; DU «Ukr. NDI MR ta K MOZ Ukrainy». Kyiv, 2012. 23 s. [In Ukrainian]

52. Dyferentsiiovane zastosuvannia kremniievoi malomineralizovanoi hidro karbonatnoi natriievoi mineralnoi vody u kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt C iz suputnoiu nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky : metod. rekomendatsii (120.16/ 275.16) [Differentiated use of silicon low-mineralized hydrocarbonate sodium mineral water in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease: a method. recommendations (120.16 / 275.16)] / N. V. Drahomyretska, H. M. Izha, M. V. Kalinichenko, I. B. Zabolotna ; DU «Ukr. NDI MR ta K MOZ Ukrainy». Kyiv, 2016. 18 s. [In Ukrainian]

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	42
ВСТУП.....	44
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	54
1.1 Сучасні погляди щодо епідеміології та етіопатогенетичних механізмів розвитку хронічного вірусного гепатиту С. Основні патогенетичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки, як коморбідного фактора хронічного вірусного гепатиту С. Сучасні підходи до лікування хронічного вірусного гепатиту С та неалкогольної жирової хвороби печінки.....	54
1.2 Лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки за допомогою природних та преформованих фізичних чинників .....	86
РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ .....	96
2.1 Матеріали та методи дослідження .....	96
2.2 Методи лікування.....	107
2.3 Критерії оцінки результатів лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.....	110
РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ .....	112

РОЗДІЛ 4 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 1 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ .....	124
4.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань .....	124
4.2 Динаміка показників загального аналізу крові.....	127
4.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, тесту FibroMax .....	129
4.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді .....	135
4.5 Динаміка профілю цитокінів .....	136
4.6 Динаміка показників трансабдомінальної ультрасонографії органів черевної порожнини .....	137
4.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу.....	138
4.8 Результати оцінки якості життя хворих.....	139
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 1 ТА ВНУТРІШНЬОГО ПРИЙОМУ КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ .....	141
5.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань .....	141
5.2 Динаміка показників загального аналізу крові.....	144
5.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, тесту FibroMax.....	146
5.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді .....	151

	36
5.5 Динаміка профілю цитокінів .....	152
5.6 Динаміка показників трансабдомінальної ультрасонографії органів черевної порожнини .....	153
5.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу .....	154
5.8 Результати оцінки якості життя хворих .....	155

## РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ

### БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 1,

### ВНУТРІШНЬОГО ПРИЙОМУ КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ

### ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ ТА

### ВІБРОАКУСТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ

### ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ

### ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ..... 161 |

#### 6.1 Динаміка клінічних проявів основного

та супутнього захворювань..... 161

6.2 Динаміка показників загального аналізу крові..... 164

#### 6.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові,

показників інсулінорезистентності, перекисного окиснення ліпідів

та антиоксидантного захисту, тесту FibroMax .....
 166 |

6.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді .....
 171 |

6.5 Динаміка профілю цитокінів .....
 172 |

#### 6.6 Динаміка показників трансабдомінальної ультрасонографії

органів черевної порожнини .....
 173 |

6.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу .....
 174 |

6.8 Результати оцінки якості життя хворих .....
 175 |

РОЗДІЛ 7 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ	
БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 1, ВНУТРІШНЬОГО ПРИЙОМУ	
КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ	
НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ ТА НВЧ-ТЕРАПІЇ	
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С	
ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ	
ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ .....	
	180
7.1 Динаміка клінічних проявів	
основного та супутнього захворювань .....	
	180
7.2 Динаміка показників загального аналізу крові.....	
	184
7.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників	
інсулінорезистентності, перекисного окиснення ліпідів	
та антиоксидантного захисту, тесту FibroMax .....	
	186
7.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді .....	
	192
7.5 Динаміка профілю цитокінів .....	
	193
7.6 Динаміка показників трансабдомінальної ультрасонографії	
органів черевної порожнини .....	
	194
7.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу.....	
	195
7.8 Результати оцінки якості життя хворих.....	
	195
РОЗДІЛ 8 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ	
БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 2 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ	
ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ	
ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ.....	
	201
8.1 Динаміка клінічних проявів основного	
та супутнього захворювань.....	
	201
8.2 Динаміка показників загального аналізу крові.....	
	203

8.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, тесту FibroMax .....	204
8.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді .....	207
8.5 Динаміка профілю цитокінів .....	208
8.6 Динаміка показників трансабдомінальної ультрасонографії органів черевної порожнини .....	209
8.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу .....	210
8.8 Результати оцінки якості життя хворих .....	210

РОЗДІЛ 9 КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ТВАРИН ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРРЕКЦІЇ ПРИРОДНИМИ ТА ПРЕФОРМОВАНИМИ ФАКТОРАМИ.....	213
9.1 Структурно-функціональна характеристика печінки інтактних піддослідних тварин .....	213
9.2 Структурно-функціональна характеристика печінки піддослідних тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки.....	216
9.3 Структурно-функціональна характеристика печінки піддослідних тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішній курсовий прийом МВ «Шаянська».....	219
9.4 Структурно-функціональна характеристика печінки піддослідних тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували зовнішній курсовий прийом вуглекислої МВ свр. № 15-Т.....	222
9.5 Структурно-функціональна характеристика печінки піддослідних тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішній курсовий прийом суспензії бентоніту .....	226

РОЗДІЛ 10 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТОТЕРАПІЇ, ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ, КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ У ПОДВОЄНОМУ ДОЗУВАННІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ.....	232
10.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань .....	232
10.2 Динаміка показників загального аналізу крові.....	234
10.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, тесту FibroMax .....	235
10.4 Динаміка профілю цитокінів .....	239
10.5 Динаміка показників трансабдомінальної ультрасонографії органів черевної порожнини .....	240
10.6 Динаміка бактеріологічного дослідження калу .....	241
10.7 Результати оцінки якості життя хворих .....	241
 РОЗДІЛ 11 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТОТЕРАПІЇ, ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ, КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ У ПОДВОЄНОМУ ДОЗУВАННІ ТА «СУХИХ» ВУГЛЕКИСЛИХ ВАНН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ .....	
11.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань .....	244
11.2 Динаміка показників загального аналізу крові.....	246

11.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, тесту FibroMax .....	247
11.4 Динаміка профілю цитокінів .....	251
11.5 Динаміка показників трансабдомінальної ультрасонографії органів черевної порожнини .....	252
11.6 Динаміка бактеріологічного дослідження калу .....	252
11.7 Результати оцінки якості життя хворих .....	253

<b>РОЗДІЛ 12 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТОТЕРАПІЇ, ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ, КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ У ПОДВОСНОМУ ДОЗУВАННІ ТА БЕНТОНІТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ .....</b>		<b>257</b>
12.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань .....	257	
12.2 Динаміка показників загального аналізу крові .....	259	
12.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, тесту FibroMax .....	260	
12.4 Динаміка профілю цитокінів .....	264	
12.5 Динаміка показників трансабдомінальної ультрасонографії органів черевної порожнини .....	265	
12.6 Динаміка бактеріологічного дослідження калу .....	266	
12.7 Результати оцінки якості життя хворих .....	267	



РОЗДІЛ 13 ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ КОМПЛЕКСІВ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ.....	270
13.1 Безпосередні результати .....	270
13.1.1 Порівняльна ефективність запропонованих методів корекції неалкогольної жирової хвороби печінки в експерименті .....	270
13.1.2 Порівняльна ефективність запропонованих комплексів відновлювального лікування у хворих на хронічний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки .....	271
13.2 Віддалені результати.....	283
 РОЗДІЛ 14 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	288
 ВИСНОВКИ .....	313
 ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	318
 СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	321
 ДОДАТКИ .....	365
<i>Додаток А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....</i>	366
<i>Додаток Б. АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....</i>	378
<i>Додаток В. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....</i>	381
<i>Додаток Г. ОПИТУВАЛЬНИК GSRS .....</i>	388

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АОЗ	— антиоксидантний захист
АлАТ	— аланінамінотрансфераза
АсАТ	— аспартатамінотрансфераза
БК	— базисний комплекс
ВВ	— вірусологічна відповідь
ВТ	— вітафонотерапія
ВЯЖ	— висока якість життя
ГГТП	— гаммаглутамілтранспептидаза
ДК	— дієнові кон'югати
ЗАА	— загальна антиоксидантна активність
ЗХ	— загальний холестерин
ІР	— інсулінорезистентність
КА	— коефіцієнт атерогенності
ЛПВЩ	— ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	— ліпопротеїди низької щільності
ЛФ	— лужна фосфотаза
МВ	— мінеральна вода
МДА	— малоновий діальдегід
МС	— метаболічний синдром
НАЖХП	— неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	— неалкогольний стеатогепатит
НЕМВ НВЧ	— нізькоінтенсивне електромагнітне випромінювання надзвичайно високочастотного діапазону
НЯЖ	— низька якість життя
НВЧ-терапія	— надвисокочастотна терапія
ПОЛ	— перекисне окиснення ліпідів
ПВТ	— протівірусна терапія

ПППД	— препарати прямої противірусної дії
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
СВВ	— «сухі» вуглекислі ванни
СП	— стеатоз печінки
ТБК	— тіобарбітурова кислота
ТГ	— тригліцериди
ТУС ОЧП	— трансабдомінальна ультрасонографія органів черевної порожнини
ШОЕ	— швидкість осідання еритроцитів
ХВГС	— хронічний вірусний гепатит С

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Захворювання печінки в усьому світі посідають істотне місце серед причин непрацездатності та смертності. Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) залишається однією з найважливіших проблем сучасної медицини, що зумовлено його значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, високим рівнем хронізації, ризиком розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, відсутністю специфічної профілактики, високою вартістю лікування (Голубовська О. А., 2018; Михайлов М. І., 2018). За даними експертних оцінок ВООЗ, кількість інфікованих вірусом гепатиту С становить 325 млн осіб, а кількість хворих, що вмирають щороку внаслідок цієї патології сягає 1,4 млн осіб (ВООЗ, 2019). Тому соціальна і медична значущість цієї патології зумовлює її інтенсивне вивчення.

За даними різних досліджень, стеатоз печінки спостерігається майже у 50 % пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С. Наявність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на хронічний гепатит С сприяє виникненню та подальшому прогресуванню фіброзу від початкових стадій до цирозу печінки протягом короткого часу. З одного боку, сам вірус гепатиту С цитотоксично може призвести до прямого ушкодження печінки або генотип-специфічним шляхом – до її жирового переродження. З другого – наявність таких чинників ризику, як інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет, ожиріння, дисбіоз кишечника та епігеномні ушкодження, призводять до самостійного формування НАЖХП, яка впливає на розвиток некробіотичного процесу в печінковій тканині, призводить до прогресування фіброзу. Усе перелічене залишається актуальним у хворих, які закінчили курс стандартної противірусної терапії (ПВТ) та досягли стійкої вірусологічної відповіді (ВВ). Повертаючись до проблеми коморбідності як потенційного чинника ризику подальшого прогресування фіброзу у пацієнтів після досягнення стійкої ВВ, не можна не

визнати обмеженість можливостей лікування таких хворих. Так, згідно з Європейськими (2019) та Американськими (2019) рекомендаціями, стратегія лікування спрямована на усунення чинників ризику прогресування захворювання, модифікацію способу життя, але фармакотерапія рекомендована тільки хворим з ознаками неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) за наявності у них стадії фіброзу F2 та вище.

Враховуючи усе перелічене, стає очевидним той факт, що застосування тільки ПВТ у такої категорії пацієнтів не розв'язує проблему НАЖХП із розвитком подальшого фіброзу печінки, цукрового діабету та серцево-судинної патології. Ось чому лікування хворих на ХВГС та НАЖХП повинно бути комплексним та послідовним.

Сьогодні не існує відомостей щодо можливості застосування природних і преформованих фізичних чинників у лікуванні хворих даної категорії, незважаючи на існування великого досвіду українських вчених щодо застосування їх у лікуванні захворювань гастроентерологічного профілю та порушень обміну речовин (Лобода М. В., Киртич Л. П., 1997; Золотарьова Т. А., 2001; Лобода М. В., Колесник Е. О., 2003; Драгомирецька Н. В., 2003, 2007; Колесник Е. О., Бабов К. Д., 2005; Міщук В. Г. і співавт., 2014). Втім, відомо, що природні та преформовані фізичні чинники володіють саногенетичною дією та мають превентивну спрямованість впливу, спроможність модифікуючої дії на процеси гормональної регуляції обміну вуглеводів і ліпідів (Бабов К. Д., 2005; Єфименко Н. В., 2015).

Тому вважаємо за доцільне застосування природних і преформованих чинників у комплексному лікуванні хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, що може дозволити підвищити ефективність терапії даної категорії хворих, уникаючи при цьому небажаних ефектів медикаментозного лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках двох НДР, виконаних у ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України»: «Розробити систему відновлювального лікування хворих на

хронічний вірусний гепатит С на основі застосування природних та преформованих фізичних чинників» (ДР № 0114U004326) та «Розробити диференційовані методи відновлювального лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі застосування природних та преформованих фізичних чинників» (ДР № 0114U002260). Здобувач була відповідальним виконавцем обох НДР.

**Метою роботи** є підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом розробки та наукового обґрунтування нових підходів на основі застосування протівірусної терапії, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, надвисокочастотної та віброакустичної терапії, «сухих» вуглекислих ванн, внутрішнього застосування бентоніту.

**Завдання дослідження:**

- Вивчити ефективність застосування стандартної протівірусної терапії (альфа-2b інтерферон та рибавірин), дієтичного харчування у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.

- Дослідити ефективність застосування стандартної протівірусної терапії (альфа-2b інтерферон та рибавірин), дієтичного харчування, стандартного курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.

- Визначити ефективність застосування стандартної протівірусної терапії (альфа-2b інтерферон та рибавірин), дієтичного харчування, стандартного курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води та віброакустичної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.

- Встановити ефективність застосування стандартної протівірусної терапії (альфа-2b інтерферон та рибавірин), стандартного курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, дієтичного

харчування та надвисокочастотної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки.

- Вивчити ефективність застосування препаратів прямої противірусної дії (софосбувір та ледіпасвір), дієтичного харчування у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки.

- Оцінити патогенетичні механізми формування експериментальної моделі неалкогольної жиркової хвороби печінки у піддослідних тварин і обґрунтувати можливість корекції виявлених розладів природними і преформованими чинниками в експерименті.

- Визначити ефективність застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні) у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки.

- Дослідити ефективність застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні), процедур «сухих» вуглекислих ванн у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки.

- Вивчити ефективність застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні), внутрішнього прийому бентоніту у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки.

- За даними безпосередніх та віддалених результатів лікування провести порівняльний аналіз ефективності терапії запропонованими лікувальними комплексами та визначити показання до їхнього застосування у лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки.

*Об'єкт дослідження:* хронічний вірусний гепатит С та неалкогольна жирова хвороба печінки.

*Предмет дослідження:* перебіг ХВГС та супутньої НАЖХП, вплив стандартної ПВТ (альфа-2b інтерферон та рибавірин), препаратів прямої противірусної дії (ПППД), мінеральної води (МВ), надвисокочастотної (НВЧ) та вітафонотерапії (ВТ), «сухих» вуглекислих ванн (СВВ), внутрішнього прийому бентоніту на перебіг ХВГС та НАЖХП, клініко-функціональні, ультрасонографічні показники, профіль адипокінів, вірусологічні показники та стан мікробіоценозу кишечника.

**Методи дослідження:** було виконано експериментальні (біохімічні, морфологічні та гістіоензиматичні) дослідження для комплексної оцінки стану основних параметрів гомеостазу при моделюванні НАЖХП у тварин та можливості їхньої корекції природними та преформованими чинниками; клінічні дослідження здійснювались на підставі опитування хворих, об'єктивного огляду, анкетування та за допомогою біохімічних, імуноферментних (для оцінки стану метаболічних процесів, функціонального стану печінки, профілю цитокінів), молекулярно-генетичних (для якісного, кількісного визначення та генотипування вірусу гепатиту С), сонографічних – для оцінки стану гепатобіліарної системи; бактеріологічних – для оцінки стану мікробного пейзажу товстої кишки; статистичних – для підтвердження вірогідності отриманих цифрових даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше розроблена та науково обґрунтована концепція нових підходів до лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП на основі застосування природних та преформованих чинників для підвищення ефективності лікування, усунення побічних реакцій ПВТ та запобігання прогресуванню захворювання.

Вперше вивчено характер впливу суспензії бентоніту та специфічність дії мінеральних вод залежно від хімічного складу щодо біохімічних та морфологічних характеристик печінки у щурів з експериментальною НАЖХП. Під впливом обраних чинників покращуються детоксикаційна та білокутворювальна функції печінки, особливо це стосується синтезу простих білків, спостерігається посилення процесів переамінування, суттєвого



позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримані дані обґрунтували можливість використання цих лікувальних чинників у хворих на НАЖХП.

Вперше у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, що отримують стандартну ПВТ (альфа-2b інтерферон та рибавірин), запропоновано в комплексі лікування застосування МВ, НВЧ-терапії та ВТ для запобігання виникненню та розвитку побічних ефектів стандартної ПВТ, прискорення та стабілізації біохімічної відповіді, підвищення рівня ВВ та якості життя хворих (Патент України № 66975, Патент України № 74021).

Вперше у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, що досягли елімінації вірусу гепатиту С, вивчено ефективність застосування внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні), СВВ, бентоніту. Встановлена позитивна динаміка клінічних ознак патологічного процесу, відновлення ліпідного спектра крові, зниження інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, зниження рівня лептину, підвищення адипонектину, нормалізація балансу системи ПОЛ-АОЗ (перекисного окиснення ліпідів–антиоксидантного захисту), покращення показників Fibro Max, відновлення мікрофлори кишечника (Патент України № 107986). На основі отриманих результатів запропоновано застосування кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні), СВВ, бентоніту у хворих на ХВГС (після елімінації вірусу) із супутньою НАЖХП задля підвищення ефективності лікування, за рахунок впливу на основні патогенетичні ланки формування НАЖХП, що сприятиме запобігання прогресування захворювання.

**Практичне значення отриманих результатів.** Хворі на ХВГС із супутньою НАЖХП, які досягли стійкої ВВ, знаходяться в групі ризику, що пов'язано з коморбідною патологією печінки, яка виходить на перший план після елімінації вірусу та призводить до подальшого прогресування фіброзу й формування цирозу печінки. Це зумовлює необхідність активного виявлення

таких пацієнтів та постійного гастроентерологічного супроводу для проведення тривалого комплексного лікування.

Проведені дослідження дозволили внести нові науково обгрунтовані дані та доповнити уявлення щодо лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, а отримані результати відображено у посібнику, методичних рекомендаціях, інформаційних листах.

Результати даного дисертаційного дослідження обгрутовують включення кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, НВЧ- та ВТ, СВВ, внутрішнього застосування бентоніту до комплексу немедикаментозних заходів щодо лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП.

Результати цієї дисертаційної роботи можуть бути використані у комплексному лікуванні хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП на амбулаторному та санаторно-курортному етапах з метою підвищення ефективності терапії, запобігання прогресуванню фібротичних змін печінки, нормалізації метаболічних розладів, і, відповідно, скорочення термінів лікування та підвищення якості життя хворих.

Отримані результати впроваджено в лікувальний процес в Одеській, Чернігівській, Черкаській, Миколаївській обласних клінічних лікарнях, Центрі медичного забезпечення УМВС України в Херсонській області, поліклініці ДУ «Український НДІ МР та К МОЗ України» (м. Одеса), клінічних санаторіях ім. М. Горького, «Аркадія» (м. Одеса), ДП СКК «Моршинкурорт» (м. Моршин), Військово-медичному клінічному центрі Південного регіону (м. Одеса), КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня» (м. Тернопіль). Матеріали дисертації застосовуються в навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини № 3 Одеського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором разом з науковим консультантом визначено напрям досліджень, сформульовані мета та завдання дослідження. Автором самостійно проаналізована література, проведений інформаційний пошук за темою дослідження, опрацьована програма досліджень, проведені всі клінічні та експериментальні

спостереження і статистична обробка отриманих результатів. Лабораторні та інструментальні методи дослідження проведені разом зі спеціалістами відповідного профілю. Опрацювання, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, наукових положень і висновків, визначення практичних рекомендацій виконані автором самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації були оприлюднені на підсумкових науково-практичних конференціях ДУ «Український НДІ медичної реабілітації і курортології МОЗ України» (м. Одеса 2011–2017), науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Чернівці, 2011), науково-практичній конференції «Молоді вчені у розбудові санаторно-курортної справи» (м. Одеса, 2011), Міжнародній конференції Українського товариства естетичної медицини «Сучасні технології омолодження. Діагностика, профілактика та корекція ускладнень» (м. Одеса, 2012), 14-му Міжнародному Слов'яно-Балтійському науковому форумі «Санкт-Петербург – Гастро-2012» (м. Санкт-Петербург, 2012), Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2012), VI Міжнародному науковому конгресі «Современная курортология: проблемы, решения, перспективы» (м. Санкт-Петербург, 2013), XII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Київ, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання формування здорового способу життя та використання оздоровчих технологій» (м. Херсон, 2013), IV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Новітні технології медичної реабілітації в санаторно-курортних умовах» (м. Одеса, 2013), IX південно-українській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції» (м. Одеса, 2014), X ювілейній південно-українській науково-практичній конференції «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини» (м. Одеса, 2015), V міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасні аспекти санаторно-курортної справи» (м. Одеса, 2015), VI конгресі південно-східноєвропейського медичного форуму та XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського

товариства (м. Одеса, 2015), Міжнародній науково-практичній конференції «Містобудівне планування і управління прибережними територіями» (сmt Сергіївка, Одеська обл., 2016), VI Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Роль відновлювального та санаторно-курортного лікування у сучасній медицині (м. Одеса, 2016), Міжнародній науково-практичній конференції «Містобудівне планування і управління прибережними територіями» (сmt Сергіївка, Одеська обл., 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (м. Полтава, 2017), науково-практичній конференції «Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації. Присвячена 140-річчю курорту Моршин» (м. Моршин, 2018), науково-практичній конференції «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта, до 75-річчя з дня народження д. мед. н., проф. І. І. Дегтярьової» (м. Полтава, 2018), Українському гастроентерологічному тижні (м. Одеса, 2019), XXII Національній школі гастроентерологів, гепатологів України (м. Київ, 2020), Міжнародній конференції «Лікування та реабілітація у практиці сімейного лікаря» (м. Одеса, 2020).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 52 друковані праці, з них 21 стаття (5 одноосібних), з яких 9 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 12 статей у наукових виданнях інших країн, 1 посібник, 19 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 2 методичні рекомендації, видано 4 інформаційних листа, отримано 5 патентів України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 393 сторінках. Складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження та опису методик лікування, 10 розділів власних досліджень, порівняльної ефективності безпосередніх і віддалених результатів лікування, аналізу та узагальнення

отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (400 джерел, з них 297 – кирилицею та 103 – латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 62 таблицями та 27 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1 Сучасні погляди щодо епідеміології та етіопатогенетичних механізмів розвитку хронічного вірусного гепатиту С. Основні патогенетичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки, як коморбідного фактора хронічного вірусного гепатиту С. Сучасні підходи до лікування хронічного вірусного гепатиту С та неалкогольної жирової хвороби печінки**

Хронічний вірусний гепатит С залишається однією з найважливіших проблем сучасної медицини, що обумовлено його значним поширенням, прогресуючим зростанням захворюваності, високим рівнем хронізації, ризиком розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, відсутністю специфічної профілактики, високою вартістю лікування.

**Епідеміологія HCV-інфекції.** Гепатит С є антропонозною інфекцією з парентеральним механізмом передавання, що характеризується переважним ураженням печінки, найчастіше з легким безжовтяничним перебігом гострої форми хвороби та частим переходом у хронічний гепатит з багаторічним малосимптомним перебігом і наслідками у вигляді цирозу печінки або первинної гепатоцелюлярної карциноми [52, 64–66, 68, 95, 100, 125, 129, 140, 151, 154].

До 90-х років інфікування гепатитом С було більш пов'язано з інвазивними медичними процедурами. В наш час нові випадки гепатиту С переважно пов'язані з внутрішньовенним вживанням наркотиків, значно рідше при переливанні крові, під час ін'єкцій. Спостерігаються, також, випадки парентерального шляху передавання HCV-інфекції через татування або акупунктуру. Існує також вірогідність перинатального та гетеросексуального

інфікування, але вона є низькою, остання значно збільшується при гомосексуальних стосунках [151, 154, 179, 250, 258, 307, 400].

Хронічний вірусний гепатит С характеризується тривалим, часто багаторічним, безсимптомним перебігом, через що отримав назву «ласкавий вбивця». Темпи прогресування захворювання різноманітні, у середньому формування цирозу печінки трапляється протягом 30 років [20, 57, 78, 157, 235, 323, 382].

Так, згідно дослідження Т. Roynard [379] розрізняють 4 періоди природного перебігу ХВГС: у першому періоді (перші 10 років від моменту інфікування) темпи прогресування захворювання мінімальні; у другому періоді (продовжується приблизно 15 років) спостерігається повільне та постійне прогресування патологічного процесу; у третьому періоді (наступні 10 років) темпи прогресування підвищуються; у четвертому періоді (останні 5 років) спостерігається значна активність некрозапального процесу, що призводить до розвитку термінальних стадій захворювання.

Відомо, що на перебіг HCV- інфекції впливає низка факторів: чоловіча стать, вік понад 50 років, ожиріння, стеатоз печінки, інсулінорезистентність, важкий фіброз та цироз печінки, супутні захворювання, рання менопауза [151, 154, 363, 364, 366, 372].

Згідно з останніми даними [60, 309, 318, 319, 324, 328, 397], заснованими на скринінгових дослідженнях, проведених в різних країнах, спостерігається пандемія гепатиту С: інфіковано до 1 млрд. людей, а кількість хворих на ХВГС становить близько 325 млн., що за масштабами та кількістю інфікованих осіб у 4-5 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції.

За даними ВООЗ, розповсюдженість HCV-інфекції за регіонами має таку картину: регіон Західного Середземномор'я (15 мільйонів хворих), Європейський регіон (14 мільйонів хворих), регіон Африки (11 мільйонів хворих), регіон країн Америки (7 мільйонів), регіон Західної частини Тихого океану (14 мільйонів хворих), регіон Південно-Західної Азії (10 мільйонів хворих) [65, 68, 350, 397]. Україна належить до країн з високим

розповсюдженням HCV-інфекції, яка вражає до 9 % населення (старше 15 років) [80].

Офіційна реєстрація ХВГС у нашій країні почалася з червня 2009 року (наказ МОЗ України від 02.06.2009 р. № 378). Станом на січень 2020 року кількість хворих з HCV – інфекцією нараховує 1342418 осіб, при цьому лише 6,5 % хворих знаходяться під медичним наглядом.

Як відомо, маніфестація цієї патології на пізніх стадіях захворювання значно знижує ефективність терапії та сприяє прогресуванню захворювання до його термінальної стадії, а саме – гепатоцелюлярної карциноми.

За даними ВООЗ, захворюваність та летальність від наслідків гепатиту С до 2025 року подвоїться [397].

Крім географічних, слід відзначити й вікові особливості розповсюдження HCV-інфекції. Так, у США, Австралії, Туреччини, Італії, Іспанії та Японії – тобто державах, географічно віддалених одна від одної, при серопозитивності від 1 до 1,9 % існують різноманітності у віковому аспекті. У США, при загальній кількості інфікованих 4 млн., дві третини приходить на вік 30 – 49 років, з низьким відсотком серопозитивності – молодше 20 та доросліше 50 років. Ці дані дають змогу стверджувати про розповсюдженість HCV в останні 20–30 років, переважно серед молодих людей. Подібна епідеміологічна ситуація простежується в країнах Західної Європи та Австралії. У таких державах, як Туреччина, Італія, Японія, Іспанія та Китай, пік серопозитивності приходить на осіб доросліше 50–56 років, що дає змогу стверджувати про можливість інфікування HCV близько 30–40 років тому [65, 68, 396, 397].

Сучасні методи молекулярної біології з використанням генної інженерії дозволили визначити виражену структурну і генетичну гетерогенність HCV-інфекції. Так, розрізняють 8 генотипів та велику кількість підтипів вірусу гепатиту С. Встановлено географічні відмінності в поширенні різних генотипів HCV-інфекції. Одним з найпоширеніших у світі є генотип 1. Так, в Японії, на Тайвані, Південній Європі реєструється переважно генотип 1b. В Україні і країнах СНД також переважає генотип 1b (близько 70 % випадків виділення



вірусу). Генотип 1a найбільш поширений в Північній Європі та Північній Америці. Генотип 2a і 2в реєструються переважно в Європі, Японії та Північній Америці, генотип 2с – є характерним для Італії. Генотип 3 найчастіше зустрічається в Південно-Східній Азії, Таїланді, Пакистані, Індії. Генотип 4 розповсюджен в Центральній та Північній Африці, на Середньому Заході. Генотип 5 – є характерним для Південної Африки. Генотип 6 – у Китаї, Гонконзі, В'єтнамі. Генотип 7 – Демократична Республіка Конго. Генотип 8 – Штат Пенджаб (Індія) [333, 334, 337, 343, 344, 372, 396, 397].

У одного і того ж пацієнта можуть зустрічатися різні генотипи HCV (хворі на гемофілію та ВІЛ, а також ті, яким багато разів проводилися переливання крові і кровозамінників) [65, 72, 74, 75]. Згідно з дослідженнями [130, 151, 154, 159], сам по собі генотип не може служити вирішальним чинником у визначенні ефективності терапії.

**Етіологія HCV-інфекції.** Після відкриття в 1989 році HCV-інфекції стало можливим отримати модель виникнення і розвитку захворювання, вивчити життєвий цикл і реплікацію вірусу. Завдяки багаторічним дослідженням Houghton та співавторів стало відомо, що вірус гепатиту С відноситься до сімейства флавівірусів і є невеликим в діаметрі (30-40 нм), покритим оболонкою вірусом (рис.1.1). Геном HCV-інфекції представлений одноланцюговою позитивнозарядженою рибонуклеїновою кислотою (РНК), тобто має одну відкриту рамку зчитування, на краях якої розташовані 5'- та 3'-кінці нетранслюємого регіона UTR. Ця рамка кодує один поліпротеїн, який має довжину від 3008 до 3037 нуклеотидів. Поліпротеїн розщиплюється на 3 структурних і 6 неструктурних білків вірусу (рис. 1.2). До структурних відносяться нуклеокапсидний білок (С-core) і глікопротеїни оболонки (Е1-Е2). Саме з core-білком зв'язують вираженість прямого цитопатичного ефекту HCV. Е1 та Е2 білки – високо варіабельні, а їх С-кінцеві частини гідрофобні, і можуть брати участь у взаємодії з клітинною мембраною [157,159,171]. Встановлено [157, 159, 339, 342, 346, 356, 365, 369, 378], що ініціація життєвого циклу вірусу починається зі специфічної адгезії віріону на рецептор клітки-мішені через

зв'язування з E2 – поверхневим глікопротеїном. Неструктурну ділянку представляє комплекс білків з ферментативною активністю (Ns1, Ns2, Ns3, Ns4, Ns5A, Ns5B).

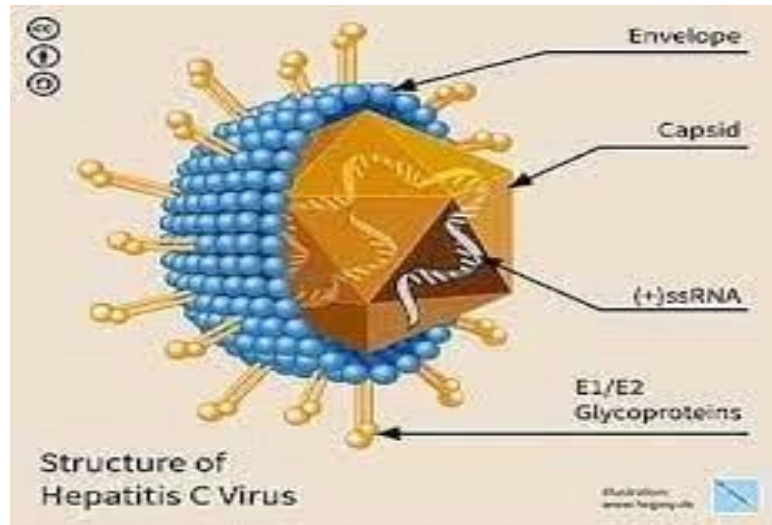


Рис. 1.1 Структура вірусу гепатиту С



Рис. 1.2 Схема організації вірусного геному вірусу гепатиту С

Сучасні методи генної інженерії дозволили визначити найважливішу особливість генома HCV – його виражену гетерогенність, обумовлену високим рівнем репродукції та частотою виникнення помилок при реплікації. Швидкість продукції вірусних часток досягає  $10^{11}$ – $10^{12}$  на добу з періодом на півжиття вірусних часток 2,2–7,2 год. Схильність до мутації окремих ділянок генома

різна, найбільш варіабельними є нуклеотиди зовнішньої оболонки – E2 і E1. Найбільш варіабельними регіонами E2 є HVR1, довжина якого складає 27 амінокислотних закінчень і HVR2 з довжиною 7 амінокислотних закінчень. Подібна мультिवаріантність HCV призводить до постійного змагання між утворенням нових антигенних варіантів і продукцією нейтралізуючих антитіл, що забезпечує «вислизання» з-під імунологічного контролю, а також формування резистентності до противірусних препаратів і персистенції HCV [36, 159, 160, 161, 383, 390, 391, 395].

**Патогенез HCV-інфекції.** У механізмах розвитку вірусних уражень печінки особливої уваги надають двом чинникам – вірусній реплікації та імунній відповіді організму хворого [36, 133, 163, 205, 207]. Так, згідно першого механізму, HCV-інфекція справляє пряму цитопатичну дію, яка викликає цитоліз та кліренс інфікованих гепатоцитів. Згідно другій патогенетичній теорії HCV – інфекція не володіє прямими цитопатичними властивостями, а саме порушення балансу у співвідношенні Th1 та Th2-лімфоцитів є провідними факторами хронізації та прогресування захворювання [1, 5, 27, 205, 207].

Основним механізмом хронізації HCV-інфекції є мінливість вірусу, позапечінкова його реплікація в моноцитах і пряма цитопатична дія при слабкій імуногенності вірусу. При цьому мінливість вірусу гепатиту С стає перманентною, а найбільш лабільними є поверхневі антигени, особливо короткий сегмент E2/NS1, що служить основною мішенню імунної атаки. Оновлення антигенної структури в цій зоні проходить неодноразово за одну хвилину. Гіперваріабельність з особливо великою швидкістю мутацій притаманна генотипу 1b. Цим пояснюється переважна рефрактерність ХВГС, викликаного даним генотипом до лікування інтерфероном [16, 227, 237, 294, 295, 300].

Пряма цитопатична дія і слабка імуногенність призводять також до сповільненої інтенсивності Т-клітинних реакцій і до появи антитіл у пізні терміни і в значно нижчих титрах, а також без віруснейтралізуючих

властивостей [135, 148, 149, 174, 187, 190, 194, 203, 211, 222, 231, 236, 239, 240, 302]. Вказані властивості даного вірусу сприяють розвитку саме ХВГС. Навпаки, при одужанні реєструється сильна і стійка клітинна відповідь на різні антигенні детермінанти вірусу [315, 316, 330, 331, 351, 362, 381, 384].

Імунологічні розлади у хворих на ХВГС відбуваються за рахунок функціонального дисбалансу між клітинною та гуморальною ланками імунітету. Відомо, що клітинну відповідь активують Th1-лімфоцити, а гуморальну відповідь – Th2-лімфоцити. Процеси активації та диференціація Th-лімфоцитів відбуваються під впливом патогену. Згідно ряду теорій, дисбаланс у співвідношенні Th1 і Th2-лімфоцитів може бути основним фактором хронізації та прогресування HCV-інфекції [28, 38, 39, 41, 48, 83, 104, 110, 115, 122, 127, 131, 132, 226, 227, 228, 230]. Імунна відповідь залежить від активної участі Th1- та Th2-лімфоцитів, що різняться за типом цитокінів, які вони продукують.

Дослідження, присвячені цитокінам розпочалися в кінці 20-х-30-х рр. ХХ ст. та продовжуються на теперішній час. Цитокіни – це група регуляторних пептидів, які продукуються клітинами різних типів, вони є медіаторами міжклітинної взаємодії при імунній відповіді, гемопоезі та запаленні, забезпечують міжклітинну міграцію, позитивну або негативну імунорегуляцію [145, 158, 166, 169, 196, 214, 224, 229, 232, 238, 242, 243, 244, 261]. Цитокіни виділені в самостійну систему регуляції функцій організму, яка налічує близько 200 поліпептидних речовин з молекулярною масою 5-50 кДа. Вони регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії, визначають проліферацію та апоптоз клітин, забезпечують координацію дій імунної, ендокринної та нервової систем в нормальних та патологічних умовах, підтримують постійність внутрішнього середовища організму, регулюють обмін білків, ліпідів та вуглеводів. Цитокіни впливають на взаємодію клітин усередині печінки та зв'язок печінки з іншими органами як в фізіологічних умовах, так і при дії різних патогенних факторів, в тому числі вірусної інфекції [15, 29, 56, 58, 76, 77, 81, 96, 99, 103, 107, 112, 113, 117, 118, 120, 141, 142]. До цитокінів відносять інтерлейкіни,

колонієстимулюючі фактори, інтерферони (IFN), фактори некрозу пухлин (ФНП), трансформуючі фактори. Класифікація цитокінів за механізмом дії дозволяє їх розподілити на наступні групи. Прозапальні цитокіни, які стримують розвиток запального процесу: інтерлейкіни - IL-4, IL-10, TGF  $\alpha$ . Цитокіни, які регулюють клітинний та гуморальний імунітет, які володіють власними ефекторними функціями (протівірусними, цитотоксичними) [265, 267, 287, 292, 308, 321].

Значна активація цитокінової мережі з переважною гіперпродукцією прозапальних цитокінів, генерацією активних форм кисню та поступовим виснаженням антиоксидантного захисту (АОЗ) організму представляє собою один з важливих механізмів патогенезу ХВГС [245, 246, 247, 248].

Рядом авторів [247, 252, 255, 275, 341] доведено, що інтерферони, інтерлейкіни, фактори росту та інші цитокіни здійснюють важливу роль в регуляції апоптозу клітин імунної системи. Апоптоз є одним з етапів імунної відповіді, спрямованої на елімінацію інфікованих клітин. Розвиток апоптозу за активною участю Т-лімфоцитів реалізується за рахунок їх дії на Fas-рецептори. Відомо, що на НК-клітинах печінці експресовано багато Fas-ліганду. Апоптоз, який здійснюється Fas-системою, розглядається як один з провідних механізмів пошкодження гепатоцитів при вірусному гепатиті С.

Неспецифічна імунна відповідь є першою ланкою захисту організму від HCV-інфекції. Вона включає натуральні кілерні клітини, систему білків комплементу, цитокіни, що призводять до апоптозу клітини [341, 366].

Цитокіни і інтерферони регулюють клітинну проліферацію, пригнічують реплікацію вірусів і індукцію апоптозу клітин. З'єднання ІФН із специфічним рецептором призводить до індукції синтезу ферменту 2,5-олігоаденілатсинтетази, який активує розщеплення РНК HCV ендорібонуклеазою і протеїнкіназою, інгібує трансляцію вірусних білків. Ланцюг цих реакцій може призводити до клітинної проліферації, трансформації і апоптозу. Апоптоз є одним із етапів імунної відповіді, направленої на елімінацію інфікованих клітин [278, 286, 294, 314].

При реалізації імунної відповіді необхідною умовою є розпізнавання специфічних вірусних епітопів. Антитіла можуть володіти віруснейтралізуючою дією і пригнічувати процеси адгезії і пенетрації вірусу. HCV – інфекція викликає виражену імунну відповідь і корелює з наявністю в печінці Th-1 лімфоцитів, що продукують інтерлейкін-2 (ІЛ-2), ІФН-альфа та ІФН-гама [246, 252, 341]. Недостатньо ефективна відповідь Th-1 призводить до розвитку персистуючої HCV-інфекції з деструкцією клітин печінки [230,245].

HCV – інфекція гіперваріабельна та високо адаптована до реакції неспецифічної імунної відповіді, що викликає резистентність до противірусної терапії та пояснює високий відсоток хронізації і нездатності імунної відповіді досягти кліренсу HCV [244, 248, 275, 330, 331, 351, 362, 366]. Якщо кількість квазівидів HCV обмежена, захворювання закінчується елімінацією вірусу і повним одужанням [36, 179, 226, 238, 391, 395]. При великій різноманітності квазівидів формується хронічна інфекція [52, 64, 66, 100, 313, 341].

До теперішнього часу залишається нез'ясованим, чому в одних випадках розвиток мутацій вірусу відбувається дуже швидко і веде до розвитку хронічної інфекції, а в інших випадках – до елімінації вірусу. До кінця не відомо, як впливає рівень реплікативної активності вірусу, його генотип та кількість квазівидів на спонтанні мутації, а також не ефективність дії імунної системи хворого.

Відтепер зрозуміло, що HCV може інфікувати Т-лімфоцити, знижуючи поріг апоптозу, продукцію ядерного протеїну, зменшуючи їх активацію і цитотоксичні функції [140, 179, 250, 255, 275, 342]. Інфікування лімфоцитів HCV підвищує їх чутливість до апоптозу, впливаючи на їх активацію. При хронічній HCV-інфекції в периферичній крові визначаються цитотоксичні Т-лімфоцити, які швидко гинуть. Зниження цих функцій призводить до нездатності еліминувати інфіковані клітини HCV і нейтралізувати вірус [227, 294].

Неструктуровані вірусні білки HCV, взаємодіючи із імунокомпетентними клітинами, впливають на їх метаболізм [66, 95, 179, 250, 285]. Науковими

дослідженнями доведено, що протеїн Ns5a, отриманий від інтерфероностійкого ізоляту, пригнічує активовану для РНК протеїнкіназу. Цей механізм є основним в реалізації індукції резистентності HCV до інтерферон терапії [163, 164, 209, 215].

Сама по собі HCV-інфекція не призводить до формування захисного імунітету. Клінічні спостереження також свідчать, що у хворих (особливо при гемофілії) можливо множинне реінфікування HCV [72]. Пряма цитотоксична дія вірусу грає, мабуть, досить малу роль в патогенезі інфекції HCV. Це підтверджується тим, що у багатьох хворих з віремією виявляються дуже незначні гістологічні зміни печінки [161, 163]. Крім того, у хворих з імуносупресією рівень віремії не корелює з вираженістю пошкоджень гепатоцитів і рівнем трансаміназ [130].

Оскільки імунітет при гепатиті С можна охарактеризувати як напівоптимальний, це сприяє можливості реінфекції, як іншими так і тими самими генотипами. Останній факт дозволяє оцінити імунітет при HCV, як «ізолятспецифічний». Даний факт дає можливість пояснити притаманну ХВГС фазність перебігу інфекційного процесу в основі якої лежать зміни реплікативної активності HCV, що регулюється співвідношенням антигенних варіантів з різною швидкістю мутації.

Загальновідомо, що кількість РНК в сироватці крові відображає рівень реплікації вірусу в печінці, оскільки цей показник відображає вірусні частки, зібрані і активно експортовані з гепатоцитів [140, 151, 179, 250, 307, 309, 324, 328]. В той же час, при низьких титрах внутрішньопечінкової РНК може спостерігатися активний вірусний гепатит [52, 64, 66, 157]. Невідповідність між кількістю виявлених геномної і реплікативної форм РНК в печінці і рівнем віремії пояснюється елімінацією вірусу; вступом HCV в периферичну кров не лише з печінки, але і з інших органів і тканин; порушенням процесу вивільнення вірусу з клітин печінки під дією лікарських засобів.

В патогенезі ХВГС має значення розвиток оксидативного стресу, який пов'язан з дисбалансом між прооксидантними і антиоксидантними системами

організму [6, 18, 73, 116, 119, 124, 138, 180, 181, 182]. За даними низки досліджень, оксидативний стрес у хворих на ХВГС реалізується за декількома механізмами. Перший механізм – структурний білок С і протеїн NS5A викликають в інфікованих клітинах підвищення  $Ca^{2+}$  - залежної продукції активних форм кисню в мітохондріях і активних форм нітрогену [46, 63, 180, 185, 188, 189, 191]. Другий механізм – в клітинах, які мають реплікон HCV, визначається індукція білка NOX-4 (NADPH-оксидази 4, що утворює супероксид-аніон при перенесенні електрона з NADPH на кисень. Третій механізм активації оксидативного стресу HCV-інфекцією – розвиток стресу ендоплазматичного ретикулуму, а саме – білки вірусу продукуються на ендоплазматичному ретикулумі та сприяють індукції оксидоредуктази, що веде до синтезу активних форм кисню. Накопичення активних форм кисню в інфікованих вірусом гепатиту С клітинах викликає активацію фактора транскрипції STAT-3, фактора Nf-kB, експресію білка Cox-2. Доведено, що накопичення активних форм кисню призводить спочатку до деструкції печінкових клітин в результаті активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а в подальшому – до фіброзу печінкової тканини [18, 116, 180, 206, 216, 223, 260, 271].

Активність процесів ПОЛ в організмі є одним з факторів, що визначає тяжкість, особливості перебігу та наслідки вірусного гепатиту С [63,185,189,206,223,288]. Слід відмітити, що виразність процесів ПОЛ корелює з клінічним перебігом захворювання, активністю трансаміназ сироватки крові, ступенем гістологічної активності, феритином сироватки крові, кількістю заліза в тканині печінки. Так, вміст дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) у хворих на ХВГС збільшується в сироватці крові односпрямовано з підвищенням цих показників в біоптатах печінки. А компоненти системи антиоксидантного захисту (АОЗ) (активність СОД і каталази) в сироватці крові вірогідно знижуються, також односпрямовано з показниками в біоптатах печінки. За умов формування циротичних змін печінки визначається зменшення інтенсивності процесів ПОЛ. Таж сама



динаміка спостерігається при дослідженні продуктів ПОЛ в біоптатах печінки, так у хворих на хронічний гепатит відмічається висока активність процесів ПОЛ, при формуванні цирозу печінки – низька [138, 282, 288, 368].

Наявність дисбалансу в оксидантній та антиоксидантній системах сприяє подальшому прогресуванню захворювання, формуванню цирозу печінки та малігнізації [46, 63, 185, 188, 288].

Таким чином, у хворих на ХВГС розвиваються дисфункціональні розлади системи мононуклеарних фагоцитів, основними проявами яких є підвищення рівня прозапальних цитокинів, виснаження механізмів АОЗ сироватки крові, дисбаланс системи інтерферону та інші ознаки вторинної імунної недостатності.

**Хронічний вірусний гепатит С та неалкогольна жирова хвороба печінки.** Неалкогольна жирова хвороба печінки є основним коморбідним фактором розвитку патологічного процесу в печінці хворих, інфікованих вірусом гепатиту С. Наявність НАЖХП у хворих на ХВГС прискорює швидкість прогресування HCV – інфекції та знижує ефективність та переносимість ПВТ [70, 347]. За даними різноманітних досліджень, стеатоз печінки спостерігається майже у 50 % пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С. З одного боку, вірус гепатиту С може цитотоксичним шляхом привести до прямого пошкодження печінки, ініціювати розвиток жирової дистрофії печінки. З іншого боку, наявність у хворого таких факторів ризику, як цукровий діабет, ожиріння, ІР, дисбіоз кишечника сприяє самостійному та незалежному формуванню НАЖХП [299, 306]. Можливість розвитку стеатозу при хронічній HCV-інфекції суттєво вище, ніж при інших захворюваннях печінки і діагностується в 2 рази частіше, ніж при хронічній HBV-інфекції та аутоімунному гепатиті.

За сучасним визначенням НАЖХП це захворювання або спектр захворювань, що виникають в результаті надмірного накопичення жирів (переважно тригліцеридів в печінці), що визначається за результатами візуалізуючих досліджень або гістології, при відсутності вживання алкоголю в

токсичних дозах (30 г. в день для чоловіків і 20 г. в день для жінок), використання стеатогенних медикаментів або вроджених порушень [25, 26, 59, 173, 175, 186, 201, 208, 305, 310, 311, 312, 317].

Неалкогольна жирова хвороба печінки – найчастіша причина захворювань печінки у світі. Згідно із прогнозами експертів, у найближчі роки НАЖХП стане головною причиною трансплантації печінки в усьому світі [264, 320, 327]. Відсутність до останнього часу визнання НАЖХП, як окремої нозологічної одиниці, призвело до її гіподіагностики, але слід пам'ятати, що НАЖХП є невидимою загрозою життю, оскільки у середньому 1 % пацієнтів знає про своє захворювання. Це пов'язано з неспецифічністю проявів НАЖХП, високою частотою латентного перебігу, «непомітним» формуванням цирозу печінки [279, 353, 354, 355, 359, 370].

Поширеність НАЖХП в Західних країнах Європи становить 20 – 30 %. Співвідношення хворих чоловіків і жінок становить 1:3. У США очікують збільшення показників поширеності НАЖХП до 2030 року на 50 %. Прогресування цього захворювання протягом 15–20 років у неалкогольний стеатогепатит із переходом у цироз печінки визначається у 13–25 % хворих [21, 101, 296, 326, 332, 367].

До традиційних факторів ризику розвитку НАЖХП відносять вживання висококалорійної їжі, малорухливий спосіб життя, ожиріння з вісцеральним типом розподілу жиру, цукровий діабет 2 типу, атерогену дисліпідемію. Останнім часом визнають роль генетичної схильності, яка характеризується поліморфізмом генів, що кодують транспортний мікосомальний білок тригліцеридів, фосфатиділетанлаамфнтрансферазу, супероксиддисмутази-2, фактор некрозу пухлини- $\alpha$  [332]. Продемонстрована важлива роль поліморфного гену ADIPOR2 в регуляції вмісту жиру в печінці [338]. З'ясовано генетичну основу асоціації НАЖХП з IP та цукровий діабет 2 типу [2, 3, 19, 21, 22, 34].

Інсулінорезистентність може бути як причиною, так і наслідком НАЖХП. IP служить першопричиною розвитку НАЖХП саме за рахунок надходження в

печінку великої кількості вільних жирних кислот. У той же час, НАЖХП викликає та підсилює ІР за рахунок патології інсулінового рецептора [42, 373, 385, 393].

НАЖХП пов'язана з ІР, абдомінальним ожирінням, атерогенною дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, ендотеліальною дисфункцією, порушенням секреції адипокінів, тобто компонентами метаболічного синдрому (МС). Останніми роками пропонується внести НАЖХП до складу МС, а експертами Національного Інституту Здоров'я США НАЖХП вже визнана шостим критерієм МС. Роботами російських вчених [79, 137] підтверджено, що у хворих на МС та абдомінальне ожиріння НАЖХП реєструється у 100 % випадків, а НАСГ зустрічається у 37,5–41,7 % осіб, що дозволяє розглядати НАЖХП як обов'язковий компонент МС.

На сучасному етапі встановлена важлива роль адипоцитокінів: адипонектина та лептіна у розвитку стеатозу та фіброзу печінки. Відомо, що гіперлептінемія бере участь у акумуляції печінкою тригліцеридів на тлі ІР, що підвищує ступінь стеатозу в органі, а гіпоадипонектинемія сприяє до зниження утилізації вільних жирних кислот та порушення ліпідного обміну [2, 393].

Останні дослідження переконливо довели тісний зв'язок між клітинним метаболізмом ліпідів та інфекційним процесом: встановлена взаємодія між молекулярними особливостями реплікації HCV, клітинної біології ліпідів і ліпідного обміну в інфікованих пацієнтів [30, 43, 134, 137, 170, 184]. У літературі [225]. існують дані про те, що HCV викликає порушення метаболізму ліпідів за рахунок клітинного рецептора ліпопротеїду низької щільності (ЛПНЩ), який сприяє ендоцитозу HCV.

Внутрішньоклітинні частинки HCV мають помітно вищу щільність, ніж його позаклітинні елементи, що характерно для ЛПНЩ. Накопичення та «дозрівання» HCV, що відбувається в ендоплазматичній мережі клітини та її відсіках, стимулює паралельно утворення ліпопротеїдів дуже низької щільності. Дезорганізація ліпідного спектра з'являється вже через 1–5 років після інфікування HCV і в подальшому призводить до розвитку хронічного

стеатогепатиту і цирозу печінки [134, 170, 225]. Літературні дані [251, 253] свідчать про те, що ліпідний профіль інфікованих пацієнтів вказує на різні клінічні наслідки HCV-інфекції, зокрема, прогресування хронічних дифузних захворювань печінки. Відомо, що процеси пероксидації ліпідів є одними з важливих в механізмах пошкодження гепатоцитів та розвитку фіброзу [248]. Наукові публікації щодо особливостей порушень ліпідного спектра крові при ХВГС досьгодні є суперечливими. Вважається, що показники ліпопротеїдів змінюються пропорційно ступеню активності запалення у печінці, а кожен генотип HCV супроводжується власним характером порушень ліпідного обміну в період загострення [225]. Так чи інакше, ліпідні компоненти є чутливими індикаторами патологічного процесу та яскравим проявом зниження функціональної здатності печінки при захворюваннях гепатобіліарної системи. У літературі є поодинокі публікації, які присвячені корекції ліпідного обміну у хворих на ХВГС.

НАЖХП є частою ознакою хронічної HCV-інфекції і потенційним чинником прогресування фіброзних змін у печінці. Клінічні та експериментальні дані [248, 251, 254, 257] дають змогу розглядати два шляхи формування стеатозу при гепатиті С: вірусний та метаболічний. Доведено, що вірусні білки втручаються в метаболізм ліпідів у гепатоцитах, з іншого боку, виявлено високу частоту ІР при гепатиті С, яка своєю чергою може бути як причиною, так і наслідком стеатозу (СП) та фіброзу печінки [20, 57, 78, 274, 277, 280, 296, 299].

У окремих хворих на ХВГС спостерігається «неповний» МС (з наявністю тільки ІР та порушень вуглеводного обміну), який деякі автори називають HCV-асоційований дисметаболічний синдром [280, 299].

Визначення механізмів і наслідків формування стеатозу печінки (СП) при хронічній HCV-інфекції значною мірою сприяло б оптимізації тактики лікування ХВГС.

Результати досліджень [299] підтверджують той факт, що патофізіологія СП різна при 1 і 3 генотипах вірусу. Так, у пацієнтів з 3 генотипом СП виявляли

практично у 3/4 хворих, він не був пов'язаний з індексом маси тіла та ІР, але корелював з вірусним навантаженням. Можливою причиною високої частоти формування СП при 3 генотипі є більш висока гетерогенність квазівидів HCV порівняно з іншими генотипами. СП при 1 генотипі HCV реєстрували майже у половини хворих, значною мірою це залежало від таких показників метаболізму, як індекс маси тіла, глікемія, інсулінемія та індексу інсулінорезистентності (НОМА ІР). Механізми формування ІР і СП при хронічному гепатиті С складні та очевидно, формують «патологічне коло». З одного боку, нагромадження жирних кислот у печінці призводить до порушення регуляції транспорту глюкози через втручання в каскад субстрату інсулінового рецептора-1, а з іншого – інсулін контролює регуляцію генів, залучених у метаболізм ліпідів, зокрема через білок SREBP-1C – ключовий регулятор синтезу жирних кислот у печінці [372].

Важливим механізмом реалізації патогенної дії вірусу є оксидативний стрес. Зокрема, серцевинний білок спричинює ураження мітохондрій і оксидативний стрес, що веде до запалення і формування СП. Ці дані [368]. свідчать, що вміст 4-гідроксинонєналю, МДА, білкових карбонільних груп у сироватці крові у хворих на хронічний гепатит С був значно вищим, ніж у здорових, особливо при 3 генотипі вірусу. І якщо при 3 генотипі вміст маркерних молекул оксидативного стресу був однаково високим незалежно від СП, то при 1 генотипі чітко простежувалася залежність між інтенсивністю оксидативного стресу і стеатогенезом.

Стеатоз виявився важливим чинником прогресування фіброзу печінки незалежно від генотипу вірусу. Мало того, з посиленням фіброзу поглиблювались явища ІР та оксидативного стресу. Доведено, що високі рівні інсуліну та глюкози посилюють фіброгенез через стимуляцію чинника росту сполучної тканини, фіброгенного медіатора зірчастих клітин [274, 277, 296]. З іншого боку, метаболіти оксидативних реакцій є важливими медіаторами фіброгенезу [248].

Механізми, за допомогою яких HCV індукує СП, залишаються багато в чому неясними. Вивчається здатність вірусу порушувати секрецію ліпопротеїнів; встановлено, зокрема, зменшення сироваткової концентрації аполіпопротеїна В [2, 17, 47, 30, 134, 199].

G. Perlemuter і співавт. [363] встановили, що експресія HCV core- протеїну пригнічує активність мікосомального білка, що бере участь в секретії тригліцеридів. Цікаво, що останній феномен продемонстрований для HCV з генотипом 1 b, який, здавалося б, менш асоційований зі стеатозом, ніж 3-й генотип.

У роботах Н.М. Patton [374] встановлено, що ступінь СП корелювала з виразністю фіброзу у хворих, інфікованих HCV генотипом 1, тоді як J. Westin [394] відзначає асоціацію стеатозу і фіброзу при інфікуванні HCV з генотипом 3. В останньому з приведених досліджень, показано зв'язок фіброзу печінки з виразністю IP та віком пацієнта.

З огляду на взаємозв'язок стеатозу і прогресування фібротичних змін печінки J. Westin і співавт. [394] обґрунтовують необхідність ранньої терапії HCV-інфекції з генотипом 3 при наявності коморбідної НАЖХП. Навпаки, у пацієнтів з іншими генотипами HCV (переважно 1), значних змін у позитивній динаміці проявів стеатозу на тлі противірусного лікування не спостерігається.

Механізм розвитку резистентності до інтерферонотерапії пов'язують зі здатністю HCV стимулювати супресори цитокинового сигналу (SOCS), які беруть участь в блокаді інсулінового і інтерферонового сигналів [375].

Незалежними факторами ризику розвитку СП у хворих на ХВГС є надлишкова маса тіла (індекс маси тіла – в межах 25–29 кг/м<sup>2</sup>) та ожиріння (індекс маси тіла – більш 29 кг/м<sup>2</sup>). Так, було продемонстровано, що ожиріння грає важливу роль в розвитку СП у хворих на ХВГС, особливо з 1 генотипом. Наявність абдомінального ожиріння у хворих на ХВГС є провідним фактором ризику розвитку IP та НАЖХП. У осіб з наявністю абдомінального ожиріння, СП реєструється більш ніж в 50 % випадків у порівнянні з 43 % хворих з периферичним ожирінням [30, 184, 257, 277, 280].

Стеатогенний ефект 1 та 2 генотипів HCV реалізується при наявності надлишкової маси тіла чи ожирінні, цукрового діабету 2 типу, гіперліпідемії, IP. Предикторами формування стеатозу у хворих з 3 генотипом вірусу є вісцеральне ожиріння та рівень вірусного навантаження [299].

Взаємодія між ХВГС та НАЖХП має важливе значення задля проведення ПВТ, прогнозування швидкості прогресування фібротичних змін та оцінці ризику формування гепатоцелюлярної карциноми [374].

Останніми двома десятиріччями спостерігається значне збільшення наукового інтересу щодо питань мікробної екології людини. Про значну важливість цієї проблеми свідчить те, що дослідження мікрофлори кишечника людини та її впливу на життєві процеси в організмі були визнані одним з десяти найголовніших досягнень науки за 2012 рік. Останніми роками доведено, що більшість соматичних та інфекційних хвороб людини супроводжуються патологічними змінами складу та функцій нормальної мікрофлори [35, 62, 146, 153, 284]. Порушення у мікробіоті сприяють розвитку ожиріння, жирової дистрофії печінки, гіперхолестеринемії, розладам травної системи, запальним захворюванням кишечника та іншим гострим та хронічним патологічним процесам. Також мікробіота залучена до розвитку IP, що є фундаментальним патогенетичним порушенням при метаболічному синдромі, за рахунок впливу на енергетичний баланс та метаболізм глюкози [290].

Кишкова мікрофлора і печінка – основні системи, при взаємодії яких здійснюються процеси детоксикації організму. Мікробіота в складі біоплівки першою вступає в контакт з усіма речовинами, які надходять в організм з їжею, водою, повітрям атмосфери. Вона трансформує хімічні речовини на нетоксичні кінцеві продукти або в проміжні сполуки, які легко руйнуються в печінці і видаляються з організму. Порушення взаємодії печінки і кишечника призводить до взаємних функціональних та структурних змін в них самих і в організмі в цілому. Внаслідок цього гепатоентеральну регуляцію різних органічних і неорганічних сполук можна без перебільшення зарахувати до кардинальних гомеостатичних механізмів. Знижена детоксикаційна функція мікрофлори при

дисбіозі кишечника збільшує навантаження на ферментативні системи печінки, що сприяє виникненню в ній метаболічних і структурних змін [144, 290].

У формуванні стеатозу і стеатогепатиту виділяють екзогенні фактори ризику – надмірне надходження в гепатоцит з кишечника продуктів гідролізу ліпідів (жирних кислот), глюкози, фруктози, галактози, алкоголю, і ендогенні – підвищення концентрації і порушення окислення жирних кислот в гепатоциті, що утворюються при ліполізі периферичного жиру, який посилюється при дефіциті або зниженні тканинної чутливості до інсуліну, накопичення в гепатоцитах тригліцеридів, відносний або абсолютний дефіцит апопротеїнів В, С1–С3, Е. Трансформація стеатозу в стеатогепатит обумовлена: підвищенням продукції ФНП- $\alpha$  жировою тканиною, збільшенням концентрації вільних жирних кислот, які мають прямий ушкоджуючий ефект на мембрани гепатоцитів і активують цитохром Р450–2Е1 з підвищенням ПОЛ, накопиченням реактивних форм кисню (оксидативний стрес) і утворенням надмірної кількості високотоксичних ксенобіотиків. Суттєве значення в трансформації стеатозу в стеатогепатит має наявність надлишкового бактеріального росту в кишечнику. Максимальний рівень зростання бактерій відзначається при неалкогольному стеатогепатиті з наявністю цирозу печінки.

Взаємодія між кишковою мікрофлорою і організмом «господаря» обумовлюється різними метаболітами, деякі з них пов'язані з ожирінням та з НАЖХП. Ендотоксин і оксид азоту відіграють ключову роль в прогресуванні НАСГ. Оксид азоту відноситься до факторів антимікробного захисту організму. Він знищує безліч типів патогенних мікроорганізмів (віруси, бактерії, гриби, найпростіші) або зупиняє їх зростання. У хворих НАЖХП в стадії стеатогепатиту відзначається збільшення вмісту метаболітів оксиду азоту, обумовлене підвищенням рівня ЛПНЦ, які стимулюють активність індукцибельної синтази оксиду азоту. Як надлишок, так і дефіцит оксиду азоту несприятливий для організму. Високі концентрації токсичні для клітин, ферментів, викликають модифікацію білків, пошкоджують нуклеїнові кислоти. Оксид азоту і супероксидні радикали регулюють окислення ЛПНЦ і



призводять до їх модифікації. За даними літератури, надлишок оксиду азоту пригнічує білки-ферменти дихального ланцюга мітохондрій і циклу Кребса, знижує синтез АТФ, що веде до некрозу або апоптозу печінкових клітин. Ендотоксин–бактеріальний ліпополісахарид, що входить до складу зовнішньої мембрани клітинної стінки грамнегативних бактерій, є стимулятором продукції макрофагами оксиду азоту. Ендотоксин взаємодіє з різними клітинами крові і тканин – це ендотеліальні клітини, тромбоцити, макрофаги, нейтрофіли, базофіли, гепатоцити. Ендотоксини і цитокіни індукують запальну реакцію організму, що призводить до пошкодження гепатоцитів. Ендотоксини, що поступають в системний і портальний кровоток, володіють токсичною дією на ендотелій судин і синусоїди печінки. Єдиним джерелом надходження ендотоксину в системний кровоток є кишечник, проникність бар'єрів якого залежить від безлічі факторів [102, 155, 198].

Ще одним важливим метаболітом, який бере участь в патогенезі НАЖХП і НАСГ, є холін. Холін є есенціальною поживною речовиною, що впливає на метаболізм ліпідів і біосинтез молекул, для яких необхідний S-аденозилметионин, активацію ядерних рецепторів, ентерогепатичну циркуляцію жовчних солей і холестеролу, функцію мітохондрій, плинність плазматичних мембран. В печінці холін надзвичайно важливий для формування фосфатидилхолина, який секретується в складі ліпопротеїнів дуже низької щільності. Дефіцит холіну спостерігається у осіб з фосфаділетаноламін-N-метілтрансферазним поліморфізмом і пов'язаний з НАЖХП і пошкодженням печінки. Холін також впливає на системні метаболічні аспекти НАЖХП. Кишкова мікрофлора впливає на ентерогепатичну циркуляцію печінки, холестеролу і фосфоліпідів, яка знаходиться під впливом холіну. Склад кишкової мікрофлори залежить від дієт, тому в разі недостатнього надходження холіну мікробіота може грати ключову роль в розвитку НАЖХП [200, 202, 204, 266, 270, 272, 273, 284].

Російськими вченими В. С. Сукачевим та М. В. Куртуковим вивчалися особливості перебігу ХВГС у осіб молодого віку, було встановлено, що в

середньому у 40–60 % хворих визначаються дисбіотичні порушення в тонкій та товстій кишках [266]. Дослідження, що були проведені визначили, що синдром надмірного бактеріального росту значно частіше (49,2 %) реєструється у хворих на ХВГС, ніж у хворих на хронічний гепатит В. Цікавим є той факт, що на термінальних стадіях захворювання частота встановлення синдрому надмірного бактеріального росту тонкої кишки вірогідно знижувалась незалежно від етіології вірусного гепатиту. Патогенетична терапія, яка була представлена лінексом та ріфаксіміном, продемонструвала високу терапевтичну ефективність відносно синдрому надмірного бактеріального росту у хворих на предциротичних стадіях.

Тобто ми бачимо, що порушення якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника, характер взаємозв'язку цих порушень з перебігом ХВГС та коморбідної НАЖХП потребують пильного та всебічного аналізу.

У зв'язку з вищенаведеним формування і прогресування ХВГС із коморбідною НАЖХП необхідно розглядати в тісному взаємозв'язку з мікробіотою травного тракту та комплексне лікування вищезазначених нозологічних одиниць повинно включати препарати для корекції дисбіотичних порушень.

Таким чином, епідемічна ситуація по HCV-інфекції має стійку тенденцію до погіршення. Загальна кількість хворих на ХВГС та HCV-індукований цироз печінки з кожним роком зростає. Актуальність проблеми вірусного гепатита С також обумовлена її широкою розповсюдженістю, різноманітним клінічним проявом, наявністю коморбідної патології печінки, значними економічними затратами.

За представленими даними, ми бачимо, що є достатньо даних щодо етіології, патогенезу, перебігу ХВГС. Між тим в літературі зустрічається мало даних щодо особливостей клінічного перебігу ХВГС із супутньою НАЖХП, стану системи ПОЛ та АОЗ, майже не висвітлені дані щодо якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника у цих хворих, але вважаємо, що це є перспективним напрямком наукового дослідження.

Мета противірусної терапії – ерадикація HCV, запобігання прогресуванню захворювання (стабілізація або поліпшення гістологічної картини печінки, нормалізація основних показників функціонального стану печінки) і розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми печінки.

Основні історичні події в розробці принципів антивірусної терапії гепатиту С пов'язані з можливістю промислового виробництва натурального інтерферону в культурі клітин (Е.С. Borden в 1981 р). У 1986 р. Н. Hoofnagle вперше продемонструвала ефективність інтерферонотерапії в групі пацієнтів з хронічним перебігом гепатиту ні А ні В.

Препарати ІФН були рекомендовані FDA в 1991 р. для лікування хронічної HCV-інфекції в дозах 3 млн. ОД протягом 6 міс. Пізніше, в 1997 р., FDA продовжила лікування до 12–24 міс. Проведені до 2000 р. дослідження [9, 31, 37, 45] по ефективності монотерапії ІФН продемонстрували індукцію біохімічної відповіді в 40–50 % і стійкої відповіді в 15–20 % хворих на ХВГС. Вірусологічна відповідь задокументована в 30–40 % в процесі терапії із зниженням до 10–20 % після відміни лікування. Біохімічна і вірусологічна відповіді супроводжувалися поліпшенням гістологічної картини печінки.

ІФН відносяться до цитокінів і представлені родиною білків, що володіють антивірусною, імуномодулюючою і протипухлинною активністю, що дозволяє віднести їх до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії [9]. Природними інтерферогенами є віруси, компоненти і продукти бактерій, полінуклеотиди, пухлинні клітини та ін. Встановлена слабка роль вірусів як індукторів інтерферогенезу [7, 10, 13, 139, 45].

Рецептори для ІФН альфа експресовані на переважній більшості клітин організму, а також із імунокомпетентними клітинами [31]. Стимульовані ІФН альфа білки можуть опосередкувати різні ефекти: інгібування реплікації вірусів, супресію клітинної проліферації і експресію онкогенів, порушення клітинного диференціювання або імуnoreгуляцію.

Блокування інтерферонами стадії ініціації трансляції і руйнування і-РНК вірусу обумовлюють його універсальний механізм дії при інфекціях,

викликаних вірусами з різним генетичним матеріалом. Синтез ІФН в клітині супроводжується розвитком в ній антивірусного стану, що виявляється в активації ферментних систем, з яких найповніше вивчені ферменти: 2-5-олігоаденілатсинтетаза, eif-протеїнкіназа, Мх-білки [281]. Індуковані ІФН альфа білки надають вираженої імуномодулюючої дії на макрофаги, Nk-клітини, Т- і В-лімфоцити, ствові клітини кісткового мозку [9, 281].

Основна мета використання ІФН як лікарських препаратів – заповнення недоліку природних медіаторів і відтворення їх біологічних функцій, зокрема противірусної активності.

Універсальність ІФН, що робить їх найважливішими чинниками неспецифічної резистентності організму, стала підставою задля пропозиції інтегрального поняття інтерференового статусу, як методу оцінки імунореактивності при різних формах патології (Солов'єв В. Д., Бектеміров Т. А.). Інтерференовий статус в нормі характеризується низькими концентраціями ІФН в сироватці крові і вираженою здатністю лейкоцитів до продукції ІФН у відповідь на індукцію [289].

У випадках хронічної інфекції різної природи характерний розвиток інтерферено- і імунодефіцитів, при цьому значне пригнічення показників інтерференового статусу є несприятливим прогнозом [281].

Порівняльний аналіз застосування різних схем ПВТ показав, що з зростанням рівня пригнічення параметрів інтерференового статусу погіршується відповідь на інтерферотерапію [13, 139, 297, 352, 380]. При ХВГС спостерігається прогресивне виснаження функціональної активності клітин-продуцентів інтерферонів, як наслідок персистуючої віремії, що слід враховувати при виборі адекватних схем комбінованої ПВТ з використанням препаратів рекомбінантних інтерферонів, індукторів інтерферогенезу.

Однак, лікування пацієнтів тільки альфа-інтерфероном дає позитивні результати у вигляді стійкої вірусологічної відповіді лише в 10–15 % випадків [7, 10, 45, 139, 336, 352, 380].

У 1990 р. J. I. Patterson в дослідях *in vitro* продемонстрував активність рибавіріну (РБ) (синтетичний гуанозіновий аналог) відносно широкого спектру РНК і ДНК-вірусів. Монотерапія рибаверином хоча і знижувала активність АлАТ (аналінамінотрансферази), істотно не мала супресорної дії на реплікацію HCV [10,13,139]. Комбінована терапія ІФН і рибавірином в багатоцентрових дослідженнях продемонструвала вищу ефективність у раніше непролікованих хворих ХВГС в порівнянні з пацієнтами з рецидивом після невдалої антивірусної терапії [325].

Встановлено, що комбінація інтерферону і рибавіріну призводить до елімінації вірусу лише в 40–45 % випадків [293].

Результати лікування гепатиту С від часу відкриття вірусу гепатиту С швидко покращувалися: проведення з 1998 р. комбінованої терапії препаратами рекомбінантного ІФН альфа і рибавірином збільшило частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) з 12 до 44 % [31,37]; створення пегильованих форм ІФН альфа і їх використання з 2001 р. дозволило стабільно підвищити цей показник [31]. У решти хворих СВВ не спостерігалась. При цьому питома вага таких «нон-респондентів» постійно зростала, що імовірно було пов'язано із збільшенням кількості резистентних штамів HCV.

Також, ці методи лікування були пов'язані з розвитком побічних ефектів, серед яких найчастішими були: грипоподібний синдром, гастроінтестинальні і психіатричні симптоми (депресія), мієлосупресія (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), порушення функції щитоподібної і паращитоподібної залоз, аутоімунні реакції, алопеція та інш.

Варто пам'ятати про загальні протипоказання до такої ПВТ, її високу вартість та тривалість, що знижувала прихильність пацієнтів до такого лікування.

У зв'язку з вищевикладеним стає зрозумілим пошук вченими та клініцистами нових, ефективних і безпечних методів лікування.

Щороку у світі видаються нові практичні та клінічні рекомендації авторитетних міжнародних організацій з досліджень захворювань печінки –

EASL (European Association for the Study of the Liver), APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) і AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) та ВООЗ.

У 2014 році відбулись революційні зміни в гепатології – FDA були схвалені ПППД для лікування ХВГС, які поступово стали застосовуватись у світі, у тому числі в Україні [69, 111, 128]. Результати першого досвіду в оглядах цих досліджень американських вчених досить оптимістичні, з ефективністю терапії 95–98 % [217, 233, 298, 357, 358, 360]. Виявлено, що СВВ > 95 % спостерігається при найбільш поширеному 1 генотипі при застосуванні більшості комбінацій препаратів ПППД. Проте, при другому за поширеністю генотипі 3, ефективні далеко не всі схеми лікування та від 1 до 15 % пацієнтів зазнають невдачі. На сьогодні невідповідачі на противірусну терапію – це гетерогенна група пацієнтів з різними попередніми схемами лікування, деякі з них мали досвід лікування декілька разів: IFN, PEG-IFN  $\alpha$ -2a+RBV та PEG-IFN  $\alpha$ -2b+RBV.

Прийняття рішення про повторне лікування пацієнтів потребує ретельного вивчення історії попереднього лікування та характеристики пацієнтів, оскільки дизайн і схеми досліджень можуть суттєво різнитись. На підставі існуючих даних, вже в 2017 році лікарські засоби в наступних класах противірусних препаратів прямої дії зареєстровані в Україні та більша частка з них додана в Національний перелік основних лікарських засобів в Україні, який базується на виданні Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованих ВООЗ. У рекомендаціях 2017 року ВООЗ рекомендувала питому комбіновану терапію із застосуванням медикаментозних засобів з різних класів – Софосбувір (Sofosbuvir) (SOF) 400 мг, Симепревір (Simeprevir) 150 мг, Даклатасвір (Daclatasvir) – 30 мг (як гідрохлорид), Дасабувір (Dasabuvir) 250 мг. З класу інших противірусних засобів – рибавірин (Ribavirin) (RBV) 200 мг; 400 мг; 600 мг і як додатковий перелік – PEG-IFN+RBV у країнах з обмеженим доступом до терапії та в якості фіксованих чи альтернативних комбінацій препаратів прямої противірусної дії серед лікарських засобів з різних фармакологічних груп –

Ледіпасвір + Софосбувір (Ledipasvir + Sofosbuvir – SOF+LDV) 90 мг + 400 мг [128, 197, 256, 376, 377, 386, 387, 388, 389, 392].

Сучасним можливостям вже з 2015 року у світі відповідає 3D терапія (Direct-acting antiviral=DAA) – це потрібний противірусний режим терапії препаратами прямої дії в пацієнтів з HCV. Це комбінація лікарських засобів Вільвіо (Омбітасвір 12,5 мг / Паритапревір 75 мг, посилена Рітонавіром 50 мг) з Вірелакіром (Дасабувір 250 мг) – (Ombitasvir /Paritaprevir /Ritonavir + Dasabuvir = OBV/PTV/r + DSV = 3D) з фіксованою дозою дає високий рівень ефективності після 12 тижнів лікування в пацієнтів з 1 та 4 генотипом незалежно від наявності або відсутності компенсованого цирозу. Терапія не потребує призначення рибавіріну для наївних пацієнтів (без досвіду попередньої терапії), включаючи пацієнтів з цирозом, та в схему додають рибавірін у хворих з попереднім досвідом ПБТ. Можливо застосування 3D у пацієнтів з ураженням нирок: не потребує корегування дози у хворих з нирковою недостатністю, включаючи пацієнтів на гемодіалізі [303, 329, 358].

Станом на травень 2018 року FDA та EMA (European Medicines Agency) схвалили 13 ПППД чотирьох класів та кілька комбінацій фіксованих доз (FDC) для лікування пацієнтів з HCV-інфекцією. Починаючи з травня 2018 року, ВООЗ рекомендує застосовувати нові пангенотипічні схеми з ПППД, у дорослих віком 18 років або старше [358].

Рекомендовані комбінації Софосбувір / Вілпатасвір (SOF / VEL), Софосбувір / Вілпатасвір / Воксілапревір (SOF / VEL / VOX), Глекапревір / Пібрентасвір (GLE / PIB), Софосбувір / Даклатасвір (SOF / DCV) та інші.

Для лікування хворих вже буде непотрібне визначення генотипу вірусу перед початком лікування. Але ефективність схем терапії залежить від стадії фіброзу печінки, попереднього досвіду ПБТ. Також схеми і строки терапії відрізняються за наявності або відсутності цирозу печінки. Незважаючи на стрімкі темпи розвитку гепатології, більшість з цих ПППД та жодна пангенотипічна схема ще не зареєстрована в Україні. Поки що в Україні застосовують схеми, які включають зареєстровані лікарські засоби

[69,111,233,298]. У найновіших рекомендаціях BOOЗ та EASL (2018 року) з появою нових схем ще залишились схеми, при яких необхідно визначати генотип HCV – SOF / LDV – для 1, 4, 5, 6 генотипів та SOF / RBV – для 2 і 3 генотипів. Ці схеми доступні в Україні.

Іншою проблемою при лікуванні хворих на ХВГС є резистентність (RAVs). Амінокислотний поліморфізм вірусних білків NS3, NS5A і NS5B у різних генотипів і підтипів HCV, і навіть одних і тих же штамів генотипів та підтипів, які зменшують ефективність ПППД, називають варіантами, пов'язаними з резистентністю. Однак ПВТ зазнає невдачі, лише якщо варіанти, пов'язані з резистентністю поєднуються з іншими факторами й особливостями організму хворого, зниженням чутливості до противірусної терапії або недостатньою тривалістю терапії [329, 358].

Також є проблеми лікування хворих з HBV/HCV ко-інфекцією. Рядом авторів зареєстровано не менше 20 випадків реактивації вірусу гепатиту В, тому всі хворі, які отримують ПВТ, повинні бути обстежені на гепатит В. Можливий розвиток декомпенсованого порушення функції печінки під час або після успішної терапії хронічного вірусного гепатиту С [111].

У 40 % пацієнтів з ХВГС реєструється СП, індукований безпосередньо реплікацією HCV в гепатоцитах [30,134]. Ймовірність розвитку стеатозу при хронічній HCV-інфекції суттєво вище, ніж при інших захворюваннях печінки і діагностується в 2 рази частіше, ніж при хронічній HBV-інфекції.

Таким чином, необхідно ретельно спостерігати за функцією печінки та припинити терапію при виникненні жовтяниці, асцити або печінкової енцефалопатії.

Відомо, що у хворих на ХВГС, частіше, ніж у популяції зустрічаються цукровий діабет 2 типу та ІР, які є одними із предикторів невдач при проведенні ПВТ [134,137]. В роботі [30, 184] продемонстровано, що зменшення ІР, відповідно до індексу НОМА2-ІР, пропорційно ступеню пригнічення HCV. Проведенні дослідження свідчать про високу кількість невдач – в 3,8 разу вище



– при проведенні ПВТ і наявності метаболічного синдрому, ніж без нього у хворих на ХВГС [137, 273].

Звертаючись до проблеми коморбідності, як потенційного фактору ризику подальшого прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після досягнення СВВ, не можна не відзначити обмеженість терапії цих станів.

Так, наприклад клінічні рекомендації Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки вказують на необхідність призначення медикаментозної терапії НАЖХП пацієнтам, які мають або ознаки НАСГ при наявності фіброзу F2 і вище, або ризик прогресування захворювання.

На даний час, пошуки шляхів вирішення цієї проблеми стають все активнішими.

Згідно з провідними уніфікованими міжнародними протоколами лікування НАЖХП, головна тактика терапії передбачає модифікацію способу життя та медикаментозне лікування.

**Модифікація способу життя** спрямована на корекцію надмірної ваги тіла з використанням здорового, збалансованого харчування та оптимального режиму фізичного навантаження. Ефективне зниження ваги призводить до поліпшення клітинної чутливості до інсуліну, збільшення утилізації глюкози клітинами, пригнічення процесів ПОЛ [156].

На сьогоднішній день у світі існує положення про те, що тільки середземноморська дієта, на системному рівні, благотворно впливає на здоров'я людини [92, 152, 156]. Молекулярні механізми сприятливого впливу цієї дієти доведені для таких компонентів як: поліфеноли, каротиноїди, олеїнова кислота, поліненасичені жирні кислоти і харчові волокна.

Доведено, що, у пацієнтів з НАЖХП, ці компоненти мають протизапальну і антифібротичну дію [92]. Їжа, приготована з цільних зерен, має менший енергетичний потенціал в порівнянні з продуктами з очищеного зерна.

Збагачення середземноморської дієти нерафінованою оливковою олією знижує ризик розвитку цукрового діабету на 40 % [156], додавання в їжу омега-3 жирних кислот призводить до зменшення ризику розвитку

гепатоцелюлярного раку [156]. Збалансоване співвідношення омега-3 / омега-6 в дієті важливіше, ніж абсолютна кількість окремих жирних кислот.

Таким чином, середземноморська дієта активно обговорюється в даний час, як в аспекті профілактики, так і лікування захворювань печінки, зокрема, має велике значення для «хорошого» життєвого прогнозу пацієнтів з НАЖХП.

Також, позитивний ефект щодо зниження маси тіла і клітинної чутливості до інсуліну має і фізичне навантаження. При цьому збільшується надходження вільних жирних кислот в м'язову тканину, де відбувається їх окислення, що і забезпечує зменшення ІР. Ступінь зменшення ІР, як правило, корелює з інтенсивністю фізичних вправ, які рекомендується проводити не менш 4–6 разів на тиждень, тривалістю від 20 до 60 хв.

За механізмом дії препарати для лікування хронічних дифузних захворювань печінки умовно поділяють на три основні групи: метаболічні, протизапальні та антифібротичні.

Згідно з Американськими та Європейськими рекомендаціями основними препаратами для лікування НАЖХП залишаються вітамін Е і піоглітазон [23, 92].

Призначення високих доз вітаміну Е ( $\alpha$ -токоферол) для хворих НАЖХП без цирозу та діабету засновано на його здатності гальмувати процеси ПОЛ [23] та поліпшувати гістологічну структуру печінки. Проте високі дози ( $\geq 800$  МО/день) препарату асоціюються з підвищенням летальності від геморагічного інсульту, раку передміхурової залози [93]. Тому необхідно подальше вивчення безпеки цього препарату.

Тіазолідиндіони (піоглітазон) – позитивно впливає на метаболізм ліпідів, вуглеводів та ІР, поліпшує гістологічну картину НАСГ. Його рекомендують для монотерапії або у комплексі з вітаміном Е. Між тим, не визначено оптимальну тривалість терапії, не доведено його безпечність та ефективність в довгостроковій перспективі [152]. Також, при його використанні спостерігається затримка рідини в організмі, розвиток помірної анемії, збільшення ваги, посилення остеопорозу у жінок в менопаузі та інш.

Також одним з препаратів, що широко використовують у хворих на НАЖХП задля підвищення чутливості тканинних рецепторів до інсуліну є метформін. Препарат метформін, який відноситься до класу бігуанідів, який суттєво знижує параметри абдомінального ожиріння та ІР, поліпшує ліпідний спектр крові, пригнічує оксидативний стрес, поліпшує релаксацію судин, що обґрунтовує його використання при НАЖХП в рамках МС [156,177]. Але, згідно дослідження, проведеного G. Vernon та співавт. [314], та подальших рекомендацій AASLD та EASL–EASD–EASO, метформін не здійснює суттєвого позитивного впливу на гістологічну картину у печінці та не рекомендується у якості специфічної гепатотропної терапії у дорослих пацієнтів із НАСГ.

Європейські рекомендації також підтверджують можливість використання статинів для корекції атерогенної дисліпідемії і запобіганню серцево-судинного ризику у хворих на НАЖХП. Але, у літературі досить часто зустрічаються свідчення про те, що статини в 2–4 % випадків спроможні викликати медикаментозне ураження печінки. Тому, згідно з даними Доповіді Комітету з безпечності лікування статинами національної асоціації ліпідологів США (2006) терапія статинами може бути рекомендована пацієнтам з хронічними хворобами печінки, в тому числі з НАСГ тільки під ретельним контролем рівня активності печінкових трансаміназ.

Застосування так званих «гепатопротекторів» при хронічних захворюваннях печінки традиційно використовується в клінічній практиці [193, 234, 241, 249, 335].

Деякими вченими при вираженій дисліпідемії та/або прогресуванні НАСГ рекомендовано застосовувати препарати урсодезоксіхолієвої кислоти не тільки як гепатопротектори, але і як альтернативної гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із супутньою НАЖХП на стадії стеатогепатиту [177, 219]. Слід вказати, що використання урсодезоксіхолієвої кислоти при НАЖХП та НАСГ не рекомендоване згідно американським та європейським гайдлайнам.

Одним з препаратів, який підлягає вивченню при НАЖХП на різних стадія захворювання є адеметіонін, який аналогічний внутрішньоклітинному адеметіоніну, що входить до складу всіх тканин і рідких середовищ організму.

Результати численних експериментальних і клінічних досліджень показали, що адеметіонін покращує клінічні та біохімічні показники функції печінки у хворих на НАЖХП, а також проявляє анальгетичний, антидепресивний і антиоксидантний ефекти [92, 93, 152].

Відновлення мікробіоценозу кишечника, насамперед, для профілактики розвитку та прогресування дисліпідемії проводиться із використанням про – та пребіотиків. За умов необхідності санації патогенної та умовно-патогенної мікрофлори кишечника, проводиться лікування кишечними антисептиками [93,177].

Експериментальні данні підтверджують вагому роль кишкової мікрофлори у регуляції метаболізму при застосуванні пробіотиків *Lactobacillus acidophilus* [156]. Деякі з них у своєму складі містять мікроорганізми, які беруть участь в синтезі коротколанцюгових жирних кислот.

Дослідження за участю осіб з метаболічним синдромом виявило позитивний вплив при трансплантації кишкової мікробіоти від здорових худих донорів, які через 6 міс. після пересадки флори вірогідно збільшили чутливість до інсуліну, за рахунок збільшення бутиратних бактерій, які безпосередньо впливають на рівень глюкози та метаболізм [102, 273].

До пребіотиків традиційно відносять дисахариди, олігосахариди і харчові волокна. Механізм дії пребіотиків обумовлений тим, що вони є «їжею» та додатковим паливом для сахаролітичної флори, до якої відносять облигатні штами біфідо- і лактобактерій і молочнокислих стрептококів.

Таким чином, модулювання складу кишкової мікробіоти може бути досягнуто шляхом застосування пребіотиків, які впливають на процеси ліпогенезу в печінці шляхом впливу на коротколанцюгові жирні кислоти. Використання пребіотиків підвищує продукцію пропіонату більшою мірою, ніж ацетату, що пригнічує ліпогенез в печінці.

З доступних харчових волокон найбільший інтерес викликає препарат псілліум, який має гіполіпідемічну та гіпоглікемічну дію [102, 266].

Застосування лактулози призводить до зниження цитолітичного синдрому в хворих на НАЖХП та кишковий дисбіоз. А її комплексне застосування із урсодезоксіхолієвої кислоти вірогідно зменшує рівень холестерину та ЛПНЩ [11, 12].

Таким чином, слід визнати, що застосування про- та пребіотиків у лікуванні хворих на НАЖП та НАСГ є одним з перспективних напрямків досліджень.

Підсумовуючи наведений матеріал можна зробити висновок, що, не дивлячись на наявний прогрес в лікуванні хворих на НАЖХП, до теперішнього часу залишається багато відкритих питань. З вищевикладеного стає зрозумілим, що лікування НАЖХП із використанням препаратів, рекомендованих Американськими та Європейськими протоколами, має значні побічні ефекти та може супроводжуватися посиленням патологічного процесу при активному та тривалому застосуванні. А використання гепатопротекторів має слабку доказову базу.

Узагальнюючи вищевикладене, можна стверджувати, що НАЖХП є вирішальним фактором ризику подальшого прогресування фіброзу печінки у хворих після елімінації HCV-інфекції, що спонукає до пошуку нових засобів етіопатогенетичного впливу.

На жаль, сучасна медицина за допомогою зведення будь-якого лікування до уніфікації, схематичності і стандартизації, зменшує переваги вітчизняної терапевтичної школи – індивідуальний підхід до лікування пацієнта.

Таке положення в практичній медицині мотивує пошук нових немедикаментозних технологій лікування НАЖХП, спрямованих на розробку диференційованих методів відновлювального лікування хворих даної нозологічної форми із використанням природних та преформованих фізичних чинників, адже на сьогодні не має єдиного концептуального підходу до подібного лікування хворих на НАЖХП.

## **1.2 Лікування хворих на ХВГС із коморбідною НАЖХП за допомогою природних та преформованих фізичних чинників**

Обґрунтуванням до застосування природних і преформованих фізичних чинників, як засобів можливого етіопатогенетичного впливу при ХВГС, служать численні відомості про їх імуномодулюючу дію [4, 8, 40, 44, 55, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 136, 168, 178, 276], протівірусну активність, здатність відновлювати функціональний стан печінки.

Роботами вчених Українського НДІ МР та К [176, 195] продемонстровано, що застосування курортних чинників (маломінералізована МВ, кисневі ванни, дієтотерапія, кліматотерапія, психотерапія) нівелює побічні явища стандартної ПВТ з використанням лінійних інтерферонів у хворих на ХВГС і підвищує її ефективність до 74 % випадків сприятливих результатів.

У доступній літературі відображені і інші спроби використання природних і преформованих фізичних чинників при лікуванні хворих на ХВГС.

Так, Серебряков С. Н. і Серебрякова З. В. повідомляють про поліпшення кровопостачання в печінці і стимуляцію ендogenous інтерферону при застосуванні оксигенобаротерапії [106,172].

Використання ендоназального електрофорезу імуномодуляторів, за даними [143], індукує дозрівання Т-лімфоцитів і макрофагів, підвищує їх функціональну активність у хворих на ХВГС.

Левченко О. М. [44] детально вивчала можливості використання різних видів лазерного опромінення в комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит В з урахуванням ступеня активності та стадії запального процесу в печінці та стану імунної системи. Для цього автором було обрано низькоінтенсивне лазерне опромінення, застосування котрого курсовим впливом у хворих даної категорії дозволило нормалізувати кількість основних популяцій (CD3+, CD22+) і субпопуляцій (CD4+, CD8+) лімфоцитів, посилити

неспецифічну резистентність, що опосередкувало нормалізацію гуморальної ланки імунітету.

Таким чином, в лікуванні вірусних захворювань печінки було запропоновано різні фізіотерапевтичні засоби: СМТ- і ДМВ, магнітолазерна терапія, ультразвук, електрофорез та ін. Проте, їх дія була орієнтована, насамперед, на досягнення протизапального ефекту і не впливала на сам збудник захворювання.

Цілющий вплив мінеральних вод різного хімічного складу на клінічний перебіг хронічних уражень печінки здавна встановлено такими видатними вченими, як С. П. Боткін (1950), А. Л. М'ясликов (1956), А. М. Ногаллер (1960), Е. А. Смирнов-Камінський (1976).

Роботами останніх років доведена принципова можливість питних МВ впливати на перебіг метаболічних процесів при порушеннях ліпідного та вуглеводного обміну у хворих різних нозологічних груп, у тому числі в осіб з метаболічним синдромом, асоційованим з НАЖХП [84, 85, 87, 176, 195].

Лікувальні мінеральні води – це складні багатокомпонентні, природно-активовані аніоно-катіонні розчини з новими лікувальними якостями [176,195]. Різноманітний склад МВ, дає можливість їх диференційованого застосування в залежності від фази захворювання, вираженості патологічного процесу і супутньої патології.

МВ діють на органи травлення і організм безпосередньо, мобілізуючі гомеостатичні системи і, таким чином, впливаючи на патологічний процес. МВ діють і «опосередковано» через гастроентеропанкреатичну ендокринну систему, впливаючи через всі хімічні зв'язки [84, 85, 86, 87, 88].

Таким чином, механізм дії питних МВ пов'язаний не тільки з накопиченням іонів, але з їх впливом на ендокриноцити кишкової гормональної системи, в якій формуються адаптаційні реакції, що модулюють резерви функціонування як цієї системи, так і всього організму в цілому [176].

Курсове лікування МВ викликає тривалу дію на гіпофізарно-надниркову систему, поліпшує водно-електролітний обмін, що призводить до нормалізації обмінних процесів в організмі.

Слід відмітити, що при хронічних гепатитах зі значною активністю використовують води малої мінералізації (2–2,5 г/дм<sup>3</sup>) (Н. В. Драгомирецька, 1999).

Питні МВ поліпшують кровообіг печінки, обмінні процеси в ній, фізико-хімічні властивості жовчі, таким чином, посилюючи її жовчоутворюючу та жовчовивідну функції (А. М. Ногаллер, 1960, Н. В. Драгомирецька, 2001).

За даними досліджень, доведено, що токсичні чинники викликають патологічні зміни у енергетичному обміні в печінці та системні порушення метаболізму, які полягають в дезінтеграції усіх регуляторних механізмів обміну за рахунок зміни активності транспортних мембранних ферментів в гепатоцитах, посиленні ПОЛ і подальшому розвитку дисліпідемії [121].

При експериментально модульованому токсичному гепатиті курсовий прийом питних МВ має стимулюючий вплив на секрецію інсуліну, гальмує процеси пероксидації ліпідів, збільшуючи потужність АОЗ, нормалізує активність транспортних АТФаз гепатоцитів. Причому, виявлена пряма лікувальна залежність впливу МВ різної мінералізації на перебіг патологічного процесу та швидкість одужання [195].

У механізмах лікувально-профілактичної дії МВ один з головних напрямків належить збільшенню потужності антиоксидантного захисту за рахунок оптимізації метаболічних реакцій. Встановлено, що інсулінстимулююча дія МВ пов'язана з їх властивістю гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів [84, 85, 105, 143, 176, 195].

За даними [84–87, 176, 195], застосування хлоридно-гідрокарбонатної натрієвої мало мінералізованої води з різним вмістом гумінових кислот протягом стандартного курсу лікування у тварин з експериментальним гепатитом достовірно поліпшувало антитоксичну функцію печінки, підвищувало основний обмін, зменшувало запальну реакцію, нормалізувало



активність печінкових трансаміназ, підвищувало білоксинтезуючу функцію, паралельно виявляло позитивну динаміку морфологічної картини печінки.

Ці дослідження стали основою для застосування питних МВ не тільки для лікування, але і для первинної профілактики захворювань, з'явилося поняття «превентивної курортології».

Одним з головних механізмів впливу МВ, які містять іони сульфатів, при захворюваннях гепатобіліарної системи є стимуляція жовчовиділення і жовчоутворення (Г. О. Дмитрієва, 1986), нормалізація властивостей жовчі. Сульфатні МВ сприяють поліпшенню структури печінки в цілому і гепатоцитів зокрема, підсилюють процеси репарації. Під впливом цього типу МВ відновлюються функції печінки: її ліпідний, білковий та пігментний обміни, ферментоутворююча функція (О. Д. Гаске, Н. Н. Леонова, 1973).

За дослідженнями Н. М. Середюка (1978, 1995), сульфатні МВ у хворих на хронічний гепатит стимулюють міграцію імуніцитів в крові та їхню здатність до імунної відповіді, поліпшують функціональну здатність Т-лімфоцитів, зменшують початково підвищену чутливість Т-, В-лімфоцитів до антигенів тканини печінки, активізують фактори неспецифічної резистентності, що є суттю концепції і імунонормалізуючої дії при лікуванні хворих на ХВГС.

Таким чином, застосування сульфатних МВ, що мають гепатопротекторний і мембраностабілізуючий ефекти показано у терапії хворих на ХВГС.

Численними експериментальними та клінічними дослідженнями вчених Українського НДІ медичної реабілітації та курортології доведено багатогранність лікувальної дії МВ, їх здатність впливати на регуляцію роботи центральних структур мозку, тканинне дихання, стимулювати роботу ентероінсулярної осі і виділення гастроінтестинальних гормонів, посилювати функцію шлункових залоз, процеси регенерації слизової оболонки шлунка, нормалізувати його моторну та евакуаторну функції, відновлювати метаболізм гепатоцитів, надавати імунорегулюючу дію, стимулювати процеси жовчоутворення, жовчовиділення і панкреатичної секреції, гармонізувати

рівновагу у системі ПОЛ та антиоксидантної системи. Ці загальні механізми лежать в основі терапевтичної дії питного лікування МВ.

Аналізуючи клінічні дослідження, що проводилися співпрацівниками клініки гастроентерології ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України» протягом останніх 20 років можна стверджувати, що комплексне курортне лікування із застосуванням внутрішнього прийому маломінералізованих мінеральних вод різного хімічного складу сприяє ліквідації залишкових явищ вірусного гепатиту (астенічний, больовий, диспепсичний синдроми), покращує функціональний стан печінки і жовчних шляхів як у реконвалесцентів, так і у хворих з хронічною патологією. Цей комплекс є найбільш щадним і показаний хворим, які перенесли вірусні гепатити А, В, С у важкій формі, із затяжним і рецидивуючим перебігом захворювання [84, 85, 86, 87, 88, 89, 90].

Останнім часом у фізіотерапії знайшли широке застосування методи енергоінформаційної дії на організм. По-новому розглянуто механізми дії і шляхи впливу нізькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надзвичайно високочастотного діапазону (НЕМВ НВЧ) та віброакустичної дії на людину, зокрема при різних захворюваннях печінки [32, 33, 49, 268, 269].

В останні роки з'явилися відомості про застосування апарата «Вітафон-ІК» (Росія) в комплексному лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити В і С. Ця робота була проведена проф. Ковеленовим А. Ю [32, 33, 49, 50, 51] на базі Санкт-Петербурзької Військово-медичної академії ім. Кірова. «Вітафон-ІК» надає контактного поєднаного віброакустичного та інфрачервоного впливу на організм, завдяки чому відбувається посилення капілярного крово- і лімфообігу.

У дане дослідження увійшло 119 хворих хронічними вірусними гепатитами В і С, які отримували патогенетичну терапію із застосуванням препаратів із групи гепатопротекторів (препарати силімарину, фосфоліпідів, урсодезоксіхолієвої кислоти). Противірусна терапія не проводилася. Паралельно хворі отримували сеанси комплексного фізіотерапевтичного впливу за допомогою апарата «Вітафон-ІК» протягом 6–12 місяців. Через 6 міс.

досягнення повної ремісії (біохімічної та вірусологічної) спостерігалось у 44,7 % пацієнтів на ХВГС і в 38,5 % випадків у хворих на хронічний гепатит В. Біохімічна ремісія була досягнута у 9 хворих на ХВГС і у одного пацієнта із хронічним гепатитом В.

Таким чином, спостереження протягом 1 року за хворими на хронічні вірусні гепатити В і С, які отримували в комплексній патогенетичній терапії фізіотерапевтичне лікування за допомогою апарата «Вітафон-ІК» продемонструвало досягнення повної ремісії в 43,4 % випадків у хворих на ХВГС і у 30 % пацієнтів на хронічний вірусний гепатит В. Отриманий ефект автор пояснює, насамперед, посиленням інтефероногенезу і активізацією механізмів імунного захисту на тлі помірного загострення хронічного запального процесу [49–51].

Дослідження, які проводилися в 1964 році показали системну реакцію організму на дію НЕМВ НВЧ з інтенсивністю, що не перевищує  $10 \text{ мВт/см}^2$  [61, 268, 269], і виявлені деякі особливості біологічних реакцій на це випромінювання в порівнянні з сантиметровими і дециметровими діапазонами довжин хвиль.

Експериментальні роботи, які було почато у 1966 році під керівництвом Н.Д. Девяткова [61], дозволили визначити головні закономірності дії НЕМВ НВЧ на біологічні об'єкти. Пізніше з'явилися дослідження в цій області західних вчених (Hamid et al., 1969; Carpenter, Livingston, 1971).

Подальші дослідження [268, 269] довели, що НЕМВ НВЧ впливає на основні процеси життєдіяльності живих організмів. Виявлено значне підвищення проліферативної активності еукаріотичних стовбурових клітин кісткового мозку мишей, опромінених НЕМВ НВЧ (Л. А. Севаст'янова, 1981).

Енергія міліметрових хвиль змінює структурно-функціональні властивості клітин, їх конформаційну перебудову, знижуючи утворення іонних каналів і частоту їх відкритих станів, тим самим обумовлює широкий спектр біологічних, фізіологічних і біохімічних реакцій, направлених на відновлення і підтримку гомеостазу. Однією з особливостей мікрохвильової терапії є

можливість викликати адаптаційні реакції шляхом локальної дії на обмежені ділянки поверхні тіла [61].

Результати експериментально-теоретичних досліджень лягли в основу новітніх методик лікування НВЧ-терапією, що знайшли широке застосування в клінічній практиці. Накопичений багатий клінічний і експериментальний матеріал, що свідчить про зміни імунного статусу хворих людей після дії НЕМВ НВЧ, обумовлений зміною активності імунокомпетентних клітин (М.В. Пославський, 1989).

Показаний вплив НВЧ-терапії на репопуляційний потенціал стовбурових клітин (Л.П. Ненашева, 1991), що особливо важливе при вирішенні проблеми підвищення ефективності мієлотерапії при захворюваннях кровоутворюючої і імунної систем людини.

Науковий і клінічний досвід свідчить, що дія мікрохвиль з рештою реалізується у вигляді ряду лікувальних ефектів: нейроадаптивного, імуномодулюючого (імуностимулюючого), регенераторного (стимулюючого репаративні процеси), антиоксидантного, стреслімітуючого, трофічного, секреторного [268, 269].

Сьогодні перевага віддається приладам НВЧ-терапії з шумовим спектром випромінювання [268], дії якими здійснюють через точки акупунктури (ТА). Це дозволяє індивідуалізувати частоту при меншій дозі дії і відновлювати порушені в процесі захворювання взаємодії між органами і системами.

Крім того, метод є економічним. Тому він має великий нереалізований потенціал в практичній медицині, що і визначило необхідність його застосування у хворих на ХВГС.

З огляду на те, що сьогодні сучасною наукою визнається суттєва роль мікробіоти кишечника у виникненні та прогресуванні стеатозу печінки аж до стеатогепатиту, ІР, ожиріння, гіперхолестеринемії, розладів травної системи, представляється цікавим вивчення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічний вірусний гепатит С стан мікробіоти кишечника (за її якісним та кількісним станом), а також ефективності питного прийому

препарата лікувальної глини – «Симбіогель» на основі високоочищеного бентоніту.

Бентоніт (названий по родовищу Бентон, США) – природний глинистий мінерал, гідроалюмосілікат. Завдяки високому вмісту монтморіллону він володіє багатьма унікальними якостями, зокрема, здатний запобігати ожирінню та захворюванню, викликані високим вмістом жирів у харчуванні, володіє протизапальною, десенсибілізуючою, трофічною і регенеруючою дією [82, 123, 399]. Колоїдні частинки глини є агентами стимуляції і трансформації, здатними прискорювати процес обміну речовин в організмі. Бентоніт призначається при нерегулярному харчуванні, дотриманні редукованої дієти, при підвищеному навантаженні та стресі. При додаванні до харчування бентоніту знижується діяльність патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у кишечнику [123].

Таким чином, можна зробити висновок, що застосування поліфункціональних препаратів на основі бентоніту у комплексному лікуванні хворих на ХВГС з коморбідною НАЖХП буде позитивно впливати на стан мікробіоценозу кишечника, як одного з ключових факторів формування інсулінорезистентності і стеатозу печінки.

На сьогоднішній день, сучасна фізіотерапія застосовує в арсеналі своїх можливостей лікувальну дію вуглекислого газу реалізовану в процедурах «сухих» вуглекислих ван (СВВ).

Починаючи з 1970-х років, можливості застосування ВВ були значно розширені. Численні клінічні дані, отримані в цей період співробітниками Центрального НДІ курортології і фізіотерапії і Ялтинського НДІ фізичних методів лікування і медичної кліматології ім. І. М. Сеченова дозволили сформулювати основні положення про механізми дії ВВ, обґрунтувати принципи лікувального застосування і розробити методики їх проведення [97].

Механізм фізіологічної дії СВВ обумовлений тим, що CO<sub>2</sub> є важливим фізіологічним фактором, що впливає на стан багатьох функцій організму.

У процесі нормальної життєдіяльності реєструється стимулюючий вплив CO<sub>2</sub> на обмін речовин, окислювально-відновні процеси в клітці і гормональну регуляцію [167, 192, 259]. Вуглекислий газ чинить спазмолітичну дію на стан гладкої мускулатури внутрішніх органів і судин, знижує збудливість нервової системи. Він грає ключову роль в процесі відділення кисню від гемоглобіну на рівні капілярного кровотоку. При зниженні вмісту CO<sub>2</sub> в тканинах, частина гемоглобіну не віддає кисень тканинам і повертає його в легені, що може призводити до тканинної гіпоксії. Відомо також, що CO<sub>2</sub> є одним з найважливіших медіаторів ауторегуляції кровотоку. Вплив на периферичну гемодинаміку у вигляді розширення кровоносних судин, поліпшення кровопостачання м'язових тканин призводить до активнішої взаємодії інсуліну з трансмембранними IR-рецепторами, що призводить до зниження рівня глюкози в крові [259].

Узагальнюючи вищенаведене, можна зробити висновок, що застосування процедур СВВ, у комплексному лікуванні хворих на НАЖХП, будуть покращувати основні метаболічні показники цієї категорії пацієнтів за рахунок нормалізації периферичного кровотоку та ліквідації тканинної гіпоксії.

Таким чином, в епоху високоефективної ПВТ хворих на ХВГС необхідно з повною відповідальністю усвідомити той факт, що вирішивши завдання досягнення СВВ, лікар повинен бути зіткнутий з новими викликами в особі проблеми коморбідності, як потенційного фактору ризику подальшого прогресування фіброзу печінки у пацієнтів на НАЖХП після елімінації HCV-інфекції.

Розширення сучасного арсеналу новими лікувальними факторами збільшує можливості лікування хворих на НАЖХП в поєднанні з ХВГС, проте вибір тільки фармакологічних методів лікування у даної категорії хворих викликає певні труднощі у зв'язку з наявністю ряду протипоказань, питаннями переносимості лікарських заходів, високим ризиком розвитку ускладнень. Тому питання оптимального поєднання природних та фізичних методів лікування, пошуку їх синергізму і потенціювання впливів, ефективного стимулювання

адаптаційних можливостей організму в поєднанні з безпекою застосування, доброю переносимістю і високою ефективністю мають велику актуальність і зумовили напрямок даного дослідження.

Отримані результати можуть послужити підставою для клінічних досліджень у цьому напрямку з метою розробки нових лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлювальне лікування хворих на ХВГС із коморбідною НАЖХП на різних стадіях її захворювання для попередження прогресування фіброзу та цирозу печінки.

## РОЗДІЛ 2

### МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

#### 2.1 Матеріали та методи дослідження

Наукова робота спланована та виконана відповідно до вимог для проведення медичних клінічних досліджень. Для досягнення мети і вирішення поставлених наукових завдань дослідження було виконано у три етапи. На першому етапі було досліджено хворі на ХВГС із супутньою НАЖХП, які у комплексному лікуванні отримували різні варіанти ПВТ (альфа-2 b інтерферон та рібавірін) чи сучасні протівірусні препарати прямої дії (софосбувір та ледіпасвір). Другий етап – експериментальні дослідження, які виконувались у відділі фундаментальних досліджень ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» при відтворенні у щурів моделі НАЖХП. Надалі здійснювався третій етап – клінічні дослідження хворих на ХВГС із стійкою ВВ та супутньою НАЖХП, які лікувалися у відділі гастроентерології ДУ «Українського НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» на базі клінічного санаторію ім. М. Горького ЗАТ «Укрпрофоздоровниця» та клінічного санаторію «Аркадія» ДСПУ, у поліклініці ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України».

Матеріалами експериментального етапу дисертаційної роботи слугували дані, отримані при дослідженні 140 білих щурів-самців лінії Вістар аутобредного розведення, масою 180–200 г. Утримання тварин в умовах віварію та робота з ними здійснювалась відповідно нормативним документам Євросоюзу та України [213, 183, 322].

Слід додати, що згідно з етичними та моральними аспектами, основним методом досліджень механізмів патогенезу залишається експеримент на піддослідних тваринах, який дозволяє отримати відповіді на питання щодо



розвитку уражень на системному, органному та клітинному рівнях і дослідити ефективність запропонованого лікувального засобу, тобто що запропонований засіб володіє коригувальною дією на різні ланки патологічного процесу.

Тварини, що увійшли до дослідження, були розподілені на 5 груп.

I група – 20 щурів, які утримувалися в умовах віварію і ніяким впливом не піддавалися. Дані, отримані при їх дослідженні, використовувалися у якості контролю.

II група – 30 тварин, яким моделювали НАЖХП. Термін відтворення моделі – 30 днів. Модель НАЖХП відтворювали за допомогою аліментарного впливу. Так, в раціон кожної тварини додатково до стандартного(повноцінний комбікорм та зернова суміш у кількості 20 г), вводили суміш 5 г свинячого сала та 5 г розтертих сухарів щоденно. У піддослідних тварин цієї групи також замінювали питну воду на 5 % розчин фруктози, який тварини отримували в режимі вільного доступу [210]. Верифікацію змін в стані функціональних систем організму піддослідних тварин здійснювали по закінченню експерименту.

Такий спосіб моделювання НАЖХП був нами обраний, оскільки структурні зміни в печінці та функціональних системах організму, які спостерігаються при цьому, за своїм характером відповідають змінам у хворих з НАЖХП.

III група – 30 щурів, які на тлі розвитку НАЖХП, з 15 доби експерименту отримували фасовану природну МВ «Шаянська» у дозі 1 % маси тіла, внутрішньошлунково за допомогою м'якого зонду з олівкою на кінці. Введення МВ здійснювали кожен день, тривалість курсу 10 діб.

IV група – 30 тварин, які на тлі розвитку моделі НАЖХП з 10 доби експерименту отримували курс зовнішнього впливу вуглекислої хлоридної натрієвої МВ свр. № 15-Т.

Для цього тварин через день розміщували в спеціальному пеналі, хвости їх залишали на зовні та занурювали їх в пробірку з досліджуваною мінеральною вуглекислою водою. Площа хвоста щура складає 5 % поверхні тіла, тому такий

вплив можна розцінювати, як системний. Температура води 28 °С, тривалість процедури 20 хвилин. На курс 10 процедур.

V група – 30 щурів, які на тлі розвитку моделі НАЖХП отримували курс 2,5 % суспензії бентоніту. Введення бентоніту щурам здійснювалося внутришньошлунково, з використанням м'якого зонда з олівкою, 1 раз на добу, в об'ємі 1 % від маси тіла. Тривалість курсу 10 введень, через день, з 10 доби досліду.

Через добу після закінчення експерименту тварин виводили з досліду декапітацією під легким ефірним наркозом. При автопсії вилучали 5 мл крові для проведення біохімічних досліджень, та 2 шматочки печінки об'ємом 1 см<sup>3</sup>. Один з шматочків печінки заморожували сухою вуглекислою (t=-44°C). З отриманих блоків виготовляли криостатні зрізи 11 мкм завтовшки, на яких за прописами Лойди та співавт.(1982) визначали активність лактатдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази. Результати гістіоензиматичних досліджень оцінювали напівкількісним методом в умовних балах.

Другий шматочок печінки фіксували у 4 % розчині параформальдегіду 24 години, проводили крізь спирти зростаючої концентрації та заливали у целоїдин за загальноприйнятою методикою. З отриманих блоків виготовляли гістологічні препарати товщиною 7–9 мкм завтовшки, які фарбували гематоксілін-еозіном. Отримані гістологічні препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопу.

За даними біохімічних показників, було досліджено системний характер змін у організмі щурів та перебіг метаболічних процесів при моделюванні НАЖХП та під впливом обраних методів корекції.

Оцінювали вміст загального білку та його фракції у сироватці крові фотометричним методом, рівень загального білірубину та його фракцій визначали діазотованим сульфаніловим методом з DMSO, рівень АлАТ та аспаратаминотрансферази (АсАТ) визначали кінетичним методом, а вміст глюкози та тригліцеридів оцінювали ферментативним методом.

Також в роботі оцінювали активність представників системи АТФаз. Це були ферменти  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -АТФаза та  $Na^+/K^+$  АТФаза. Дослідження здійснювали у мітохондріях печінки молібдованадатним методом (гомогенат тканини печінки). Визначення активності  $Na^+/K^+$ -АТФ-ази дозволяє оцінити стан обміну макроергів, які забезпечують перебіг енергозалежного трансмембранного транспорту – основи всієї метаболічної компоненти життєдіяльності клітин. Активність  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -АТФази дозволяє оцінити активність відповідних трансмембранних насосів, які відображують функціональну активність клітини.

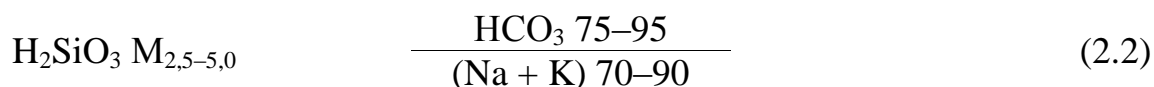
Стан системи ПОЛ/АОЗ, яка може виступати в якості альтернативного шляху енергозабезпечення діяльності клітин і збереження мембран клітин визначали за рівнем кінцевого продукту ПОЛ – МДА в сироватці крові та активністю каталази еритроцитів. Рівень МДА визначали спектрофотометричним методом кількісного визначення вмісту тіобарбітурової кислоти (ТБК) в сироватці крові на спектрофотометрі СФ-26.

Нормальними вважали наступні величини біохімічних показників функціонального стану печінки, визначені у 10 інтактних щурів: загальний білірубін – до  $(6,04 \pm 0,14)$  мкмоль/л, прямий білірубін –  $(1,31 \pm 0,03)$  мкмоль/л, непрямий білірубін – до  $(2,74 \pm 0,13)$  мкмоль/л (75 % від загального білірубіну); АлАТ –  $(81,40 \pm 1,83)$  Од/л, АсАТ –  $(193,62 \pm 5,10)$  Од/л; глюкоза сироватки крові –  $(4,22 \pm 0,13)$  ммоль/л; тригліцериди –  $(1,34 \pm 0,09)$  ммоль/л; загальний білок –  $(64,50 \pm 1,56,4)$  г/л; альбумін –  $(24,66 \pm 2,15)$  г/л;  $\alpha 1$ -глобуліни –  $(7,79 \pm 0,78)$  г/л;  $\alpha 2$ -глобуліни –  $(10,99 \pm 2,12)$  г/л;  $\beta$ -глобуліни –  $(12,01 \pm 1,64)$  г/л;  $\gamma$ -глобуліни –  $(11,26 \pm 0,94)$  г/л;  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -залежна АТФаза –  $(9,11 \pm 0,93)$  мг Р/г тканини,  $Mg^{2+}$ - $Na^+/K^+$ -АТФаза –  $(6,40 \pm 0,62)$  мг Р/г тканини; рівень МДА у сироватці крові –  $(5,94 \pm 0,21)$  нмоль/(хв·мг), рівень каталази еритроцитів –  $(76,70 \pm 1,52)$  %.

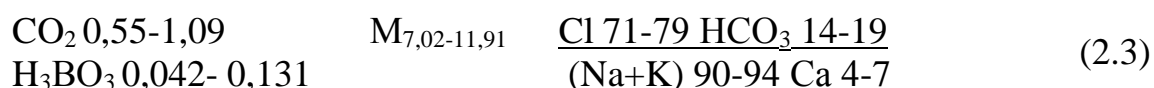
Визначення всіх вищезгаданих показників проводили за методиками відповідно до [210] та у відповідності до методичних рекомендацій [212].

В якості засобів корекції пошкоджень печінки при експериментальній моделі НАЖХП використовували наступні природні лікувальні чинники:

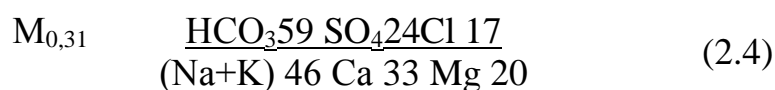
• Фасована природна мінеральна вода свр. 242, (с. Шаян, Хустський р-н Закарпатська область; далі – МВ «Шаянська»), для внутрішнього курсового застосування, яка є кремнієвою маломінералізованою гідрокарбонатною натрієвою Диліжанського типу. Хімічна формула МВ наступна:



• Мінеральна вода свр. № 15-Т та № 15-Т/Д(м. Берегово, Закарпатська область, далі – МВ свр. № 15-Т), для зовнішнього курсового застосування, яка є вуглекислою борною середньо-високомінералізованою хлоридною натрієвою термальною водою Єреванського типу. Хімічна формула МВ наступна:



• Водна витяжка бентонітової глини (Дашуковське родовище, Черкаська обл., далі – суспензія бентоніту 2,5 %) – субстанція з мінералізацією 0,31 г/дм<sup>3</sup>, яка за мікроелементним складом є – сульфатно-гідрокарбонатним магнієво-кальцієво-натрієвим розчином. Хімічна формула бентонітової глини наступна:



**Матеріали і методи дослідження клінічного етапу спостереження.**  
Перший етап клінічного спостереження був здійснений шляхом обстеження 207 хворих на ХВГС у фазі реплікації із супутньою НАЖХП, які отримували у комплексі лікування різні варіанти ПВТ (альфа-2 b інтерферон та рібавірін чи софосбувір та ледіпасвір). Наступна частина роботи, відповідно до мети і завдань дослідження, виконана при обстеженні 132 хворих на ХВГС з безпосередньою та стійкою вірусологічною відповіддю протягом 6-12 міс. від закінчення ПВТ та супутньою НАЖХП.

Діагноз ХВГС виставляли згідно міжнародної класифікації МКБ -10 та міжнародною класифікацією захворювань печінки ( Лос-Анджелес, 1994 ), що підтверджувалось виявленням у крові обстежених сумарних anti-HCV та визначенням наявності та кількості РНК HCV у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). НАЖХП верифікували на підставі комплексного обстеження згідно з Наказом МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах», рекомендацій European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes and European Association for the Study of Obesity (EASL-EASD-EASO, Європейської асоціації з вивчення печінки, Європейської асоціації з вивчення діабету та Європейської асоціації з вивчення ожиріння, 2016).

*Критерії включення:* усі хворі на ХВГС, з генотипом 1b, без фіброзу або з його початковими стадіями (F0-F2) та супутньою НАЖХП (для першого етапу дослідження). Хворі на ХВГС та супутню НАЖХП із стійкою та тривалою вірусологічною відповіддю на протязі 6–12 міс після закінчення ПВТ та отримання безпосередньої ВВ з супутньою НАЖХП на стадії стеатозу або стеатогепатиту мінімального ступеня активності (для другого етапу дослідження). Хворі, що увійшли до дослідження, вживали менш ніж 20 г на день етанолу, не мали ознак хронічного вірусного гепатиту В, D, E, G, автоімунного ураження печінки, цирозу печінки, не мали наркотичної й алкогольної залежності (актуальної та в анамнезі), ознак токсичного чи медикаментозного гепатиту, а також не приймали в останні 6 міс. препаратів з гепатопротекторними або гепатотоксичними властивостями; пацієнти були без супутнього цукрового діабету та інших соматичних захворювань (гострі, хронічні у стадії загострення, у стані декомпенсації, тяжкого перебігу).

*Критерії виключення:* пацієнти з супутніми вірусними, автоімунними, токсичними або медикаментозними ураженнями печінки, підтвердженими результатами серологічних та імунологічних досліджень, цирозом печінки різного походження, пацієнти, що підтвердили вживання етанолу більш ніж 20 г на день,

пацієнти з наркотичною або алкогольною залежністю, пацієнти з супутнім цукровим діабетом та іншими соматичними захворюваннями (гострі, хронічні у стадії загострення або декомпенсації), хворі в період перед-, мено- та постменопаузи, які потребували замісної гормональної терапії.

Динаміка клінічного перебігу ХВГС (на етапі реплікації та за умов сталої вірусологічної відповіді) та супутньої НАЖХП оцінювалася на підставі вивчення скарг і анамнестичних даних, виразності больового, диспепсичного, астеничного синдромів (оцінка скарг хворого та дані об'єктивного гастроентерологічного огляду). Крім того, проводили загальноклінічне дослідження периферичної крові, сечі, оцінку функціонального стану печінки проводили за допомогою біохімічних показників, стадії фіброзу печінки оцінювали за METAVIR на підставі методу FibroMax, проводили визначення маркерів вірусного гепатиту С та вірусного гепатиту В, генотипування.

Тривалість інфікування вірусним гепатитом С визначали за результатами аналізу анамнестичних даних та медичної документації хворого.

Для діагностики підвищеної маси тіла використовували індекс маси тіла ІМТ за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2 \text{ кг/м}^2$ . Для встановлення типу ожиріння проводили вимірювання двох показників: окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) та розраховували їхнє співвідношення (ОТ/ОС). Для абдомінального (вісцерального) ожиріння характерне: ОТ у жінок > 80 см, у чоловіків > 94 см. ОТ/ОС у жінок > 0,85, у чоловіків > 1,0. Окружність талії вимірювали гнучкою стрічкою на рівні пупка, об'єм стегон – на рівні трохантерних відростків.

Надмірна маса тіла визначалася при ІМТ від 25 до 29,9 кг/м, ожиріння I ступеню визначали при ІМТ від 30,0 до 34,9 кг/м, ожиріння II і II ступеню – при значеннях цього показника від 35,0 до 39,9 кг/м і більше 40 кг/м відповідно.

Функціональний стан печінки хворих оцінювали на підставі вивчення найбільш інформативних показників біохімічних проб печінки. Пігментну функцію печінки вивчали шляхом визначення некон'югованого та кон'югованого білірубіну сироватки крові методом L. Jenderassik, Al. Cleghorn.

Ферментоутворююча функція печінки досліджувалася шляхом визначення активності основних індикаторних ферментів – АлАТ та АсАТ за методом Reintman, Francel. Активність екскреторного ферменту – лужної фосфатази (ЛФ) та рівень показників білкового обміну (загальний білок, альбумін) визначали спектрофотометричним методом. Білковосинтетична функція печінки оцінювалась шляхом визначення загального білка, а вираженість холестазу оцінювали за показниками активності ЛФ та гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП) за допомогою ферментативно-колориметричного методу. Характер і ступінь порушень ліпідного обміну вивчали за рівнем загального холестерину (ЗХ),  $\beta$ -ліпопротеїдів, ліпопротеїдів ЛПНЩ, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), триглицеридів (ТГ) та коефіцієнта атерогенності (КА) (за Горячковським А.М., 2005). Біохімічним показником функціонального стану підшлункової залози, а саме її екзокринної функції, є активність  $\alpha$ -амілази крові, рівень якої вивчався за допомогою амілокластичного методу Каравея. Нормальним вважали рівень  $\alpha$ -амілази 12–32 г/(год·л).

Нормальними вважали наступні значення біохімічних показників функціонального стану печінки, визначені у 20 практично здорових осіб: загальний білірубін – до 20,5 мкмоль/л, прямий білірубін – 1/3 від загального білірубіну), непрямий білірубін – 2/3 від загального білірубіну); АлАТ – до 0,1–0,68 ммоль/год·л, АсАТ – до 0,1–0,45 ммоль/год·л; ЛФ: для жінок – 35,0–104,0 од. /л, для чоловіків – 40,0–129,0 од. /л; ГГТ: для жінок – 5,0–36,0 од. /л, для чоловіків – 8,0–61,0 од. /л; ЗХ: < 5,2 ммоль/л – відсутність ризику, 5,2–6,2 ммоль/л – умовний ризик, > 6,2 ммоль/л – високий ризик; ЛПВЩ: жінки – > 1,68 ммоль/л – відсутність ризику, 1,15–1,68 ммоль/л – умовний ризик, < 1,15 ммоль/л – високий ризик, чоловіки – > 1,45 ммоль/л – відсутність ризику, 0,90 – 1,45 ммоль/л – умовний ризик, < 0,90 ммоль/л – високий ризик, ЛПНЩ: до 2,59 ммоль/л – оптимальний рівень, 2,59–3,34 ммоль/л – вище за оптимальний рівень, 3,37–4,12 ммоль/л – гранично-високий рівень, 4,14–4,89 ммоль/л – високий рівень, > 4,92 ммоль/л – дуже високий рівень;

тригліцериди > 1,7 ммоль/л; В-ліпопротеїди – 30–55 ум. од.; α-амілаза сироватки крові – 28,0 – 100 Од/л; альбумін – 35,0 – 52,0 г/л. Тимолову пробу оцінювали фотометричним методом на фотометрі «Метафан 8001» [262].

Всі біохімічні дослідження проводили згідно [71].

Для діагностики ІР використовувалася гомеостатична модельна оцінка (НОМА-ІР), де НОМА-ІР = інсулін плазми натще (мкОд/мл) – глюкоза плазми натще (ммоль/л) / 22,5. При ІР НОМА-ІР > 2,77, значення інсуліна більш 18 мкОд/мл розцінюється як базальна гіперінсулінемія (Matthews D. R., 1985).

Для визначення активності процесів пероксидації в сироватці крові досліджували концентрацію первинного та кінцевого продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду, основного показника перекисного окислення ліпідів, концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) та загальну антиоксидантну активність (ЗАА) плазми та еритроцитів крові. Концентрацію МДА визначали спектрофотометричним методом, шляхом кількісного визначення вмісту ТБК в сироватці крові на спектрофотометрі СФ-26.

Розрахунок вмісту ТБК-активних продуктів визначали за формулою 2.6:

$$C = (D_{535} - D_{570}) \times 16 / 0,156 \quad (2.6)$$

де С – вміст ТБК-активних продуктів дослідженої проби (мкмоль/л);

$D_{535}$  – оптична щільність дослідженої проби при 535 нм;

$D_{570}$  – оптична щільність холостої проби при 570 нм;

0,156 – коефіцієнт молярної екстинції комплексу малонового діальдегід – ТБК (л/мкмоль/см);

16 – коефіцієнт розведення сироватки

Нормальним значенням МДА вважали концентрацію МДА – 2,2–4,8 мкмоль/л (Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977).

Оцінку концентрації ДК здійснювали за методом І.Д. Стальної [263], принцип якого полягає у тому, що на стадії утворення вільних радикалів в молекулах поліненасичених жирних кислот у ході перекисного окислення ліпідів утворюється система зв'язаних подвійних комплексів, що супроводжується збільшенням нового максимуму у спектрі поглинання 233 нм.



Концентрацію ДК у пробі оцінювали виходячи з величини жирних кислот –  $2,2 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ м}^{-1}$

Загальна антиоксидантна активність плазми визначалася за величиною гальмування переокислення ліпідів якої-небудь моделі методом фотометрії. Як субстрат окислення використовувалася ліноленова кислота. Даний показник оцінює сумарну дію присутніх в плазмі інгібіторів пероксидації ліпідів, а не питомий вклад того або іншого ендogenous антиоксиданту в загальний антиокислювальний потенціал плазми. Нормальними величинами ПОЛ та АОЗ крові вважали наступні показники: відносна кількість ДК – 0,58— 0,90 ум. од. Ю, концентрація МДА – 2,2—4,8 мкмоль/л, ЗАА – 39,6—44,8 %.

Тест толерантності до глюкози визначали за допомогою вимірювання рівня глюкози крові глюкозооксидазним методом натще та через 2 години після навантаження 75 г глюкози. Нормальними вважали значення від 3,33 до 5,89 ммоль/л для рівня глюкози натще та  $< 7,8$  ммоль/л через 2 години після навантаження. Толерантність до глюкози вважали порушеною при значеннях 7,8–11,1 ммоль/л через 2 години після навантаження (Комітет ВООЗ, 1985).

Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) визначали імунотубродиметричним методом (Chang J., 1998). Рівень HbA1c  $\geq 6,5$  % вважається діагностичним критерієм цукрового діабету. Стан предіабету вважається при рівні глікозильованого гемоглобіну – 5,7–6,4 %.

Рівень адипонектину визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору «Mediagnost Адипонектин ІФА Е09» (Німеччина). Нормальними вважали значення  $(26,6 \pm 2,5)$  нг/мл.

Рівень лептину оцінювали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору “EIA-2395, Leptin” (Німеччина). Нормальними вважали значення для чоловіків  $(7,36 \pm 3,73)$  нг/мл., для жінок –  $(3,84 \pm 1,79)$  нг/мл.

Дослідження профілю цитокінів проводили шляхом визначення адипонектину за допомогою стандартного набору “Mediagnost Адипонектин ІФА Е09” та лептину за допомогою стандартного набору “EIA-2395, Leptin” (Німеччина).

Для діагностики вірусного навантаження використовували серологічні маркери HCV (анти-HCVIgM, анти-HCVIgG, анти-HCVсумарні).

Визначення наявності РНК вірусу гепатиту С, ДНК вірусу гепатиту В, генотипування вірусу гепатиту С, оцінку стадії фіброзу печінки проводили в медичній лабораторії «Синево» (свідоцтво про атестацію № ПТ 120/12 від 06.04.2012).

Якісне та кількісне визначення РНК вірусу гепатиту С та ДНК вірусу гепатиту В проводили методом ПЛР. Референтними вважали наступні значення ПЛР: РНК HCV «не визначен», цей результат може свідчити на користь дуже низької віремії (нижче лінійної межі), відсутності віремії або відсутності визначення РНК HCV. Аналітична чутливість тест-системи для визначення HCV у плазмі крові складає 200 копій/мл. Генотипування HCVРНК проводили напівкількісним методом за допомогою тест-системи «АмпліСенс HCV-генотип» [262].

Ступінь активності хронічного гепатиту С оцінювали на підставі біохімічних та неінвазивних морфологічних критеріїв патологічного процесу.

Стадію фіброзу та стеатозу печінки, активність запального процесу визначали за шкалою METAVIR методом діагностичної панелі FibroMax на аналізаторі Covas 600 із використанням тест-систем RocheDiagnostics (Швейцарія).

Всім хворим проводили УЗД органів черевної порожнини за допомогою апаратів “HD 3-exp-V2” (Корея), Aloka 3500 (Японія). Основними ультразвуковими ознаками стеатозу печінки вважали дистальне затухання ехосигналу, дифузну гіперехогенність паренхіми печінки («яскрава» печінка), збільшення ехогенності печінки у порівнянні з нирками, нечіткість судинного малюнку [3,279].

Так званим «золотим стандартом» діагностики стеатозу, запалення та фіброзу при НАЖХП є біопсія печінки [314, 349]. Але суттєвим недоліком цього методу є ризик розвитку серйозних ускладнень, насамперед, кровотечі [361]. Біопсія не може бути використана у динаміці через можливість

виникнення ускладнень. Також біопсія може бути неінформативною через помилки забору зразків, малого розміру зразка взятої тканини, варіабельності інтерпретації гістологічних змін [108, 186, 371].

Усі дослідження проводили натще на початку лікування, відразу після завершення противірусної терапії, через 3, 6 (для хворих, що отримували інтерфероновмісну схему лікування) та 12 місяців для оцінки безпосередніх результатів лікування та через 1 рік після відновлювального лікування для оцінки віддалених результатів.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою електронної програми Microsoft Office 2007 for Windows XP Professional STATISTICA 5.0 (Stat. Soft. Inc., США) [220]. Емпіричний розподіл показників перевіряли на відповідність нормальному закону за критерієм Шапіро–Уїлка згідно з ДСТУ ISO 5479 [94]. Для всіх вивчених показників вибіркового розподілу було визначено як приблизно нормальний, тому були застосовані параметричні методи статистичного оцінювання (параметричні критерії *t* Стьюдента й *F* Фішера) [67]. Також перевіряли однорідність дисперсій за критерієм Бартлета. Параметричні критерії використовували в залежності від завдання для зв'язаних та незв'язаних вибірок. Розбіжність середніх значень, що порівнювали, вважали значущою при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ . Силу взаємозв'язку між варіацією показників встановлювали за величиною коефіцієнта вибіркової кореляції Пірсона, відмінність якого від нульового значення вважали значущою також при  $p < 0,05$  [150].

## **2.2 Методи лікування**

Для досягнення поставленої мети усіх хворих було розподілено на 8 груп, рандомізованих за статтю, віком, стадією основного захворювання, метаболічними розладами.

I група (контрольна 1, базисний комплекс 1 (БК 1)) була представлена 42 пацієнтами з ХВГС та супутньою НАЖХП, яким призначали стандартну інтерфероновмісну схему ПВТ (альфа-2b інтерферон «Альфарекін» 3 000 000 МО через день підшкірно та рибавірин «Лівел» 1000–1200 мг/добу протягом 12 міс.) і дієтичне харчування (середземноморська дієта).

II група – 37 осіб, яким додатково до базисного комплексу (БК) 1 призначали стандартний курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води.

III група – 41 особа, які додатково до БК 1 отримували стандартний курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води та ВТ.

IV група – 43 хворих, які додатково до БК 1 отримували стандартний курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води та НВЧ-терапію.

V група (контрольна 2, базисний комплекс 2 (БК 2)) була представлена 44 пацієнтами з ХВГС та супутньою НАЖХП, яким призначали комплекс лікування із включенням ПППД (софосбувір 400 мг/добу та ледіпасвір 90 мг/добу протягом 12 тиж.) і дієтичне харчування (середземноморська дієта).

VI група – 47 пацієнтів, яким після досягнення стійкої ВВ призначали дієтичне харчування (середземноморська дієта), фізичні навантаження та внутрішній курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у подвоєному дозуванні.

VII група – 39 хворих, яким після досягнення стійкої ВВ призначали фізичні навантаження, внутрішній курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та курсовий прийом процедур СВВ.

VIII група – 46 пацієнтів, яким після досягнення стійкої ВВ застосовували фізичні навантаження, внутрішній курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та внутрішній прийом бентоніту.

Фізичні навантаження (швидка ходьба, тренування на стаціонарному велосипеді) були індивідуалізованими, проводилися з урахуванням віку, фізичних можливостей, супутньої патології хворих. Підвищення фізичних навантажень проводилося поступово, починаючи з 30 хв тричі на тиждень до 45 хв 3–5 разів на тиждень.

МВ призначалась з розрахунку 3 мл на кг маси тіла за 30–40–60хв до їжі, залежно від кислотоутворювальної функції шлунка, та така ж сама доза після їжі три рази на день (курс – 2 міс., перерва – 2 міс, повторний курс – 2 міс).

*Методика відпуску вітафонтерпії*: процедури вітафонтерпії проводили від апарату «Вітафон-ІК»: фонування зони проекції печінки проводилось один раз на день з перервою два дні (режим «4» з поступовим збільшенням експозиції процедури з 10 до 20 хв., (методика «гойдалки»); між сеансами впливу на зону проекції печінки проводилось фонування зони нирок (режим «4», експозиція процедури 20 хв., 2 рази на день) та проекції зони жовчного міхура (режим «1», експозиція процедури 10 хв., 2 рази на день). За такою схемою процедури проводили щоденно, окрім вихідних. Загальний курс лікування – 12 міс.

*Методика відпуску НВЧ-терапії*: процедури НВЧ-терапії проводили від апарату «МІТ-1» за акупунктурою методикою: **1-й день**: т. F<sub>8</sub> (цюй-цюань) праворуч – 5 хв., R<sub>10</sub> (інь-гу) ліворуч – 5 хв., P<sub>7</sub> праворуч – (ле-цює) 5 хв. С<sub>6</sub> (інь-сі) ліворуч 5 хв., GI<sub>11</sub> (цюй-чі) праворуч – 5 хв., F<sub>3</sub> (тай-чун) – ліворуч – 5 хв., та додатково на проекцію вілочкоподібної залози – 10 хв. **2-й день**: т. F<sub>8</sub> (цюй-цюань) ліворуч – 5 хв., R<sub>10</sub> (інь-гу) праворуч – 5 хв., P<sub>7</sub> ліворуч – (ле-цює) 5 хв.. С<sub>6</sub> (інь-сі) праворуч 5 хв., GI<sub>11</sub> (цюй-чі) ліворуч – 5 хв., F<sub>3</sub> (тай-чун) – праворуч – 5 хв., та додатково на проекцію вілочкоподібної залози – 10 хв.

Процедури НВЧ-терапії проводили кожен день, експозиція 40 хв., впродовж 14 днів. Лікування призначали по 6 курсів, по 14 сеансів на кожен курс з перервою в 1 міс. загальний курс лікування – 12 міс.

*Методика відпуску ванн*: «сухі» вуглекислі ванни проводили при температурі 28-30 градусів і швидкості подачі газу від 5 до 20 л/хв. Курс

лікування становив 10 процедур щодня на перший курс, перерва – 10 днів, 10 процедур на другий курс, тривалість процедури 15-20 хвилин.

*Методика прийому бентоніту:* бентоніт призначався шляхом вживання 1 дози (10 гр) 3 рази на день, яку розчиняли у 15-30 мл води та давали хворим в проміжках між прийомами їжі протягом 1 місяця .

### **2.3 Критерії оцінки результатів лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки**

Терапевтичну ефективність проведеного лікування хворих на вірусний гепатит С із супутньою НАЖХП оцінювали на підставі даних про клінічний перебіг основного та супутніх захворювань, аналізу динаміки суб'єктивних та об'єктивних проявів. Аналіз проводили, виходячи із відсоткових даних про наявність клінічної симптоматики до початку та наприкінці лікування, відсоток зменшення (зникнення або відсутності змін) виразності симптому, оцінювали середні величини перерахованих відсоткових показників.

Аналіз даних лабораторно-інструментальних досліджень було проведено за результатами клінічних, біохімічних, імуноферментних, вірусологічних досліджень крові та сонографічних даних.

Також була проведена оцінка безпосередніх результатів лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП згідно основним положенням наказу МОЗ України № 271 « Про надання медичної допомоги хворим на вірусні гепатити». За цими положеннями було визначено основні критерії оцінки результатів ефективності лікування:

- Біохімічна («часткова») ремісія у кінці лікування – нормалізація активності АлАТ та АсАТ відразу після закінчення терапії.

- «Повна» ремісія в кінці лікування – нормалізація активності АлАТ і АсАТ та зникнення РНК HCV відразу після закінчення курсу терапії.

• «Відсутність лікувального ефекту» – відсутність нормалізації активності АЛАТ і АсАТ та зникнення РНК HCV в крові впродовж 3 місяців після початку лікування і/або в кінці лікування.

Оцінка якості життя хворих здійснювалась за спеціальним опитувальником GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), російськомовна версія якого була створена співробітниками Міжнародного Центра дослідження якості життя (МЦДЯЖ, м. Санкт-Петербург) і складається з 15 пунктів, які згруповані у 5 шкал з урахуванням загальних гастроентерологічних синдромів: абдомінального, астеничного, діарейного, диспепсичного та синдрому закріпів (повна версія опитувальника представлена у додатку Г). Показники шкал коливаються від 1 до 7 балів, більш високі значення відображають більш виразні симптоми, та відповідають низької якості життя (НЯЖ). Шоста шкала – шкала сумарного вимірювання балів.

Пацієнти самостійно заповнювали тести на опитувальниках при надходженні на лікування, після проведеного лікування та через рік після завершення терапії.

### РОЗДІЛ 3

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

З метою вирішення поставлених у роботі задач було обстежено 339 хворих на ХВГС (генотип 1b) із супутньою НАЖХП. Середній вік пацієнтів коливався від 32 років до 58 років та в середньому становив  $(42,13 \pm 8,64)$  років. Серед обстежених хворих переважали жінки – 172  $((50,73 \pm 2,71) \%)$  осіб, а чоловіків було – 167  $((49,26 \pm 2,71) \%)$  осіб.

Аналіз анамнестичних даних визначив припустиму тривалість ХВГС, яка коливалася від 8 місяців до 9 років. Дослідження епідеміологічного анамнезу визначило основні шляхи інфікування хворих HCV-інфекцією. Так, у більшості 298  $((87,90 \pm 1,77) \%)$  хворих мали місце різноманітні медичні (оперативні та стоматологічні втручання, трансфузія цільної крові або її компонентів, інвазивні лікувально-діагностичні процедури) та немедичні маніпуляції (пірсінг, манікюр, татуювання, тощо). У 41 обстеженого  $((12,09 \pm 1,77) \%)$  ідентифікувати шлях інфікування не вдалося.

Супутні захворювання органів травлення у пацієнтів цієї групи були представлені, насамперед, хронічним некалькульозним холециститом – 186  $((54,86 \pm 2,70) \%)$  випадків і хронічним панкреатитом – 144  $((42,47 \pm 2,68) \%)$  випадків).

При опитуванні хворих до початку лікування виявляли різного ступеня виразності астеничний, диспепсичний та больовий абдомінальний синдроми (рис. 3.1). В клінічній картині захворювання у обстежених хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП переважали ознаки астеничного синдрому. Основні прояви астеничного синдрому (слабкість, підвищену стомлюваність) відзначали 297  $((87,61 \pm 1,78) \%)$  пацієнтів. Прояви диспепсичного синдрому (печія, гіркота у роті, нудота, відрижка повітрям) були визначені у 233  $((68,73 \pm 2,51) \%)$  хворих. Серед ознак, що характеризують больовий абдомінальний синдром, домінували



болі або відчуття важкості у правому підребер'ї, які відзначали у 204 ((60,17±2,65) %) обстежених.

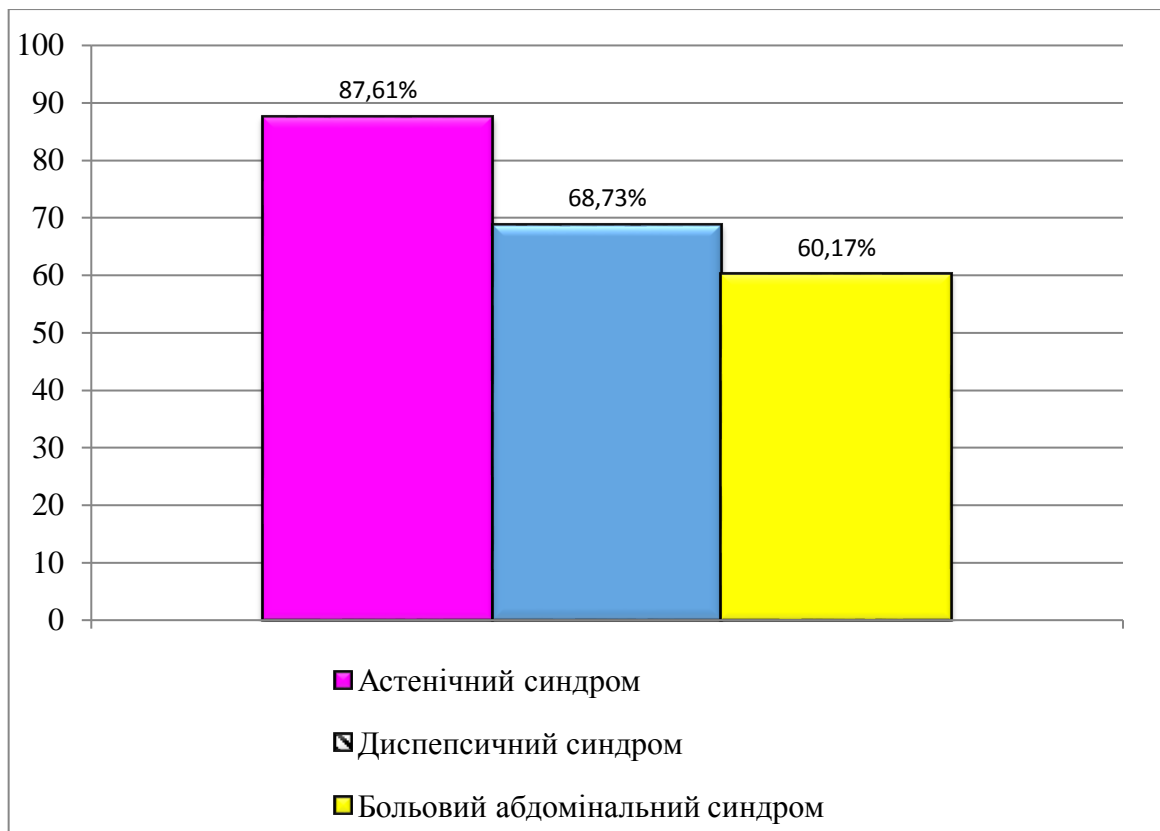


Рис. 3.1 Характеристика скарг хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, n=339

У 133 ((39,23±2,65) %) хворих спостерігалися порушення функції кишечника. Так, у 69 ((20,35±2,18) %) обстежених була визначена схильність до частого та неоформленого стільця, а у 64 ((18,87±2,12) %) осіб була визначена схильність до закрепів. У 87 ((25,66±2,37) %) пацієнтів були скарги на здуття живота.

При об'єктивному обстеженні визначалась болючість при пальпації правого підребер'я у 231 ((68,14±2,53) %) хворих. Гепатомегалія була визначена у 264 ((77,87±2,25) %) осіб. У 123 ((36,28±2,61) %) обстежених була визначена болісність у т. Кера, дещо рідше виявлялась болючість у лівому підребер'ї – 107 ((31,56±2,52) %) осіб. Значно рідше зустрічалась болючість при пальпації пілородуоденальної ділянки 85 ((25,07±2,35) %) та відділів товстої кишки 68 ((20,05±2,17) %) обстежених (рис.3.2).

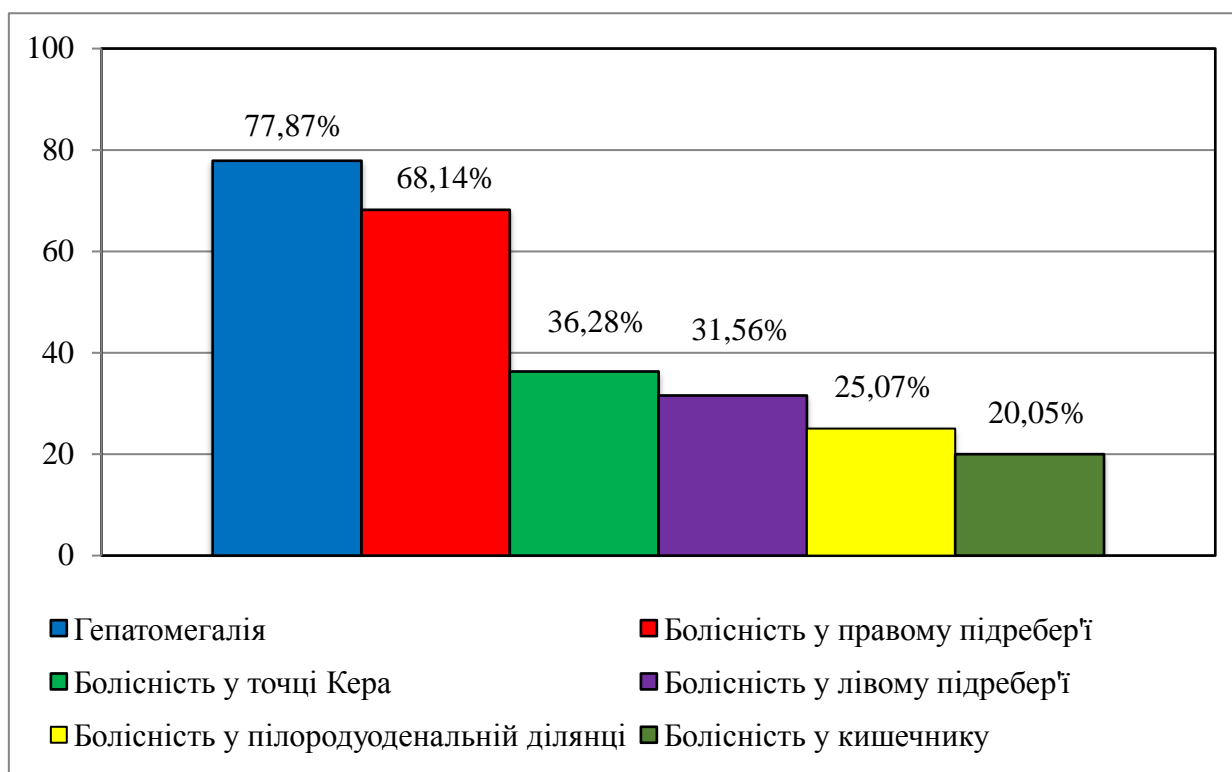


Рис. 3.2 Характеристика об'єктивних симптомів у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, n=339

За результатами проведеного антропометричного дослідження середній індекс маси тіла обстежених хворих до початку лікування складав  $(31,97 \pm 1,32)$  кг/м<sup>2</sup>. При цьому надмірну масу діагностовано у 82  $((24,18 \pm 2,32) \%)$  хворих, ожиріння I ступеня – у 210  $((61,94 \pm 2,63) \%)$  пацієнтів, ожиріння II ступеня – у 45  $((13,27 \pm 1,84) \%)$  хворих. Вимірювання співвідношення ОТ/ОС засвідчило, що більшість пацієнтів 288  $((84,95 \pm 1,94) \%)$  мали андройдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння.

Дослідження загального аналізу крові до початку лікування виявило наступні зміни – у 62  $((18,28 \pm 2,10) \%)$  хворих спостерігалось підвищення рівня лімфоцитів, у 54  $((15,92 \pm 1,98) \%)$  обстежених – підвищення рівня ШОЕ, у 53  $((15,63 \pm 1,97) \%)$  – підвищення кількості моноцитів. Наявність тромбоцитопенії була діагностована у 42  $((12,38 \pm 1,78) \%)$  пацієнтів, а лейкоцитопенія – у 31  $((9,14 \pm 1,56) \%)$  хворих відповідно. Інші показники загального аналізу крові знаходилися в межах норми (табл. 3.1).

Характеристика показників загального аналізу крові у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП до початку лікування, (M±m), n=339

Показник	Вихідний рівень	Кількість хворих	До лікування
Еритроцити, $10^{12}/л$	нормальний	339	4,410,17
Гемоглобін, г/л	нормальний	339	139,24±3,04
Лейкоцити, $10^9/л$	знижений нормальний	31 308	3,14±0,56 5,37±0,79
Лімфоцити, %	підвищений нормальний	62 277	45,98±2,74 32,29±2,58
Моноцити, %	підвищений нормальний	53 286	7,291,28 14,171,65
Тромбоцити, $10^9$ клітин/л	знижений нормальний	42 297	168,04±2,33 279,212,63
ШОЕ, мм/год	підвищений нормальний	53 286	25,08±1,97 11,941,72

Аналіз біохімічного дослідження сироватки крові на початку лікування у більшості хворих виявив порушення функціонального стану печінки. Серед обстежених хворих домінували явища цитолітичного синдрому, більше за рахунок підвищення рівня АлАТ у 294 ((86,72±1,84) %) хворих, у 267 ((78,76±2,22) %) пацієнтів спостерігалось підвищення рівня АсАТ. Прояви мезенхімально-запальної реакції у вигляді підвищення показників тимолової проби визначались у 144 ((42,47±2,68) %) хворих (середній показник по цій групі складав (9,13±0,87) Од. У 122 (35,98±2,60) % пацієнтів було виявлено ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня ЛФ та ГГТ.

Порушення пігментного обміну були виражені помірно, що виражалось зсувами рівня загального білірубіну за рахунок, переважно, непрямой фракції у 104 ((26,79±2,18) %) осіб та його рівень становив у середньому (26,79±2,18) мколь/л. Рівень альбуміну не виходив за межі нормальних значень та становив у середньому (48,23±2,17) Од/л. Порушення ліпідного обміну спостерігалось у 100 %, що характеризувалось підвищенням концентрації загального холестерину (ЗХ) – в середньому до (6,75±0,18) ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїдів – в

середньому до  $(69,78 \pm 2,15)$  од. тригліцеридів (середній рівень складав  $(2,29 \pm 0,14)$  ммоль/л та ЛПНЩ (середній показник по групі становив  $(4,31 \pm 0,25)$  ммоль/л. Такі зміни ліпідного спектра крові супроводжувалися зниженням рівня ЛПВЩ у середньому до  $(1,42 \pm 0,13)$  ммоль/л.

Таблиця 3.2

Характеристика показників біохімічного дослідження крові у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП до початку лікування,  $(M \pm m)$ ,  $n=339$

Показник	Вихідний рівень	Кількість хворих	До лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	підвищений	104	26,792,18
	нормальний	235	11,191,22
Лужна фосфатаза, Од/л	підвищений	122	148,262,69
	нормальний	217	98,77±2,31
Гаммаглутаміл транспептидаза, Од/л	підвищений	122	81,333,18
	нормальний	217	37,82±2,29
Тимолова проба, од. (SH)	підвищений	144	9,13±0,87
	нормальний	195	2,41±0,35
АлАТ, Од/л	підвищений	294	74,272,09
	нормальний	45	22,361,43
АсАТ, Од/л	підвищений	267	54,312,15
	нормальний	72	19,371,68
Альбумін, г/л	нормальний	339	48,232,17
Загальний холестерин, ммоль/л	підвищений	339	6,75±0,18
β -ліпопротеїди, од	підвищений	339	69,78±2,15
Тригліцериди, ммоль/л	підвищений	339	2,290,14
ЛПНЩ, ммоль/л	підвищений	339	4,31±0,25
ЛПВЩ, ммоль/л	знижений	339	1,42±0,13
Коефіцієнт атерогенності	підвищений	339	3,89±0,56

Оцінка стану вуглеводного обміну, згідно з індексом НОМА-IR, виявила ознаки ІР у переважної більшості 279  $((82,30 \pm 2,07) \%)$  хворих (рис. 3.3), середня величина індексу по групі складала  $(3,98 \pm 0,15)$  од. При цьому спостерігалось підвищення рівня глюкози у 99  $(28,57 \pm 6,97) \%$  обстежених. Так, в середньому

показник глюкози по цій групі хворих становив  $(6,31 \pm 0,18)$  ммоль/л, при цьому середній рівень глюкози по всій групі не перевищував межі референтних значень та дорівнював  $(6,86 \pm 0,34)$  ммоль/л. Базальна гіперінсулінемія була виявлена у 127  $(38,09 \pm 7,49)$  % осіб, по цій групі середній показник інсуліну становив  $(24,93 \pm 0,91)$  мкОд/мл, але середній рівень інсуліну по всій групі хворих не виходив за межі норми та складав  $(17,79 \pm 0,92)$  мкОд/мл.

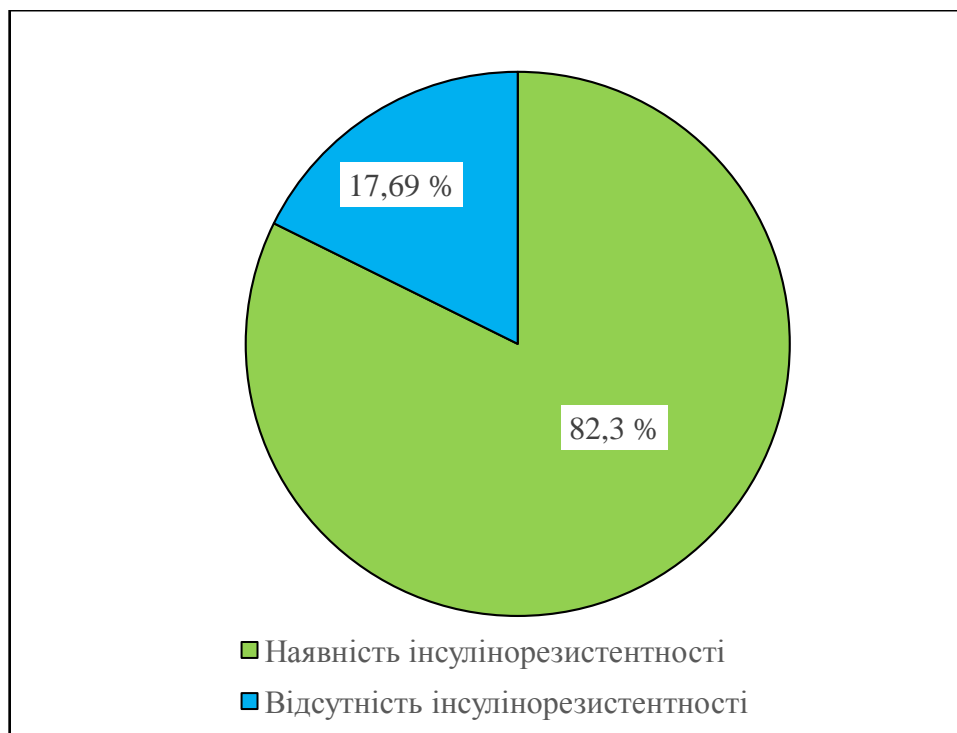


Рис. 3.3 Частота визначення інсулінорезистентності у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП до початку лікування, n=339

За даними ряда дослідників, порушення вуглеводного обміну при НАЖХП зустрічаються в середньому у 74 % хворих [137, 279]. Ми бачимо, що у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП наявність ІР діагностується частіше, тобто HCV-інфекція поглиблює порушення вуглеводного обміну. Відомо, що ІР (як вірус-індукована, так і метаболічна) призводить до розвитку гіперінсулінемії, яка є важливим аспектом формування фіброзу печінки. Гіперінсулінемія стимулює синтез позаклітинного матриксу зірчастими клітинами, що веде до

прогресування процесів фіброгенезу. Все це визначає важливу роль IP у хворих з ХВГС як фактора, що впливає на перебіг патологічного процесу [348].

Таблиця 3.3

Характеристика показників ПОЛ та АОЗ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП до початку лікування, ( $M \pm m$ ),  $n=339$

Показник	Норма	Середнє значення
МДА, мкмоль/л	2,20–4,80	6,98±0,27
ДК, ум. од. Ю	0,58–0,90	1,84±0,19
ЗАА, %	39,60–44,80	35,17±0,91

Дослідження стану системи ПОЛ і АОЗ виявило переважання процесів ПОЛ (табл. 3.5), що виражалось у підвищенні рівня МДА у середньому до (6,98±0,27) мкмоль/л та ДК у середньому до (1,84±0,19) ум. од. Ю у всіх хворих. При цьому кількість ДК в мембранах еритроцитів знаходилась в прямій залежності від активності АЛТ обстежених хворих. Так, у пацієнтів із підвищенням рівня АЛТ середній рівень ДК був більш ніж в 2 рази вище, і в середньому складав (2,14±0,11) ум. од., було встановлено прямий кореляційний зв'язок високої сили між ДК та АЛТ ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,001$ ). Динаміка концентрації МДА були аналогічними, тобто, збільшувалась у міру підвищення активності АЛТ. Також було встановлено прямий кореляційний зв'язок високої сили між МДА та АЛТ ( $r=0,87$ ,  $p < 0,001$ ). Отримані результати близькі до даних інших досліджень [138, 288]. Рівень ЗАА, як одного із показників тяжкості патологічного процесу у печінці, на початку лікування був зниженим та у середньому складав (35,17±1,02) %. Таким чином, в патогенезі ушкодження печінки, обумовленого вірусом гепатиту С та НАЖХП, важливу роль відіграють порушення рівноваги системи ПОЛ та АОЗ із накопиченням токсичних форм вільних радикалів та реактивних метаболітів. Порушення балансу в оксидантній та антиоксидантній системах може сприяти прогресуванню захворювання до термінальних стадій.

Для визначення ступеню гістологічної активності у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП застосували метод FibroMax. Цей метод є унікальною альтернативою біопсії печінки, який широко застосовується у хворих на дифузні захворювання печінки (вірусні гепатити, алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки).

За допомогою методу FibroMax, були отримані наступні результати: до початку лікування у 79 ((23,30±2,29) %) хворих за результатами FibroTest показники дорівнювали (0,12±0,03 ум. од.), що за шкалою METAVIR відповідало F0 (відсутність фіброзу). У 142 ((41,88±2,68) %) осіб показники відповідали рівню F1 ((0,34±0,02 ум. од.)), що можна інтерпретувати як портальний фіброз без формування септ, у 118 ((34,80±2,58) %) осіб показники відповідали рівню F2 ((0,45±0,04) ум. од.), що можна інтерпретувати як наявність портального фіброзу з поодинокими септами. Для оцінки ступеню активності некро-запального процесу був застосований ActiTest, за допомогою якого виявлено, що у 80 ((23,59±2,30) %) пацієнтів ця активність була мінімальною (за шкалою METAVIR відповідала «A1») – (0,34±0,02) ум. од.. У 151 ((44,54±2,69) %) обстеженого активність цього процесу була помірною “A2” – (0,56±0,01) ум. од. У 98 ((28,90±2,46) %) обстежених активність цього процесу була високою «A3» – (0,78±0,03) ум. од.). У всіх обстежених було діагностовано наявність стеатозу печінки. Так у 113 ((33,33±2,56) %) хворих за результатами SteatoTest виявлені ознаки мінімального стеатозу “S1” – (0,35±0,17) ум. од.), у 164 ((48,37±2,71) %) хворих виявлені ознаки помірного стеатозу “S2” – (0,62±0,07) ум. од.), у 62 ((18,28±2,10) %) хворих виявлені ознаки вираженого стеатозу “S3” – (0,76±0,15) ум. од. Алкогольного стеатогепатиту серед обстежених хворих виявлено не було. Одержані дані представлені в таблиці 3.4.

У 207 хворих до початку лікування виявлялась активна реплікація HCV (позитивна ПЛР HCV РНК), з них низький рівень ( $\leq 800\ 000$  МО/мл) вірусологічного навантаження відмічався у 124 ((59,90±3,40) %) обстежених, а високий рівень вірусологічного навантаження ( $> 800\ 000$  МО/мл) – у 83

((40,09±3,40) %) хворих. У всіх цих хворих було діагностовано генотип 1 b (рис. 3.4).

Таблиця 3.4

Характеристика стадій фіброзу печінки, за даними тесту FibroMax, у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП до початку лікування, (M±m), n=339

Стадії фіброзу за шкалою METAVIR	Кількість хворих	Середнє значення за шкалою FibroTest
F0 (відсутність фіброзу)	79(23,30±2,29)	0,12±0,03
F1 (слабковиражений фіброз)	142(41,88±2,68)	0,34±0,02
F2 (помірний фіброз)	118(34,80±2,58)	0,45±0,04
F3 (важкий фіброз)	—	—
F4 (цироз)	—	—

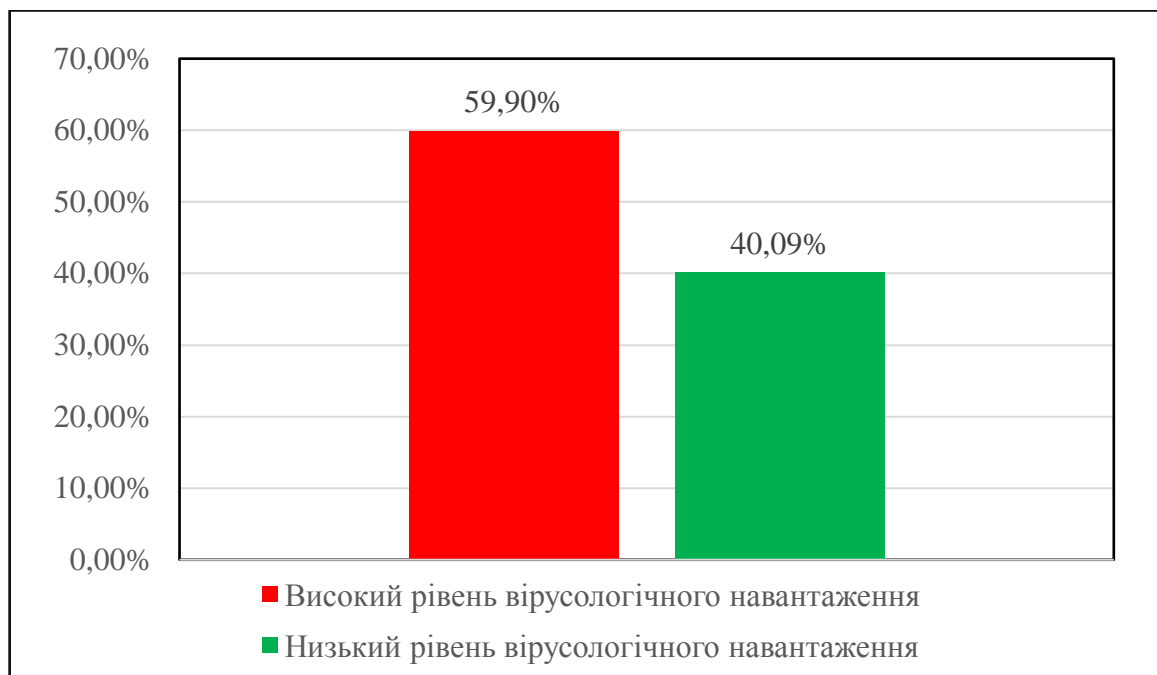


Рис. 3.4 Частота визначення вірусологічного навантаження у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП до початку лікування, n=207

Дослідження профілю цитокінів до початку лікування визначило наявність гіперлептинемії у 249 ((73,45±2,39) %) хворих. Так середній показник лептина по групі складав (19,26±2,17) нг/мл. У 236 ((69,61±2,49) %) обстежених було



діагностовано гіпоадипонектинемію, його середні значення по всім обстеженим хворим становили  $(13,08 \pm 2,34)$  нг/мл.

За даними трансабдомінальної ультрасонографії органів черевної порожнини (ТУС ОЧП), у 286  $((84,36 \pm 1,97) \%)$  хворих було визначено збільшення розмірів печінки, як у косо-вертикальному так і в краніо-каудальному напрямках. У всіх хворих ультрасонографічна структура її паренхіми характеризувалася підвищенням ехогенної щільності від помірно вираженої до вираженої. Також у всіх обстежених були визначені ознаки стеатозу печінки – дифузні зміни тканини печінки різного ступеню виразності, збіднення малюнку судин печінки та зменшення її візуалізації, дистальне затухання ехосигналу при проходженні у глибокі шари печінки. Паралельно проводилось ТУС жовчного міхура, внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоків та підшлункової залози з метою визначення супутньої патології органів панкреатобіліарної зони у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. У 195  $((57,52 \pm 2,68) \%)$  пацієнтів було діагностовано ознаки хронічного безкам'яного холецистититу у вигляді потовщення і ущільнення стінок міхура, посилення його ехогенності, у 114 з цих хворих було визначено наявність негомogeneous вмісту у жовчному міхурі. Діаметр внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоків до початку та впродовж всього курсу лікування зберігався в межах нормальних величин. У 146  $((43,06 \pm 2,68) \%)$  пацієнтів були ознаки хронічного запалення підшлункової залози у вигляді нерівномірного посилення ехогенності, нечіткості контурів, неоднорідності її паренхіми.

За даними бактеріологічного дослідження калу на дисбактеріоз, до лікування у 100 % обстежених хворих були виявлені кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстої кишки. Так, у 208  $((61,35 \pm 2,64) \%)$  хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 89  $((26,25 \pm 2,39) \%)$  пацієнтів – дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 42  $((12,38 \pm 1,78) \%)$  осіб – дисбіоз товстої кишки III ступеня. У 231  $((68,14 \pm 2,53) \%)$  хворих було визначено значне зниження кількості біфідобактерій, у 196  $((57,81 \pm 2,68) \%)$  осіб – зниження кількості лактобактерій. Зменшення кількості біфідо- та лактобактерій діагностовано на фоні зниження

загальної кількості ішеріхій – 177 ((52,21±2,71) %) випадків. При цьому зниження сумарної кількості ішеріхій супроводжувалося появою серед них гемолізуючих 91 ((26,84±2,40) %) випадків та лактозо-негативних 86 (25,36±2,36) %) випадків видів *E.coli*, тобто мікроорганізмів з умовно-патогенними і патогенними властивостями. У 131 ((38,64±2,64) %) хворих було визначено патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді *St. aureus*, клостридій, *Proteus vulgaris*, грибків роду *Candida*.

Вищезначені методи дослідження хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП доповнювали оцінкою якості життя, яка передусім допомагає визначити суб'єктивне сприйняття хворим стану свого здоров'я. За допомогою опитувальника GSRS було визначено, що у 256 ((75,51±2,33) %) пацієнтів, які надходили на курортне лікування, рівень якості життя був низьким. Так, середній показник загальної суми балів за 15 пунктами опитувальника становив 59,5 балів. Лише у 83 ((24,48±2,33) %) хворих середній показник загальної суми балів сягав 19,21, що відповідало високій якості життя (ВЯЖ) (рис. 3.5).

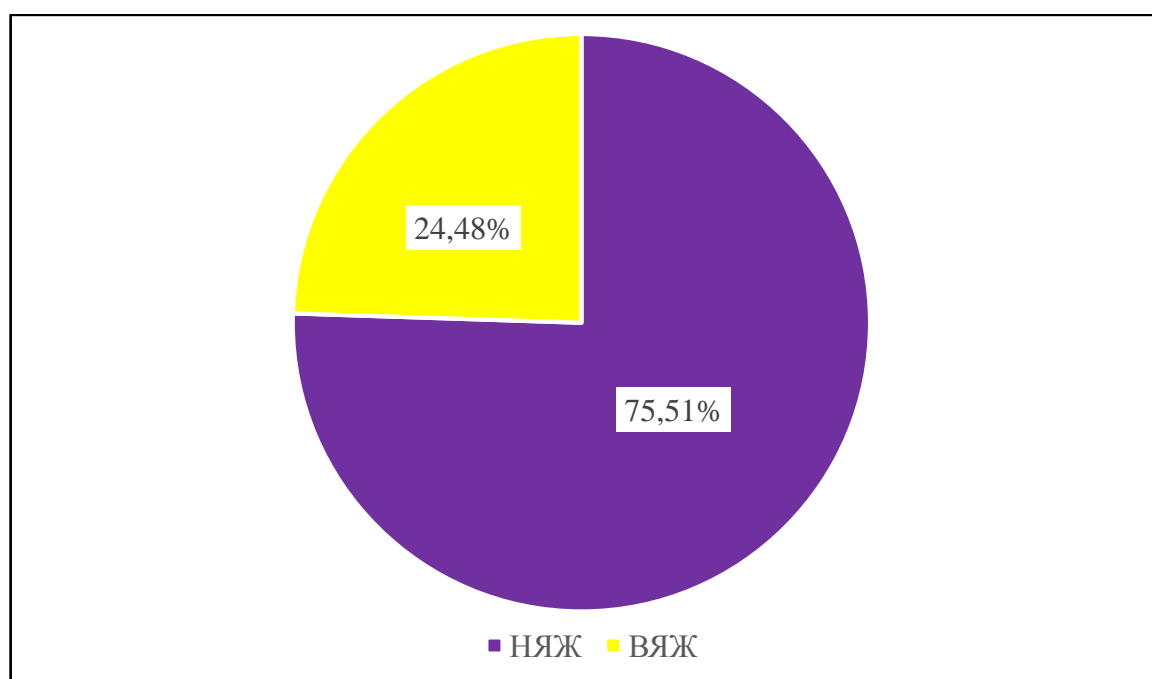


Рис. 3.5 Результати оцінки якості життя хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП до початку лікування, n=339

Було визначено обернений кореляційний зв'язок середньої сили між показниками фіброзу та рівнем якості життя хворих ( $r=-0,68$ ;  $p<0,05$ ), показниками стеатозу та рівнем якості життя хворих ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, за допомогою проведених клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень було визначено, що хворим на ХВГС із супутньою НАЖХП притаманні різноманітні розлади – порушення функціонального стану печінки, порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, дисбаланс цитокінової системи та показників ПОЛ–АОЗ, порушення мікробіоценозу кишечника, наявність гістологічної та некрозапальної активності у печінці, зниження якості життя, що потребує застосування патогенетичного та комплексного підходу до лікування цих хворих.

## РОЗДІЛ 4

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 1 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

#### 4.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань

Обстежено 42 хворих на ХВГС (генотип 1в у фазі реплікації) із супутньою НАЖХП. Серед загальної кількості хворих було 23 жінки – (54,7 6±7,68) % та 19 чоловіків – (45,23±7,68) %. Всі хворі отримували базисний комплекс 1, а саме протівірусну терапію (альфа-2 b інтерферон та рібавірін -12 міс) та дієтичне харчування (середземноморська дієта).

Супутні захворювання органів травлення у пацієнтів цієї групи були представлені, насамперед, хронічним некалькульозним холециститом – 25 (59,52±7,57) % випадків і хронічним панкреатитом – 17 (40,47±7,57) % випадків).

Основні прояви астеничного синдрому – слабкість, підвищену стомлюваність відзначали при надходженні до лікування 39 ((92,85±3,97) %) пацієнтів (табл. 4.1). Прояви диспепсичного синдрому були визначені у 31 ((73,81±6,78) %) пацієнтів. Серед ознак, що характеризують больовий абдомінальний синдром, домінували болі або відчуття важкості у правому підребер'ї 27 ((64,28±7,39) %) осіб. У 17 (40,47±7,51) % хворих були визначені порушення випорожнень у вигляді схильності до частого та неоформленого стільця– 9 (21,42±6,25) % осіб та схильності до закріпів– 8(19,04±5,98) % осіб, у 11(31,42±6,25) % осіб були скарги на вздуття живота .

При об'єктивному обстеженні найчастіше визначалась болючість при пальпації правого підребер'я ((73,81±6,78) %) випадків. Гепатомегалія була визначена у 32 ((76,19±6,57) %) випадків. З однаковою частотою визначалась болючість у лівому підребер'ї та т. Кера – 12 ((28,57±6,97) %) пацієнтів. Значно

рідше зустрічалась болючість при пальпації пілородуоденальної ділянки 8 ((19,04±6,05) %) та відділів товстої кишки 6 ((14,28±5,39) %) обстежених.

Таблиця 4.1

Динаміка основних ознак клінічного перебігу захворювання під впливом базисного комплексу 1 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=42, кількість хворих, %.

Скарги та ознаки	До лікування	Після лікування							
		Через 1 міс	p <sub>1</sub>	Через 3 міс	p <sub>2</sub>	Через 6 міс	p <sub>3</sub>	через 12 міс	p <sub>4</sub>
Астенічний синдром	39 (92,85±±3,92)	37 (88,09±±4,99)	>0,05	20 (47,61±±7,70)	<0,001	18 (42,85±±7,63)	<0,001	12 (28,57±±6,97)	<0,001
Больовий синдром	27 (64,28±±7,39)	23 (54,76±±7,68)	>0,05	18 (42,85±±7,63)	<0,05	13 (30,95±±7,13)	<0,003	7 (16,66±±5,75)	<0,001
Диспепсичний синдром	31 (73,81±±6,78)	29 (69,04±±7,13)	>0,05	27 (64,28±±7,39)	>0,05	25 (59,52±±7,57)	>0,05	23 (54,76±±7,68)	>0,05
Гепатомегалія	32 (76,19±±6,57)	27 (64,28±±7,39)	>0,05	22 (52,38±±7,70)	<0,05	19 (45,23±±7,68)	<0,003	16 (38,09±±7,49)	<0,003
Болючість при пальпації правого підребер'я	31 (73,81±±6,78)	28 (66,66±±7,27)	>0,05	21 (50,00±±7,71)	<0,05	18 (42,85±±7,63)	<0,003	16 (38,09±±7,49)	<0,003

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Аналіз результатів лікування через 1 місяць виявив незначні зміни щодо зменшення проявів основних клінічних синдромів (див. табл. 4.1). У 37 (88,09±±4,99) % пацієнтів зберігались ознаки астенічного синдрому (загальна слабкість, підвищена втомлюваність), причому ступінь їх виразності був однаковим у порівнянні з початком лікування (p>0,05). Наприкінці третього місяця лікування астенічний синдром залишався у 20 (47,61±±7,70) % осіб, наприкінці шостого місяця лікування прояви астенічного синдрому турбували

18 ( $42,85 \pm 7,63$ ) % хворих, через рік лікування скарги астеничного характеру залишались у 12 ( $28,57 \pm 6,97$ ) % осіб (див. табл. 4.1).

Протягом всього лікування прояви больового абдомінального синдрому зменшувались (табл.4.1), через місяць лікування зміни були невірогідними ( $p > 0,05$ ), після 3 місяця лікування у 9 ( $21,42 \pm 6,33$ ) % осіб зникли скарги на болі у правому підребер'ї, через 6 місяців лікування зберігались вірогідні зміни щодо проявів больового синдрому ( $p < 0,003$ ), через рік лікування скарги залишались у 7 ( $16,66 \pm 5,75$ ) % хворих ( $p < 0,001$ ).

Не була вірогідною динаміка ознак диспепсичного синдрому ( $p > 0,05$ ), що проявлялося зберіганням скарг на гіркоту у роті, метеоризм, відриг повітрям у більшості хворих протягом всього курсу лікування (див. табл.4.1), що пов'язано з появою низки побічних ефектів ПВТ. На порушення функції кишечника проведене лікування не впливало, що характеризувалося зберіганням проносів у 9 ( $21,42 \pm 6,33$ ) % хворих, закріпів у 7 ( $16,66 \pm 5,75$ ) % хворих, вздуття живота у 10 ( $23,81 \pm 6,50$ ) % обстежених.

Грипоподібний синдром, який виникав після перших ін'єкцій препарату інтерферону реєструвався у 33 ( $78,57 \pm 6,33$ ) % хворих, проявлявся явищами інтоксикації у вигляді фебрильної лихоманки, ознобу, нудоти, м'язово-суглобних болів і корегувався прийомом препарату «парацетамол». Зменшення або ліквідацію цих проявів спостерігали в середньому по групі на 8 – 10 ін'єкцію інтерферону (торгова назва – «реальдирон»).

При об'єктивному обстеженні визначалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) зменшення болючості при пальпації правого підребер'я та розмірів печінки, але не раніше третього місяця від початку лікування, наприкінці лікування гепатомегалія та болісність при пальпації правого підребер'я визначались з однаковою частотою, а саме – 16 ( $38,09 \pm 7,49$ ) % випадків .

За результатами проведеного антропометричного дослідження середній індекс маси тіла по групі хворих складав ( $30,97 \pm 1,29$ ) кг/м<sup>2</sup>. При цьому надмірну масу діагностовано у 7 ( $16,66 \pm 5,75$ ) % хворих, ожиріння I ступеня – у 29 ( $69,04 \pm 7,13$ ) % випадків, ожиріння II ступеня – у 6 ( $14,28 \pm 5,39$ ) % хворих.

Вимірювання співвідношення ОТ/ОС засвідчило, що більшість пацієнтів ((78,57±6,33) %) мали андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння.

Застосування базисного комплексу лікування сприяло зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на (4,89±0,21) кг, хоча індекс маси тіла під впливом лікування суттєво не змінився – його показник у середньому дорівнював (30,28±1,19) кг/м<sup>2</sup>.

#### **4.2 Динаміка показників загального аналізу крові**

Дослідження загального аналізу крові до початку лікування визначило наступні зміни – у 9 хворих було зареєстровано зниження кількості тромбоцитів, а у 7 пацієнтів зниження рівня лейкоцитів. У 8 (19,04±6,05) % осіб було визначено підвищення рівня лімфоцитів та моноцитів. У 6 (14,28±5,39) % осіб було визначено підвищення рівня ШОЕ. Інші показники загального аналізу крові знаходилися в межах норми (табл. 4.2).

Через 1 місяць від початку лікування у 16 (38,09±7,49) % хворих було визначено наявність анемії, при цьому середній рівень гемоглобіну та еритроцитів становив у цих хворих відповідно (110,00±3,12) г/л та (3,54±0,21)·10<sup>12</sup> клітин/л, хоча середній показник по групі досягав нормальних значень (табл.4.2). У половини пацієнтів була визначена лейкоцитопенія, у 19 (45,23±7,68) % обстежених реєструвалася тромбоцитопенія, однак це не потребувало відміни лікування. Також було визначено підвищення рівня лімфоцитів у 27 (64,28±7,39) % осіб, моноцитів у 23(54,76±7,68) % обстежених, ШОЕ у 16 (38,09±7,49) % хворих.

Дослідження загального аналізу крові через 3 місяці від початку лікування визначило прогресування негативної динаміки щодо показників червоної крові (середній рівень гемоглобіну становив (124,00±2,74) г/л проти (138,00±3,23) г/л на початку лікування, (p<sub>2</sub><0,001). Також вірогідною була динаміка щодо

посилення цитопенічного синдрому ( $p_2 < 0,001$ ), що відповідно відображено у таблиці 4.2. У більшості обстежених спостерігалось вірогідне підвищення рівня лімфоцитів ( $p_2 < 0,001$ ) та моноцитів ( $p_2 < 0,001$ ). Було визначено поступове зменшення рівня ШОЕ, але ці зміни залишались невірогідними ( $p_2 > 0,1$ ).

Таблиця 4.2

Динаміка показників загального аналізу крові  
під впливом базисного комплексу 1 у хворих на ХВГС  
із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=42$

Показники	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	$p_1$	через 3 міс	$p_2$	через 6 міс	$p_3$	через 12 міс	$p_4$
Еритроцити, $10^{12}$ клітин/л	4,63± ±0,17	4,72± ±0,13	>0,5	4,45± ±0,11	>0,2	4,51± ±0,15	>0,5	4,53± ±0,12	>0,5
Гемоглобін, г/л	138,00± ±3,23	131,00± ±2,65	>0,1	124,00± ±2,74	<0,001	123,00± ±3,16	<0,001	122,00± ±3,14	>0,001
Лейкоцити, $10^9$ клітин/л	4,83± ±0,29	3,59± ±0,24	<0,001	3,11± ±0,25	<0,001	2,93± ±0,24	<0,001	2,89± ±0,19	<0,001
Лімфоцити, %	31,70± ±1,54	42,00± ±2,24	<0,001	39,72± ±1,54	<0,001	33,31± ±1,54	>0,5	32,49± ±1,53	>0,5
Моноцити, %	9,51± ±0,62	11,32± ±0,63	<0,05	13,11± ±0,62	<0,001	12,64± ±0,62	<0,001	13,74± ±0,58	<0,001
Тромбоцити, $10^9$ клітин/л	205,00± ±6,69	169,00± ±9,23	<0,001	131,24± ±9,14	<0,001	128,17± ±7,23	<0,001	118,24± ±7,11	<0,001
ШОЕ, мм/год	9,77± ±1,71	15,61± ±1,37	<0,01	12,93± ±1,72	>0,1	12,74± ±1,11	>0,1	11,27± ±1,52	>0,5

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

Дослідження загального аналізу крові через 6 місяців від початку лікування визначило зберігання анемічного синдрому та вірогідне прогресування ( $p_3 < 0,001$ ) цитопенічного синдрому (див. табл. 4.2). У більшості обстежених спостерігалось вірогідне підвищення рівня моноцитів ( $p_3 < 0,001$ ). Невірогідною залишалась динаміка стосовно рівня ШОЕ ( $p_3 > 0,1$ ).

Через рік від початку лікування у хворих продовжували зберігатись та прогресувати ознаки анемічного та цитопенічного синдромів (див. табл. 4.2).



Також у більшості 28 ( $66,66 \pm 7,27$ ) % обстежених спостерігалось вірогідне підвищення рівня моноцитів ( $p_4 < 0,001$ ). Рівень показника ШОЕ зменшився у порівнянні із початком лікування, але ці зміни були невірогідними ( $p_4 > 0,5$ ).

#### **4.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, ПОЛ та АОЗ, тесту Fibro Max.**

При проведенні біохімічного дослідження сироватки крові на початку лікування у більшості хворих даної групи були виявлені порушення функціонального стану печінки. Серед обстежених хворих домінували явища цитолітичного синдрому, більш за рахунок підвищення рівня АлАТ у 32 ( $76,19 \pm 6,57$ ) % хворих, у 22 ( $52,38 \pm 7,70$ ) % пацієнтів визначено збільшення рівня АсАТ. У 17 ( $40,47 \pm 7,57$ ) % хворих визначалося підвищення показників тимолової проби (середній показник по цій групі складав  $(8,22 \pm 0,96)$  Од). У 16 ( $38,09 \pm 7,49$ ) % пацієнтів було виявлено ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня білірубину, ЛФ та ГГТ. Рівень  $\alpha$ -амілази крові у більшості обстежених належав до нормальних значень та складав у середньому  $(73,12 \pm 6,13)$  Од/л. Порушення ліпідного обміну виявлено у 100 %, що характеризувалося підвищенням концентрації ЗХ,  $\beta$ -ліпопротеїдів, ТГ, ЛПНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ (табл. 4.3).

При проведенні біохімічного дослідження сироватки крові через 1 місяць від початку лікування у більшості хворих даної групи порушення функціонального стану печінки залишалися майже незмінними (табл. 4.3). Так, було визначено збільшення кількості хворих з ознаками цитолітичного синдрому (підвищення рівня АлАТ у  $(85,71 \pm 5,39)$  % обстежених), рівня АсАТ у  $(66,66 \pm 7,27)$  % пацієнтів. У 16 ( $38,09 \pm 7,49$ ) % пацієнтів зберігались ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня білірубину, ЛФ та ГГТ). У  $(23,81 \pm 6,57)$  % хворих визначалося підвищення показників тимолової проби (середній показник по всій групі дорівнював  $(5,06 \pm 0,55)$  Од)). Позитивного

впливу обраного комплексу лікування на показники ліпідного обміну не визначено ( $p_1 > 0,5$ ).

Аналіз функціонального стану печінки через 3 місяці від початку лікування продемонстрував вірогідне зниження ( $p_2 < 0,02$ ) рівня АлАТ та АсАТ у ( $52,38 \pm 7,70$ ) % хворих, але повної ліквідації синдрому цитолізу досягнуто не було. Вірогідною ( $p_2 < 0,001$ ) була динаміка щодо повної нормалізації показників ЛФ, ГГТ, загального білірубіну (табл. 4.3). Вірогідних змін з боку показників ліпідного обміну нами не визначено ( $p_2 > 0,2$ ).

Аналіз результатів біохімічного дослідження сироватки крові через 6 місяців від початку лікування встановив вірогідне ( $p_3 < 0,001$ ) зниження рівня АлАТ та АсАТ, хоча повного усунення цитолітичного синдрому досягнуто не було. У ( $19,04 \pm 6,05$ ) % хворих показник тимолової проби залишався підвищеним. Позитивного впливу обраного комплексу лікування на показники ліпідного обміну не визначено ( $p_3 > 0,1$ ).

Через рік від початку лікування було визначено вірогідну ( $p_4 < 0,001$ ) динаміку ознак цитолітичного синдрому, хоча повної нормалізації показників АлАТ та АсАТ не було досягнуто. У ( $11,90 \pm 4,99$ ) % хворих показник тимолової проби залишався підвищеним. Залишалась невірогідною динаміка ( $p_4 > 0,1$ ) щодо показників ліпідного обміну (табл. 4.3).

Вивчення стану вуглеводного обміну, згідно з індексом НОМА-ІR, виявило ознаки ІR у 34 ( $80,95 \pm 6,05$ ) % хворих (табл. 4.4). При цьому гіперглікемія натще спостерігалася у 12 ( $28,57 \pm 6,97$ ) % обстежених, так у середньому показник глюкози по цій групі хворих становив ( $6,27 \pm 0,19$ ) ммоль/л, середній показник рівня глюкози по всій групі не перевищував межі референтних значень. Базальна гіперінсулінемія була виявлена у 16 ( $38,09 \pm 7,49$ ) % осіб, середній рівень інсуліну по групі не виходив за межі норми та становив ( $16,14 \pm 0,37$ ) мкОд/мл.

Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=42$

Показники	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс.	p1	Через 3 міс.	p2	Через 6 міс.	P3	через 12 міс.	p4
Загальний білірубін мкмоль/л	10,84± ±1,35	13,11± ±2,63	>0,5	12,41± ±1,23	>0,5	10,74± ±1,35	>0,5	11,09± ±1,32	>0,5
АлАТ, Од./л	72,27± ±14,50	84,32± ±15,31	>0,5	42,37± ±5,42	<0,02	26,71± ±4,02	<0,001	24,18± ±3,94	<0,001
АсАТ, Од./л	52,17± ±6,64	54,29± ±6,73	>0,5	36,25± ±4,31	<0,02	22,15± ±3,35	<0,001	19,38± ±2,74	<0,001
ЛФ, Од./л	137,03± ±10,23	134,28 ± ±10,09	>0,5	92,75± ±8,21	<0,001	83,68± ±7,65	<0,001	74,92± ±6,89	<0,001
ГГТ, Од./л	82,37± ±6,55	81,97± ±6,17	>0,5	37,08± ±5,87	<0,001	37,08± ±5,87	<0,001	35,64± ±5,72	<0,001
Тимолова проба, од. (SH)	5,54± ±0,42	5,06± ±0,55	>0,5	4,29± ±0,21	>0,5	3,18± ±0,43	<0,001	2,27± ±0,36	<0,001
Амілаза крові, Од./л	73,12± ±6,13	77,24± ±6,18	>0,5	79,18± ±6,21	>0,5	78,34± ±6,15	>0,5	76,29± ±6,11	>0,5
Альбумін, г/л	50,72± ±1,36	49,63± ±1,42	>0,5	47,38± ±1,36	>0,5	47,69± ±1,44	>0,5	48,13± ±1,41	>0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	6,78± ±0,13	6,61± ±0,11	>0,2	6,58± ±0,12	>0,2	6,55± ±0,14	>0,2	6,51± ±0,17	>0,2
В-ліпопротеїди, од.	71,16± ±2,09	69,85± ±2,14	>0,5	67,05± ±2,03	>0,1	66,89± ±2,11	>0,1	66,12± ±2,15	>0,1
Тригліцериди, ммоль/л	2,24± ±0,11	2,18± ±0,07	>0,5	2,07± ±0,09	>0,2	2,04± ±0,08	>0,1	2,03± ±0,09	>0,1

Показники	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс.	p1	Через 3 міс.	p2	Через 6 міс.	P3	через 12 міс.	p4
ЛПНЩ, ммоль/л	4,39± ±0,27	4,19± ±0,15	>0,5	3,98± ±0,13	>0,2	3,95± ±0,11	>0,1	3,91± ±0,09	>0,1
ЛПВЩ, mmol/l	1,57± ±0,08	1,62± ±0,05	>0,5	1,71± ±0,09	>0,2	1,73± ±0,11	>0,2	1,75± ±0,13	>0,2
Коефіцієнт атерогенності	4,07± ±0,35	3,92± ±0,26	>0,5	3,89± ±0,21	>0,5	3,75± ±0,19	>0,5	3,73± ±0,16	>0,5

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування

Вивчення динаміки показників вуглеводного обміну протягом всього курсу лікування визначило невірогідну динаміку щодо нормалізації рівня глюкози в хворих із початковим її підвищенням (середній показник по групі через рік після лікування становив – (6,12±0,11) ммоль/л), хоча середні показники по групі продовжували залишатися в референтних межах (табл. 4.4). Була невірогідною динаміка щодо зменшення концентрації інсуліну (p>0,5) та рівня індексу НОМА-IR (p>0,5).

Таблиця 4.4

Динаміка показників інсулінорезистентності під впливом базисного комплексу 1 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=42

Показник	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	p1	через 3 міс	p2	через 6 міс	P3	через 12 міс	p4
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	5,79± ±0,21	5,82± ±0,23	>0,5	5,77± ±0,21	>0,5	5,69± ±0,18	>0,5	5,67± ±0,22	>0,5
Інсулін, мкод/л	16,14± ±0,37	16,07± ±0,35	>0,5	15,98± ±0,27	>0,5	15,95± ±0,26	>0,5	15,97 ± ±0,22	>0,5
Індекс НОМА-IR	4,56± ±0,18	4,59± ±0,16	>0,5	4,55± ±0,13	>0,5	4,51± ±0,13	>0,5	4,38± ±0,11	>0,5

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Дослідження стану системи ПОЛ і АОЗ у хворих даної групи визначило переважання процесів ПОЛ (табл. 4.5), що виражалось у підвищенні рівня МДА у середньому до  $(6,81 \pm 0,35)$  мкмоль/л та ДК у середньому до  $(1,85 \pm 0,12)$  ум. од. ІО Рівень ЗАА, як одного із показників тяжкості патологічного процесу у печінці, на початку лікування був зниженим та у середньому складав  $(35,03 \pm 2,45)$  %.

Таблиця 4.5

Динаміка показників системи ПОЛ і АОЗ під впливом базисного комплексу 1 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП,  $(M \pm m)$ ,  $n=42$

Показник	До лікування	Після лікування							
		Через 1 міс	$p_1$	через 3 міс	$p_2$	Через 6 міс	$p_3$	через 12 міс	$p_4$
МДА, мкмоль/л	$6,81 \pm 0,35$	$6,72 \pm 0,30$	$>0,5$	$6,69 \pm 0,25$	$>0,5$	$6,60 \pm 0,23$	$>0,5$	$6,23 \pm 0,45$	$>0,2$
ДК, ум. од. ІО	$1,85 \pm 0,12$	$2,09 \pm 0,10$	$>0,1$	$2,05 \pm 0,13$	$>0,2$	$1,9 \pm 0,10$	$>0,5$	$1,57 \pm 0,18$	$>0,2$
ЗАА, %	$35,03 \pm 2,45$	$34,92 \pm 2,52$	$>0,5$	$35,12 \pm 2,55$	$>0,5$	$35,25 \pm 2,57$	$>0,5$	$36,08 \pm 2,40$	$>0,5$

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

Аналіз даних показників ПОЛ та АОЗ протягом всього курсу лікування свідчить про відсутність вірогідних змін рівня МДА і ДК ( $p_4 > 0,2$ ), так наприкінці лікування їх середні показники продовжували залишатись підвищеними від нормальних значень, а саме –  $(6,23 \pm 0,45)$  мкмоль/л і  $(1,57 \pm 0,18)$  ум. од. ІО відповідно (табл. 4.4). Рівень ЗАА на початку лікування був нижче норми та складав  $(35,00 \pm 2,45)$  % і на протязі всього курсу лікування майже не змінився  $(36,08 \pm 2,40)$  % ( $p > 0,5$ ) (див. табл. 4.5).

Для визначення ступеню гістологічної активності у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП застосували метод FibroMax, за допомогою якого були отримані наступні результати: до початку лікування у 10  $(23,81 \pm 6,57)$  % хворих за результатами FibroTest показники дорівнювали  $(0,13 \pm 0,02)$  ум. од.), що за шкалою METAVIR відповідало F0 (відсутність фіброзу). У 18  $(42,85 \pm 7,63)$  % осіб показники відповідали рівню F1  $(0,35 \pm 0,05)$  ум. од.), що можна

інтерпретувати як порталний фіброз без формування септ, у 14 (33,33±7,27) % осіб показники відповідали рівню F2 (0,48±0,05 ум. од.), що можна інтерпретувати як наявність порталного фіброзу з поодинокими септами. Для оцінки ступеню активності некро-запального процесу був застосований ActiTest за допомогою якого виявлено, що у 11 (26,19±6,78) % пацієнтів ця активність була мінімальною (за шкалою METAVIR відповідало «A1») – (0,34±0,03 ум. од.). У 16 (38,09±7,49) % обстежених активність цього процесу була помірною «A2» – (0,57±0,04 ум. од.). У 15 (35,71±7,39) % обстежених активність цього процесу була високою «A3» – (0,79±0,02 ум. од.). У всіх обстежених було діагностовано наявність стеатозу печінки, так у 13 (30,95±7,13) % хворих за результатами SteatoTest виявлені ознаки мінімального стеатозу «S1» – (0,37±0,03 ум. од.), у 20 (47,61±7,70) % хворих виявлені ознаки помірного стеатозу «S2» – (0,61±0,09 ум. од.), у 9 (21,42±6,33) % хворих виявлені ознаки значного стеатозу «S3» – (0,81±0,07 ум. од.). Алкогольного стеатогепатиту серед обстежених хворих виявлено не було.

Аналіз результатів FibroMax проведений через рік лікування, визначив регрес фібротичних процесів у всіх хворих, які отримали ВВ. У всіх хворих з початковим рівнем фіброзу «F1» цей показник вірогідно знизився до рівня «F0» ( $p < 0,001$ ). У 4 (9,52±4,52) % пацієнтів з початковим рівнем фіброзу «F2» спостерігалось зниження його рівня до «F1», у решти (23,81±6,57 %) хворих змін не відмічалось. У всіх пацієнтів з мінімальною активністю некро-запального процесу («A1») спостерігалось його вірогідне зниження до рівня «A0» ( $p < 0,001$ ), у 11 (26,19±6,78) % хворих з помірною активністю («A2») – до рівня «A1» ( $p < 0,003$ ). Слід зауважити, що зниження активності некро-запального процесу було визначено у пацієнтів з наявністю ВВ.

Аналіз результатів SteatoTest проведений через рік лікування, не виявив вірогідних змін ( $p > 0,05$ ) по всій групі хворих.

#### 4.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді

У всіх хворих до початку лікування виявлялась активна реплікація HCV (позитивна ПЛР HCV РНК), з них низький рівень вірусологічного навантаження відмічався у 23 ( $54,76 \pm 7,68$ ) %, а високий рівень вірусологічного навантаження – у 19 ( $45,23 \pm 7,68$ ) % хворих (табл. 4.6). Через місяць від початку лікування швидкої ВВ у всіх хворих контрольної групи не спостерігалось. Рання ВВ, через 3 місяця від початку лікування була отримана у 10 ( $23,81 \pm 6,57$ ) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження, у хворих з початково високим вірусологічним навантаженням у ці строки такої відповіді не спостерігалось. Повільна ВВ була отримана ще у 12 ( $28,57 \pm 6,97$ ) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження, а у пацієнтів з початково високим рівнем вірусологічного навантаження ВВ так і не було отримано. Наприкінці лікування ці показники залишились на тому ж рівні.

Таким чином, наприкінці лікування тільки у 22 ( $52,38 \pm 7,70$ ) % хворих контрольної групи за рахунок пацієнтів з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження, була досягнута вірусологічна відповідь (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді під впливом базисного комплексу 1 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=42$

Наявність вірусу до лікування (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді у групі				
	Швидка вірусологічна відповідь %	Рання вірусологічна відповідь %	Повільна вірусологічна відповідь %	Вірусологічна відповідь (загалом) %	p
100,00	—	$23,81 \pm 6,57$	$28,57 \pm 6,97$	$52,38 \pm 7,70$	<0,001
Початковий рівень вірусологічного навантаження (МО/мл) (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді в залежності від вірусологічного навантаження				
	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.	Вірусологічна відповідь (загалом) %

Наявність вірусу до лікування (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді у групі				
	Швидка вірусологічна відповідь %	Рання вірусологічна відповідь %	Повільна вірусологічна відповідь %	Вірусологічна відповідь (загалом) %	p
низький ( $\leq 800\,000$ МО/мл) (54,76 $\pm$ 7,68) % n = 23	—	23,81 $\pm$ 6,57	52,38 $\pm$ 7,70	52,38 $\pm$ 7,70	52,38 $\pm$ 7,70
високий ( $> 800\,000$ МО/мл) (45,23 $\pm$ 7,68) % n = 19	—	—	—	—	—

Примітка. Величину «р» розраховували між показниками до та після лікування «—» – відсутність вірусологічної відповіді.

#### 4.5 Динаміка профілю цитокінів

Вивчення профілю цитокінів до початку лікування (табл. 4.7) виявило гіперлептинемію у 30 (71,42 $\pm$ 6,90) % хворих, так середній показник лептина по групі складав (26,39 $\pm$ 2,97) нг/мл. У 29 (69,04 $\pm$ 7,06) % обстежених було діагностовано гіпоадипонектинемію, його середні значення по групі становили (13,28 $\pm$ 2,47) нг/мл.

Аналіз профілю цитокінів протягом року лікування (табл. 4.7) засвідчив відсутність вірогідного впливу ( $p_4 > 0,5$ ) ПВТ та дієтичного харчування на рівень лептину та адипонектину у даній групі. Так, середній показник лептину через 12 місяців лікування залишався підвищеним – (24,86 $\pm$ 1,72) нг/мл ( $p_4 > 0,5$ ), а середній показник адипонектина залишався зниженим у порівнянні із референтними значеннями – (15,07 $\pm$ 2,09) нг/мл ( $p_4 > 0,5$ ).



Динаміка профілю цитокінів під впливом базисного комплексу 1 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=42.

Показник	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	p <sub>1</sub>	через 3 міс	p <sub>2</sub>	через 6 міс	p <sub>3</sub>	через 12 міс	p <sub>4</sub>
Лептин, нг/мл	26,39± ±2,97	25,87± ±2,59	>0,5	25,09± ±1,98	>0, 5	24,97± ±1,74	>0,5	24,86± ±1,72	>0,5
Адипонектин, нг/мл	13,28± ±2,47	13,95± ±2,23	>0,5	14,09± ±2,18	>0, 5	14,98± ±2,11	>0,5	15,07± ±2,09	>0,5

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

#### **4.6 Динаміка показників трансабдоминальної ультрасонографії органів черевної порожнини**

До початку лікування у 33 (78,57±6,33) % хворих за даними ТУС ОЧП визначено збільшення розмірів печінки, як у косо-вертикальному так і в краніо-каудальному напрямках. У всіх хворих ультрасонографічна структура її паренхіми мала рівень від помірно вираженого до вираженого підвищення ехогенності. Також у всіх обстежених були визначені ознаки стеатозу печінки – дифузні зміни тканини печінки різного ступеню виразності, збіднення малюнку судин печінки та зменшення її візуалізації, дистальне згасання ехосигналу при проходженні у глибокі шари печінки.

Паралельно проводилось ТУС жовчного міхура, внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоків та підшлункової залози з метою виявлення супутньої патології органів панкреатобіліарної зони у хворих цієї групи. У 25 (59,52±5,57) % пацієнтів було знайдено ознаки хронічного безкам'яного холецистити у вигляді потовщення і ущільнення стінок міхура, посилення ехогенності його ехогенності, вмісту у 16 з цих хворих було визначено наявність негомogeneous вмісту у жовчному міхурі.

Діаметр внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоків до початку та впродовж всього курсу лікування зберігався в межах нормальних величин. У 17 (40,47±7,57) % пацієнтів були ознаки хронічного запалення підшлункової залози у вигляді нерівномірного посилення ехогенності, нечіткості контурів, неоднорідності її паренхіми.

Аналіз даних ТУС ОЧП проведений впродовж всього курсу лікування не виявив суттєвих позитивних змін з боку органів гепатопанкреатобіліарної зони ( $p > 0,05$ ), у 100 % обстежених залишались сонографічні ознаки стеатозу печінки. У 22 хворих, які отримали ВВ спостерігалось зменшення ехогенності ( $p < 0,001$ ) та розмірів печінки ( $p < 0,001$ ), що відповідало сонографічним ознакам зменшення інтенсивності запального процесу у печінці.

#### **4.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу**

За даними бактеріологічного дослідження калу на дисбактеріоз, до лікування у 100 % обстежених хворих були виявлені кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстої кишки. Так у 28 (66,66±7,20) % хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 9 (21,42±6,25) % пацієнтів – дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 5 (11,90±4,90) % осіб – дисбіоз товстої кишки III ступеня. У 29 (69,04±7,06) % хворих було визначено значне зниження кількості біфідобактерій, у 23 (54,76±7,61) % осіб – зниження кількості лактобактерій. Зменшення кількості біфідо- та лактобактерій діагностовано на фоні зниження загальної кількості ішерихій – 27 (64,28±7,33) % випадків. При цьому зниження сумарної кількості ішерихій супроводжувалося появою серед них гемолізуючих 16 (38,09±7,43) % обстежених та лактозо-негативних 11(26,19±6,71) % випадків видів *E.coli*, тобто мікроорганізмів з умовно-патогенними і патогенними властивостями. У 19 (45,23±7,61) % хворих було визначено патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді *St. aureus*, клостридій, *Proteusvulgaris*, грибків роду *Candida*.

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження калу, проведений через рік лікування хворих із застосуванням ПВТ та дієтотерапії виявив відсутність вірогідної динаміки щодо ( $p>0,05$ ) нормалізації дисбіотичних розладів кишечника. Наприкінці лікування у 100 % обстежених хворих залишалися кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстої кишки. Так у 25 ( $59,52\pm 7,20$ ) % хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 8 ( $19,04\pm 5,98$ ) % пацієнтів – дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 9 ( $21,42\pm 6,25$ ) % осіб – дисбіоз товстої кишки III ступеня.

#### **4.8 Результати оцінки якості життя хворих**

У всіх хворих даної групи проводили оцінку якості життя до лікування та через рік прийому протівірусних препаратів на фоні дієтотерапії. За даними опитувальника GSRS, до лікування у 32 ( $76,19\pm 6,50$ ) % пацієнтів було визначено зниження якості життя, середній показник загальної суми балів у цих хворих становив ( $59,01\pm 1,82$ ) бала. Високу якість життя було зареєстровано у 10 ( $23,81\pm 6,50$ ) % обстежених. У цих осіб середній показник загальної суми балів становив ( $21,52\pm 1,38$ ). Як видно з даних, наведених на рис. 4.1, після лікування визначено деяке підвищення якості життя хворих, яке характеризувалося позитивною тенденцією до збільшення кількості хворих з високою якістю життя – 10 ( $23,81\pm 6,50$ ) % пацієнтів до лікування та 17 ( $40,47\pm 7,51$ ) % пацієнтів після лікування ( $p>0,05$ ).

Таким чином, застосування базисного комплексу 1 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП не сприяло усуненню ознак диспепсичного синдрому ( $p>0,05$ ) протягом всього курсу лікування, повільно зменшувало ознаки астеничного та больового синдромів лише наприкінці 3 місяця лікування. Слід визначити, що біохімічна відповідь у пацієнтів відбувалася повільно, вірогідного ( $p>0,05$ ) впливу на показники вуглеводного, ліпідного обміну,

показники ПОЛ та АОЗ, рівень цитокінів, дисбіотичні розлади, показники якості життя не визначено.

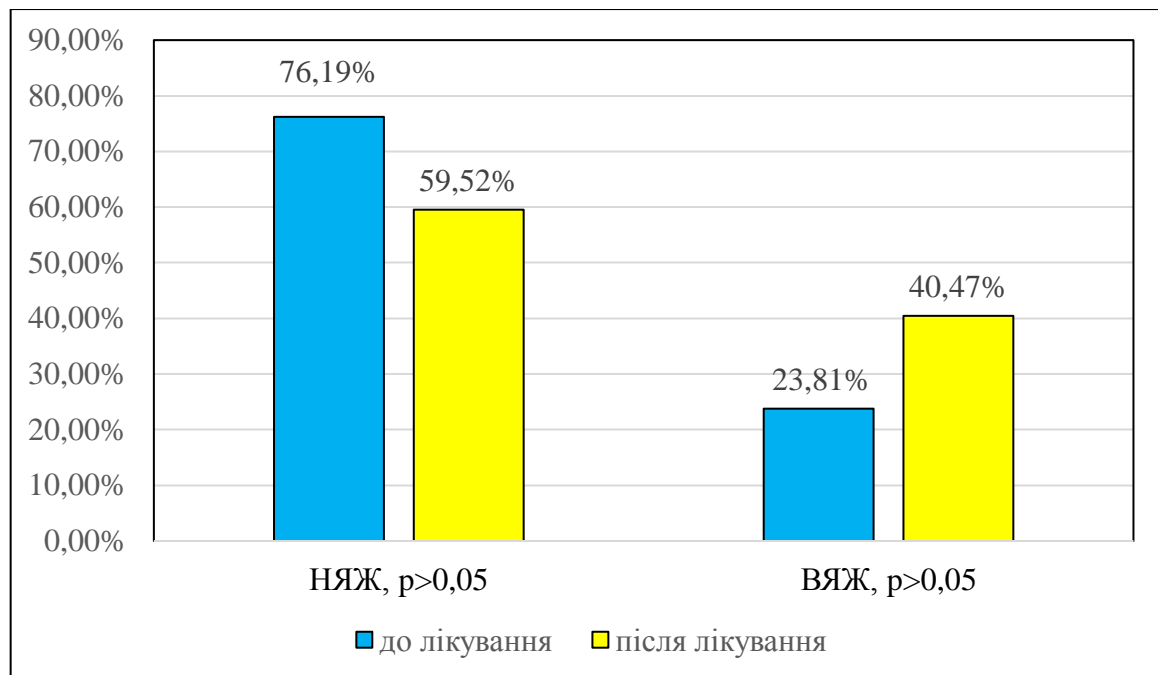


Рис. 4.1 Результати оцінки якості життя хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП під впливом базисного комплексу 1, %, n=42

Запропоноване лікування із застосуванням ПВТ супроводжувалося розвитком грипоподібного синдрому та панцитопенії, сприяло отриманню ВВ у половини обстежених. За даними тесту FibroMax, у всіх хворих з ВВ було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок на тлі збереження ознак жирової дистрофії печінки.

Основні положення цього розділу викладені у таких публікаціях автора:

1. Use of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C / N. Dragomiretskaya, A. Izha, N. Kalinichenko, M. Szark-Eckardt, M. Klimczyk, M. Cieslicka, R. Muskieta, K. Pruzik, M. Napierala, H. Zukowska, W. Zukow. *Open Medicine*. 2015. Vol. 10, iss. 1. DOI: 10.1515/ med-2015-0032. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

**РОЗДІЛ 5**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 1  
ТА ВНУТРІШНЬОГО ПРИЙОМУ КРЕМНІЄВОЇ  
МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ  
МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВИРУСНИЙ  
ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ  
ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ**

**5.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань**

Було обстежено в динаміці 37 хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. Серед загальної кількості хворих було 21 чоловік – (56,75±8,08) % та 16 жінок – (43,24±8,08) %. Усі пацієнти даної групи додатково до базисного комплексу 1 та дієтотерапії отримували внутрішній курсовий питний прийом маломінералізованої кремнієвої гідрокарбонатної натрієвої МВ.

Супутні захворювання органів травлення у пацієнтів цієї групи були представлені, насамперед, хронічним некалькульозним холециститом – 20 (54,05±8,13) % випадків і хронічним панкреатитом – 17 (45,94±8,13) % випадків.

Основні прояви астеничного синдрому – слабкість, підвищену стомлюваність відзначали при поступленні до лікування 35 (94,59±3,58) % хворих (табл. 5.1). Прояви диспепсичного синдрому спостерігалися у 27(72,97±7,23) % пацієнтів. Серед ознак, що характеризують больовий абдомінальний синдром, домінували болі або відчуття важкості у правому підребер'ї— 23(62,16±7,91) % обстежених. У 16 (43,24±8,08) % хворих були виявлені порушення випорожнень у вигляді схильності до закріпів – 9 (24,32±6,98) % осіб та схильності до частого та неоформленого стільця – 7 (18,91±6,36) % осіб. У 10 (27,02±7,23) % пацієнтів були визначені скарги на вздуття живота.

При об'єктивному обстеженні найчастіше визначалась болючість при пальпації правого підребер'я 27 (72,97±7,23) % випадків. Гепатомегалія була визначена у 28 (75,67±6,98) % хворих. У 11 (29,73±7,45) % обстежених визначалась болючість у лівому підребер'ї, у 10 (27,02±7,30) % пацієнтів була діагностовано болючість у точці Кера. Значно рідше зустрічалась болісність при пальпації пілородуоденальної ділянки – 9 (24,32±7,05) % хворих та відділів товстої кишки— 7 (18,91±6,43) % обстежених.

Аналіз результатів лікування через 1 місяць виявив незначні зміни щодо зменшення проявів астеничного синдрому (табл. 5.1). У (89,18±5,01) % пацієнтів зберігались ознаки астеничного синдрому (загальна слабкість, підвищена стомлюваність), причому ступінь їх виразності був однаковим у порівнянні з початком лікування ( $p>0,05$ ). Наприкінці третього місяця лікування астеничний синдром залишався у 21 (56,75±8,08) % осіб, наприкінці шостого місяця лікування прояви астеничного синдрому турбували 18 (48,64±8,16) % хворих, через рік лікування скарги астеничного характеру залишались у 11 (29,73±7,45) % осіб (табл. 5.1).

Протягом всього лікування прояви больового абдомінального синдрому зменшувались (табл.5.1), через місяць лікування зміни були невірогідними ( $p>0,05$ ), після 3 місяця лікування у (21,62±6,69) % осіб зникли скарги на болі у правому підребер'ї, через 6 місяців лікування зберігались вірогідні зміни щодо проявів больового синдрому ( $p_3<0,003$ ), через рік лікування скарги залишались у (18,91±6,36) % хворих ( $p_4<0,001$ ).

Невірогідною ( $p_1>0,05$ ) була динаміка ознак диспепсичного синдрому наприкінці першого місяця лікування, що можна пояснити початком прийому противірусних препаратів та посиленням скарг диспепсичного характеру. Але, наприкінці третього місяця ми спостерігали вже позитивну динаміку щодо зменшення або зникнення скарг на нудоту, гіркоту у роті, печію, відриг повітрям ( $p_2<0,05$ ), при цьому ця вірогідна позитивна динаміка щодо ознак диспепсичного синдрому зберігалась через півроку ( $p_3<0,003$ ) та рік лікування ( $p_4<0,001$ ) хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП (табл. 5.1). Слід відмітити

певне покращення функції кишечника у вигляді зменшення чи зникнення здуття животу у 7 (18,91±6,36) % хворих, у 5(13,51±5,53) % зникли скарги на закрепи, на хворих із схильністю до проносів проведено лікування не впливало.

Таблиця 5.1

Динаміка основних ознак клінічного перебігу захворювання під впливом базисного комплексу 1 та МВ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=37, кількість хворих, %

Скарги та ознаки	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	p <sub>1</sub>	через 3 міс	p <sub>2</sub>	через 6 міс	p <sub>3</sub>	через 12 міс	p <sub>4</sub>
Астенічний синдром	35 (94,59±±3,58)	33 (89,18±±5,01)	>0,05	21 (56,75±±8,08)	<0,001	18 (48,64±±8,16)	<0,001	11 (29,73±±7,45)	<0,001
Больовий синдром	23 (62,16±±7,91)	19 (51,35±±8,16)	>0,05	15 (40,54±±8,01)	<0,05	11 (29,73±±7,45)	<0,003	7 (18,91±±6,36)	<0,001
Диспепсичний синдром	27 (72,97±±7,23)	25 (67,56±±7,63)	>0,05	19 (51,35±±8,16)	<0,05	15 (40,54±±8,01)	<0,003	6 (16,21±±5,98)	<0,001
Гепатомегалія	28 (75,67±±6,98)	24 (64,86±±7,78)	>0,05	19 (51,35±±8,16)	<0,05	16 (43,24±±8,08)	<0,003	12 (32,43±±7,63)	<0,001
Болючість при пальпації правого підребер'я	27 (72,97±±7,23)	24 (64,86±±7,78)	>0,05	18 (48,64±±8,16)	<0,05	15 (40,54±±8,01)	<0,003	11 (29,73±±7,45)	<0,001

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

У 28 (75,67±6,98) % хворих спостерігались ознаки грипоподібного синдрому, що виникали після перших ін'єкцій препарату інтерферону та мали прояви інтоксикації у вигляді фебрильної лихоманки, ознобу, нудоти, м'язово-суглобних болів. Зменшення або зникнення цих проявів спостерігали в середньому по групі на 6–8 ін'єкцію інтерферону.

При об'єктивному обстеженні визначалось вірогідне (p<sub>2</sub><0,05) зменшення болючості при пальпації правого підребер'я та розмірів печінки, але не раніше третього місяця від початку лікування, наприкінці лікування гепатомегалія та

болючість при пальпації правого підбер'я визначались майже з однаковою частотою, а саме – 12(32,43±7,63) та 11(29,73±7,45) % випадків .

Вимірювання маси тіла визначило, що надмірну вагу мали 7 (18,91±6,36) % хворих, ожиріння I ступеня – 26 (70,27±7,45) % осіб, ожиріння II ступеня – 4 (10,81±5,01) % пацієнтів. За результатами розрахунку індексу маси тіла середній показник ІМТ дорівнював (31,05±1,26) кг/м<sup>2</sup>. Вимірювання співвідношення ОТ/ОС засвідчило, що більшість пацієнтів – 28 ((75,67±6,98) %) мали андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння.

Проведений курс лікування із застосуванням базисного комплексу 1 та внутрішнього курсового прийому МВ сприяло зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на (5,03±0,27) кг, хоча індекс маси тіла під впливом лікування суттєво не змінився – його показник у середньому дорівнював (30,87±1,24) кг/м<sup>2</sup>.

## **5.2 Динаміка показників загального аналізу крові**

Вивчення показників загального аналізу крові до початку лікування (табл. 5.2) продемонструвало наявність тромбоцитопенії у 8 хворих, у 7 обстежених було діагностовано підвищення кількості моноцитів та лімфоцитів, лейкоцитопенія була визначена у 6 пацієнтів, підвищення рівня ШОЕ у 5(13,51±5,53) % осіб).

Через 1 місяць від початку лікування у 14 (37,83±7,91) % хворих було визначено ознаки анемічного синдрому, при цьому середній рівень гемоглобіну та еритроцитів становив у цих хворих відповідно (112±4,18) г/л та  $(3,65±0,39) \cdot 10^{12}$  клітин/л, хоча середній показник по групі досягав нормальних значень (табл.5.2). У 16 (43,24±8,08) % обстежених була встановлена тромбоцитопенія, у 15 (40,54±8,01) % пацієнтів була виявлена лейкоцитопенія, однак це не потребувало відміни лікування. Також було визначено підвищення рівня лімфоцитів у 23 (62,16±7,91) % осіб, моноцитів у 21(56,75±8,08) % обстежених, ШОЕ у 17 (45,94±8,13) % хворих.



Через 3 місяці від початку лікування спостерігалася подальша негативна динаміка показників червоної крові (середній рівень гемоглобіну через 3 місяці становив  $(125,00 \pm 2,84)$  г/л проти  $(135,08 \pm 3,45)$  г/л на початку лікування,  $p_2 < 0,05$ ) та посилення цитопенічного синдрому, що відповідно відображено у таблиці 5.2. У більшості обстежених спостерігалася вірогідне підвищення рівня лімфоцитів ( $p_2 < 0,01$ ) та моноцитів ( $p_2 < 0,01$ ).

Дослідження загального аналізу крові через 6 місяців від початку лікування свідчило про збереження анемічного синдрому та вірогідне прогресування ( $p_3 < 0,01$ ) цитопенічного синдрому (табл. 5.2). У більшості обстежених спостерігалася вірогідне підвищення рівня моноцитів ( $p_3 < 0,02$ ). Невірогідною залишалась динаміка стосовно нормалізації рівня ШОЕ ( $p_3 > 0,2$ ).

Через 12 місяців від початку лікування у хворих продовжували зберігатись та прогресувати ознаки анемічного та цитопенічного синдромів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка показників загального аналізу крові під впливом базисного комплексу 1 та МВ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=37$

Показники	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	$p_1$	через 3 міс	$p_2$	через 6 міс	$p_3$	через 12 міс	$p_4$
Еритроцити, $10^{12}$ клітин/л	$4,81 \pm 0,15$	$4,83 \pm 0,13$	$>0,5$	$4,50 \pm 0,12$	$>0,1$	$4,54 \pm 0,14$	$>0,2$	$4,51 \pm 0,11$	$>0,1$
Гемоглобін, г/л	$135,08 \pm 3,45$	$132,12 \pm 3,33$	$>0,5$	$125,00 \pm 2,84$	$<0,05$	$122,00 \pm 3,14$	$<0,01$	$121,00 \pm 3,11$	$<0,001$
Лейкоцити, $10^9$ клітин/л	$5,11 \pm 1,45$	$4,01 \pm 1,12$	$>0,5$	$3,12 \pm 1,44$	$>0,5$	$2,91 \pm 1,34$	$>0,2$	$2,88 \pm 1,24$	$>0,2$
Лімфоцити, %	$33,60 \pm 1,80$	$45,00 \pm 2,25$	$<0,001$	$43,00 \pm 1,76$	$<0,001$	$36,00 \pm 1,58$	$>0,2$	$33,78 \pm 1,49$	$>0,5$
Моноцити, %	$8,76 \pm 0,73$	$11,42 \pm 0,68$	$<0,01$	$11,80 \pm 0,83$	$<0,01$	$11,30 \pm 0,68$	$<0,01$	$11,44 \pm 0,73$	$<0,01$
Тромбоцити, $10^9$ клітин/л	$208,00 \pm 6,85$	$174,02 \pm 8,23$	$<0,001$	$158,07 \pm 8,76$	$<0,001$	$132,03 \pm 7,26$	$<0,001$	$129,34 \pm 7,21$	$<0,001$
ШОЕ, мм/год	$9,54 \pm 1,55$	$14,80 \pm 1,34$	$<0,01$	$13,35 \pm 1,14$	$<0,05$	$11,58 \pm 1,22$	$>0,2$	$10,74 \pm 1,19$	$>0,5$

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

Також залишався підвищеним рівень моноцитів у більшості 25 ( $67,56 \pm 7,63$ ) % обстежених. Рівень показника ШОЕ зменшився у порівнянні із початком лікування, але ці зміни були невірогідними ( $p_4 > 0,5$ ).

### 5.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, ПОЛ та АОЗ, тесту Fibro Max.

Аналіз біохімічних показників, проведений на початку лікування, виявив гіпертрансфераземію у вигляді підвищення рівня АлАТ в середньому до  $(83,67 \pm 12,50)$  ммоль/(год·л) та АсАТ в середньому  $(53,19 \pm 6,58)$  ммоль/(год·л) у всіх обстежених. Майже у половини 18  $(48,64 \pm 9,99)$  % обстежених визначалося підвищення показників тимолової проби (середній показник склав  $(8,79 \pm 2,58)$  Од.), що свідчило про наявність мезенхімально-запальної реакції. У 13  $(35,13 \pm 7,84)$  % пацієнтів було виявлено ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня ЛФ та ГГТ. Порушення пігментного обміну спостерігалось в третині випадків (11  $(29,73 \pm 7,45)$  %), але відхилення загального білірубину були незначні, середній показник становив  $(26,14 \pm 2,07)$  мкмоль/л, тому на середні значення по групі це не впливало. Порушення ліпідного обміну виявлено у 100 % хворих, що характеризувалося підвищенням концентрації ЗХ, В-ліпопротеїдів, ТГ, ЛПНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ (табл. 5.3).

При проведенні біохімічного дослідження сироватки крові через 1 місяць від початку лікування у більшості хворих даної групи порушення функціонального стану печінки залишалися майже незмінними (табл.5.3). Так, ознак цитолітичного синдрому зберігалися у всіх хворих та підвищення рівня АлАТ та АсАТ у 30  $(81,08 \pm 6,43)$  % обстежених, що пов'язано з початком прийому протівірусних препаратів. У 13  $(35,13 \pm 7,84)$  % пацієнтів було виявлено ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня білірубину, ЛФ та ГГТ. У 16  $(43,24 \pm 8,14)$  % хворих визначалося підвищення показників тимолової проби (середній показник по всій групі дорівнював  $(6,64 \pm 1,08)$  Од. Позитивного впливу обраного комплексу лікування на показники ліпідного обміну не спостерігалось ( $p_1 > 0,5$ ).

Дослідження функціонального стану печінки через 3 місяці від початку лікування продемонструвало вірогідне зниження ( $p_2 < 0,01$ ) рівня АлАТ та АсАТ у  $(54,05 \pm 8,19)$  % хворих, але повного усунення синдрому цитолізу досягнуто не

було. Вірогідною ( $p_2 < 0,001$ ) була динаміка показників ЛФ, ГГТ, загального білірубіну з їх повною нормалізацією (табл.5.3). Вірогідних змін з боку показників ліпідного обміну нами не визначено ( $p_2 > 0,1$ ).

Таблиця 5.3

Динаміка показників функціонального стану печінки під впливом базисного комплексу 1та МВ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=37$

Показники	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс.	$p_1$	через 3 міс.	$p_2$	через 6 міс.	$p_3$	через 12 міс.	$p_4$
Загальний білірубін мкмоль/л	15,62± ±2,75	12,72± ±1,60	>0,2	11,58± ±1,71	>0,2	11,08± ±1,33	>0,1	10,92± ±1,74	>0,1
АлАТ, Од./л	83,67± ±12,50	87,18± ±15,32	>0,5	41,80± ±5,36	<0,01	28,72± ±2,36	<0,001	23,29± ±3,87	<0,001
АсАТ, Од./л	53,19± ±6,58	55,07± ±6,29	>0,5	36,21± ±4,18	<0,02	23,39± ±3,24	<0,001	18,25± ±2,59	<0,001
ЛФ, Од./л	149,03 ± ±10,83	122,12± ±9,97	>0,05	94,62± ±8,36	<0,001	66,82± ±6,17	<0,001	62,79± ±6,03	<0,001
ГГТ, Од./л	83,44± ±6,57	68,67± ±5,45	>0,05	45,52± ±4,95	<0,001	38,09± ±3,17	<0,001	34,57± ±5,47	<0,001
Тимолова проба, од. (SH)	8,79± ±2,58	6,64± ±1,08	>0,2	4,35± ±0,92	<0,05	3,17± ±0,43	<0,05	2,85± ±0,34	<0,02
Альбумін, г/л	48,90± ±1,88	47,62± ±1,56	>0,5	47,21± ±1,28	>0,5	46,83± ±2,83	>0,5	46,19± ±2,75	>0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	6,50± ±0,23	6,32± ±0,34	>0,5	6,72± ±0,12	>0,5	6,58± ±0,11	>0,5	6,47± ±0,13	>0,5
β-ліпопротеїди, од.	72,18± ±2,07	70,83± ±2,12	>0,5	67,03± ±2,09	>0,1	66,79± ±2,08	>0,1	66,23± ±2,13	>0,1
Тригліцериди, ммоль/л	2,22± ±0,13	2,19± ±0,06	>0,5	2,05± ±0,07	>0,2	2,01± ±0,06	>0,1	2,02± ±0,08	>0,1
ЛПНЩ, ммоль/л	4,37± ±0,26	4,16± ±0,14	>0,5	3,97± ±0,12	>0,2	3,93± ±0,12	>0,1	3,92± ±0,06	>0,1
ЛПВЩ, mmol/l	1,56± ±0,09	1,63± ±0,03	>0,5	1,70± ±0,06	>0,2	1,72± ±0,14	>0,2	1,76± ±0,12	>0,2
Коефіцієнт атерогенності	4,08± ±0,34	3,93± ±0,24	>0,5	3,88± ±0,22	>0,5	3,79± ±0,18	>0,5	3,68± ±0,13	>0,5

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування

При вивченні біохімічних показників сироватки крові через півроку від початку лікування було визначено зберігання вірогідного зниження ( $p_3 < 0,001$ ) рівня АлАТ та АсАТ, хоча повної ліквідації цитолітичного синдрому досягнуто не було. У  $(18,91 \pm 6,43)$  % хворих показник тимолової проби залишався підвищеним. Вірогідного впливу обраного комплексу лікування на показники ліпідного обміну не визначено ( $p_3 > 0,1$ ).

Через рік від початку лікування було визначено вірогідну ( $p < 0,001$ ) динаміку ознак цитолітичного синдрому, хоча повної нормалізації показників АлАТ та АсАТ не було досягнуто. У  $(13,51 \pm 5,62)$  % хворих показник тимолової проби залишався підвищеним. Залишалась невірогідною динаміка ( $p_4 > 0,1$ ) щодо показників ліпідного обміну (табл. 5.3).

Вивчення стану вуглеводного обміну, згідно з індексом НОМА-IR, виявило ознаки ІР у 31  $(83,78 \pm 6,06)$  % обстеженого (табл. 5.4). При цьому гіперглікемія натще спостерігалася у 11  $(29,73 \pm 7,51)$  % хворих, так у середньому показник глюкози по цій групі хворих становив  $(6,35 \pm 0,17)$  ммоль/л, середній показник рівня глюкози по всій групі складав  $(5,68 \pm 0,22)$  ммоль/л. Базальна гіперінсулінемія була виявлена у 14  $(37,83 \pm 7,97)$  % осіб, середній рівень інсуліну по групі не виходив за межі норми та становив  $(15,29 \pm 0,31)$  мкОд/мл.

Вивчення динаміки вуглеводного обміну протягом всього курсу лікування свідчить про невірогідну динаміку щодо нормалізації рівня глюкози в хворих із її підвищенням на початку лікування (середній показник по групі через рік після лікування становив –  $(6,19 \pm 0,14)$  ммоль/л), хоча середні значення по групі продовжували залишатися в референтних межах (табл. 5.4). Була також невірогідною динаміка щодо зменшення концентрації інсуліну ( $p > 0,1$ ) та рівня індексу НОМА-IR ( $p > 0,5$ ).

Результати досліджень стану системи ПОЛ і АОЗ у хворих даної групи свідчили про переважання процесів ПОЛ (табл. 5.5), що виражалось у підвищенні рівня МДА у середньому до  $(7,03 \pm 0,42)$  мкмоль/л та ДК у середньому до  $(1,95 \pm 0,11)$  ум. од. ІО Рівень загальної антиоксидантної

активності (ЗАА), як одного із показників тяжкості патологічного процесу у печінці, на початку лікування був зниженим та у середньому складав  $(35,22 \pm 2,17)$  %.

Таблиця 5.4

Динаміка показників інсулінорезистентності під впливом базисного комплексу 1 та МВ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП,  $(M \pm m)$ ,  $n=37$

Показник	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	$P_1$	через 3 міс	$P_2$	через 6 міс	$P_3$	через 12 міс	$P_4$
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$5,68 \pm 0,22$	$5,71 \pm 0,21$	$>0,5$	$5,65 \pm 0,19$	$>0,5$	$5,61 \pm 0,16$	$>0,5$	$5,57 \pm 0,17$	$>0,5$
Інсулін, мкОд/л	$15,29 \pm 0,31$	$15,14 \pm 0,29$	$>0,5$	$14,97 \pm 0,21$	$>0,5$	$14,92 \pm 0,17$	$>0,5$	$14,89 \pm 0,15$	$>0,1$
Індекс НОМА-IR	$4,54 \pm 0,17$	$4,57 \pm 0,14$	$>0,5$	$4,52 \pm 0,11$	$>0,5$	$4,49 \pm 0,12$	$>0,5$	$4,38 \pm 0,13$	$>0,5$

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

Аналіз даних показників ПОЛ та АОЗ протягом всього курсу лікування свідчить про незначне зменшення рівня показників МДА та ДК, але ця динаміка мала невірогідний характер, так наприкінці лікування їх середні показники залишались підвищеними, а саме –  $(6,69 \pm 0,18 \text{ мкмоль/л})$  і  $(1,69 \pm 0,12 \text{ ум. од. ІО})$  відповідно (табл.5.4). Рівень ЗАА на початку лікування був нижче норми та складав  $(35,22 \pm 2,17)$  % і на протязі всього курсу лікування лише трошки зростав, не досягаючи нормальних значень  $(38,54 \pm 2,05)$  % ( $p_4 > 0,2$ ) (табл. 5.5).

Аналіз результатів тесту FibroMax, проведений на початку лікування, визначив наступні результати: у 8  $(21,62 \pm 6,76)$  % хворих, за результатами FibroTest, показники дорівнювали  $(0,15 \pm 0,01 \text{ ум. од.})$ , що за шкалою METAVIR відповідало F0. У 14  $(37,83 \pm 7,97)$  % осіб показники відповідали рівню F1  $(0,34 \pm 0,03 \text{ ум. од.})$ , у 15  $(40,54 \pm 8,07)$  % осіб показники відповідали рівню F2

( $0,49 \pm 0,04$  ум. од.). За допомогою ActiTest було встановлено, що у 9 ( $24,32 \pm 7,05$ ) % пацієнтів ця активність була мінімальною – «A1» – ( $0,33 \pm 0,01$  ум. од.). У 13 ( $35,13 \pm 7,84$ ) % обстежених активність цього процесу була помірною «A2» – ( $0,55 \pm 0,02$  ум. од.). У 15 ( $40,54 \pm 8,07$ ) % обстежених активність цього процесу була високою «A3» – ( $0,77 \pm 0,01$  ум. од.).

Таблиця 5.5

Динаміка показників системи ПОЛ і АОЗ під впливом базисного комплексу 1 та МВ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=37$

Показник	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	$P_1$	через 3 міс	$P_2$	через 6 міс	$P_3$	через 12 міс	$P_4$
МДА, мкмоль/л	$7,03 \pm 0,42$	$7,56 \pm 0,33$	$>0,5$	$7,01 \pm 0,27$	$>0,5$	$6,84 \pm 0,21$	$>0,5$	$6,69 \pm 0,18$	$>0,5$
ДК, ум. од. Ю	$1,95 \pm 0,11$	$1,91 \pm 0,09$	$>0,5$	$1,84 \pm 0,16$	$>0,5$	$1,81 \pm 0,14$	$>0,5$	$1,69 \pm 0,12$	$>0,1$
ЗАА, %	$35,22 \pm 2,17$	$35,74 \pm 2,31$	$>0,5$	$36,62 \pm 2,50$	$>0,5$	$37,02 \pm 2,84$	$>0,5$	$38,54 \pm 2,05$	$>0,2$

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

У всіх обстежених було діагностовано наявність стеатозу печінки, так у 11 ( $29,73 \pm 7,51$ ) % хворих за результатами SteatoTest виявлені ознаки мінімального стеатозу «S1» – ( $0,36 \pm 0,01$  ум. од.), у 18 ( $48,64 \pm 8,21$ ) % хворих виявлені ознаки помірного стеатозу «S2» – ( $0,63 \pm 0,07$  ум. од.), у 8 ( $21,62 \pm 6,76$ ) % хворих виявлені ознаки значного стеатозу «S3» – ( $0,83 \pm 0,05$  ум. од.).

Дослідження тесту FibroMax, що було зроблено через рік лікування, визначило регрес фібротичних процесів у всіх хворих, які отримали ВВ. У всіх хворих з початковим рівнем фіброзу «F1» цей показник вірогідно знизився до рівня «F0» ( $p < 0,003$ ). У 6 ( $16,21 \pm 6,06$ ) % пацієнтів з початковим рівнем фіброзу «F2» спостерігалось вірогідне зниження його рівня до «F1» ( $p < 0,05$ ), у решти 9 ( $24,32 \pm 7,05$  %) хворих змін не відмічалось, це були пацієнти, які не відповідали на ПВТ. У всіх пацієнтів з мінімальною активністю некро-запального процесу («A1») спостерігалось його вірогідне зниження до рівня «A0» ( $p < 0,003$ ), у

12(32,43±7,69) % хворих з помірною активністю «А2» до рівня «А1». Слід зауважити, що зниження активності некро-запального процесу було визначено у пацієнтів з наявністю ВВ.

Аналіз результатів SteatoTest, проведений через рік лікування, не визначив вірогідних змін ( $p > 0,05$ ) по всій групі хворих.

#### 5.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді

У всіх хворих до початку лікування виявлялась активна реплікація HCV (позитивна ПЛР HCV РНК), з них низький рівень вірусологічного навантаження відмічався у 20 (54,05±8,19) %, а високий рівень вірусологічного навантаження – у 17 (45,94±8,19) % хворих (табл. 5.6). Через місяць від початку лікування швидкої ВВ не спостерігалось. Рання ВВ, через 3 місяця від початку лікування була отримана у 11 (29,73±7,51) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження, у хворих з початково високим вірусологічним навантаженням у ці строки такої відповіді не спостерігалось. Повільна ВВ була отримана ще у 9 (24,32±7,05) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження, а у пацієнтів з початково високим рівнем вірусологічного навантаження ВВ так і не було отримано. Наприкінці лікування ці показники залишились на тому ж рівні.

Таблиця 5.6

Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді під впливом базисного комплексу 1та МВ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=37

Наявність вірусу до лікування (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді у групі				
	Швидка вірусологічна відповідь %	Рання вірусологічна відповідь %	Повільна вірусологічна відповідь %	Вірусологічна відповідь (загалом) %	p
100,00	—	29,73±7,51	24,32±7,05	54,05±8,19	<0,001

Наявність вірусу до лікування (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді у групі				
	Швидка вірусологічна відповідь %	Рання вірусологічна відповідь %	Повільна вірусологічна відповідь %	Вірусологічна відповідь (загалом) %	p
Початковий рівень вірусологічного навантаження (МО/мл) (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді в залежності від вірусологічного навантаження				
	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.	Вірусологічна відповідь (загалом) %
низький ( $\leq 800\,000$ МО/мл) (54,05 $\pm$ 8,19) % n = 20	—	29,73 $\pm$ 7,51	54,05 $\pm$ 8,19	54,05 $\pm$ 8,19	54,05 $\pm$ 8,19
високий ( $> 800\,000$ МО/мл) (45,94 $\pm$ 8,19) % n = 17	—	—	—	—	—

Примітка. Величину «р» розраховували між показниками до та після лікування «—» – відсутність вірусологічної відповіді.

Таким чином, наприкінці лікування тільки у 20 (54,05 $\pm$ 8,19) % хворих була досягнута вірусологічна відповідь переважно за рахунок пацієнтів з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження (табл. 5.6).

### 5.5 Динаміка профілю цитокінів

Дослідження профілю цитокінів до початку лікування (табл.5.7) показало підвищений рівень лептину у 25(67,56 $\pm$ 7,63) % хворих, так середній показник лептина по групі складав (25,38 $\pm$ 2,96) нг/мл. У 26 (70,27 $\pm$ 7,45) % пацієнтів було



діагностовано знижений рівень адипонектина, його середні значення по групі становили  $(12,25 \pm 2,44)$  нг/мл .

Аналіз профілю цитокінів протягом року лікування (табл.5.7) засвідчив відсутність вірогідного впливу ( $p_4 > 0,5$ ) базисного комплексу 1 та МВ на рівень лептину та адипонектину у даній групі. Так, середній показник лептину через 12 місяців після лікування продовжував залишатись підвищеним –  $(23,84 \pm 1,82)$  нг/мл ( $p_4 > 0,5$ ), а середній рівень адипонектина залишався зниженим у порівнянні із референтними значеннями –  $(14,19 \pm 2,11)$  нг/мл ( $p_4 > 0,5$ ).

Таблиця 5.7

Динаміка профілю цитокінів під впливом базисного комплексу 1 та МВ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=37$ .

Показник	До лікування	Післялікування							
		через 1 міс	$p_1$	через 3 міс	$p_2$	через 6 міс	$p_3$	через 12 міс	$p_4$
Лептин, нг/мл	$25,38 \pm 2,96$	$24,89 \pm 2,67$	$>0,5$	$24,03 \pm 2,23$	$>0,5$	$23,98 \pm 1,97$	$>0,5$	$23,84 \pm 1,82$	$>0,5$
Адипонектин, нг/мл	$12,25 \pm 2,44$	$12,98 \pm 2,47$	$>0,5$	$13,17 \pm 2,24$	$>0,5$	$13,97 \pm 2,12$	$>0,5$	$14,19 \pm 2,11$	$>0,5$

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

## 5.6 Динаміка показників трансабдоминальної ультрасонографії органів черевної порожнини

До початку лікування у 30 ( $81,08 \pm 6,36$ ) % хворих, за даними ТУС ОЧП, визначено збільшення розмірів печінки. У всіх хворих ультрасонографічна структура її паренхіми мала рівень від помірно вираженого до вираженого підвищення ехогенності. Також у всіх обстежених були визначені ознаки стеатозу печінки.

Паралельно проводилось ТУС жовчного міхура, внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоків та підшлункової залози з метою визначення супутньої патології органів панкреатобіліарної зони у хворих цієї групи. У 20 ( $54,05 \pm 8,13$ ) % пацієнтів було знайдено ознаки хронічного безкам'яного

холециститу у вигляді потовщення і ущільнення стінок міхура, посилення його ехогенності, у 14 з цих хворих було визначено наявність негомогенного вмісту у жовчному міхурі. Діаметр внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоків до початку та впродовж всього курсу лікування зберігався в межах нормальних величин.

У 16(43,24±8,08) % пацієнтів були ознаки хронічного запалення підшлункової залози у вигляді нерівномірного посилення ехогенності, нечіткості контурів, неоднорідності її паренхіми.

Дослідження даних ТУС ОЧП, що було зроблено впродовж всього курсу лікування, визначило наступні зміни з боку органів гепатопанкреатобіліарної зони – у 20 хворих, які отримали ВВ спостерігалось зменшення ехогенності ( $p < 0,001$ ) та розмірів печінки ( $p < 0,001$ ), що відповідало сонографічним ознакам зменшення запального процесу у печінці. У 14 (37,83±7,91) % хворих спостерігалось відновлення гомогенності вмісту жовчного міхура ( $p < 0,001$ ). Після курсу запропонованої терапії у всіх обстежених залишались сонографічні ознаки стеатозу печінки.

### **5.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу**

За даними бактеріологічного дослідження калу на дисбактеріоз, до лікування у всіх обстежених хворих були виявлені кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстої кишки. Так у 24 (64,86±7,78) % хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 8 (21,62±6,69) % пацієнтів – дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 5 (13,51±5,53) % осіб – дисбіоз товстої кишки III ступеня. У 27 (72,97±7,23) % хворих було виявлено значне зниження кількості біфідобактерій, у 21 (56,75±8,08) % осіб – зниження кількості лактобактерій. Зменшення кількості біфідо- та лактобактерій діагностовано на фоні зниження загальної кількості ішерихій – 23 (62,16±7,91) % випадків. При цьому зниження сумарної кількості ішерихій супроводжувалося появою серед

них гемолізуючих 14 (37,83±7,91) % випадків та лактозо-негативних 9 (24,32±6,98) % випадків видів *E.coli*, тобто мікроорганізмів з умовно-патогенними і патогенними властивостями. У 16 (43,24±8,08) % хворих було визначено патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді *St. aureus*, клостридій, *Proteusvulgaris*, грибків роду *Candida*.

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження калу, проведений наприкінці лікування хворих із застосуванням базисного комплексу 1 та МВ визначив відсутність вірогідної динаміки щодо ( $p>0,05$ ) нормалізації дисбіотичних розладів кишечника. Наприкінці лікування у 100 % обстежених хворих залишались кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстої кишки. Так у 22(59,45±8,01) % хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 10(27,02±7,23) % пацієнтів – дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 5 (13,51±5,53) % осіб – дисбіоз товстої кишки III ступеня.

### **5.8 Результати оцінки якості життя хворих**

У всіх хворих даної групи проводили оцінку якості життя до лікування та наприкінці лікування. За даними опитувальника GSRS, до лікування у 29 (78,37±6,69) % пацієнтів було визначено зниження якості життя, середній показник загальної суми балів у цих хворих становив (58,02±1,75) бала. Високу якість життя було зареєстровано у 8(21,62±6,69) % обстежених. У цих осіб середній показник загальної суми балів становив (20,19±1,23). Як видно з даних, наведених на рис.5.1, після лікування визначено деяке підвищення якості життя хворих, яке характеризувалося позитивною тенденцією до збільшення кількості хворих з високою якістю життя – 8(21,62±6,69) % пацієнтів до лікування та 16(43,24±8,08) % пацієнтів після лікування ( $p<0,05$ ).

Таким чином, застосування базисного комплексу 1 та МВ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП сприяло вірогідному ( $p<0,05$ ) усуненню ознак диспепсичного, астеничного та больового синдромів наприкінці 3 місяця

лікування. Поліпшення функціонального стану печінки характеризувалось зменшенням ознак цитолітичного, мезенхімально-запального та холестатичного синдромів та відбувалось на 3 місяці лікування. Додаткове застосування МВ до базисного комплексу 1 сприяло появі гомогенного вмісту чи суттєвому зменшенню осаду у жовчному міхурі ( $p < 0,05$ ). За даними тесту Fibro Max, у 20 ( $54,05 \pm 8,19$ ) % хворих з ВВ було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок на фоні відсутності позитивної динаміки ознак жирової дистрофії печінки. Додавання МВ до БК 1 сприяло вірогідному ( $p < 0,05$ ) підвищенню якості життя даної групи хворих, на відміну від пацієнтів, які отримували тільки БК 1.

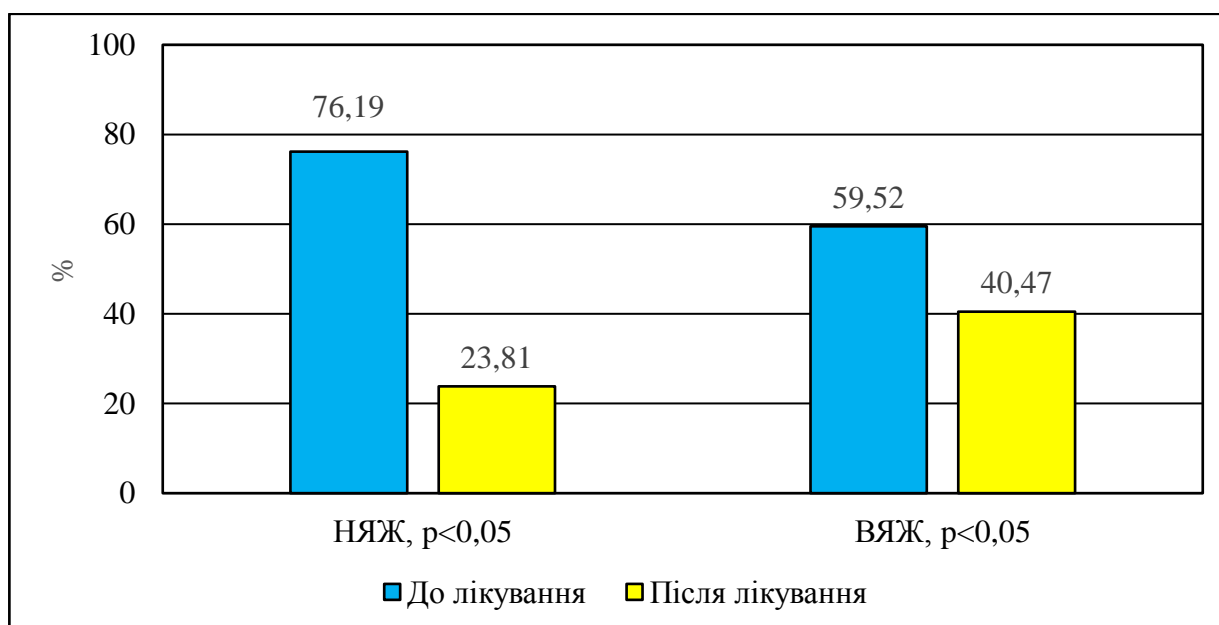


Рис. 5.1 Результати оцінки якості життя хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП на під впливом базисного комплексу 1 та МВ, %,  $n=37$

Слід визначити, що вірогідного ( $p > 0,05$ ) впливу на показники вуглеводного, ліпідного обміну, показники ПОЛ та АОЗ, рівень цитокінів, дисбіотичні розлади не визначено. Додаткове застосування МВ до БК 1 не було достатньо ефективним для повного усунення токсичного впливу протівірусних препаратів та супроводжувалося розвитком грипоподібного синдрому та панцитопенії.

Основні положення цього розділу викладені у таких публікаціях автора:

1. Застосування природних та преформованих фізичних чинників у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С : посібник / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. Одеса : Фенікс, 2013. 120 с. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні глав посібника).*

2. Feasibility of combined use of antiviral therapy and health resort factors in patients with chronic hepatitis C / N. V. Dragomiretska, G. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko. *Journal of Health Sciences*. 2011. Vol. 1, N 4. P. 51–55. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

3. Застосування природних та преформованих фізичних чинників в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С — обґрунтування використання / N. V. Dragomiretska, N. O. Shevchenko, G. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko. *Journal of Health Sciences*. 2013. Vol. 3, N 4. P. 153–163. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

4. Клінічний досвід застосування протівірусних препаратів на санаторно-курортному етапі лікування у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко. *Актуальні питання внутрішньої медицини* : наук.-практ. конф. 21–22 квіт. 2011 р., м. Чернівці : матеріали. Чернівці : Медуніверситет, 2011. С. 47–48. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

5. Драгомирецкая Н. В., Ижа А. Н., Калиниченко Н. В. Хронический вирусный гепатит С — «ласковый убийца»? *Современные технологии омоложения. Диагностика, профилактика и коррекция осложнений* : междунар. конф. Украинского общества эстетической медицины. 24–25 мая 2012 г., г. Одесса : материалы. Одесса, 2012. С. 52–53. *(Особистий внесок —*

*брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

6. Возможность использования минеральных вод у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Н. О. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2013. Т. 19, № 2. С. 122. (Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии : XIII конгр. физиотерапевтов и курортологов Автономной Республики Крым. 18–19 апр. 2013 г., г. Евпатория : материалы). *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

7. Ефективність внутрішнього прийому мінеральної води «Шаянська» у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини : 10-та ювіл. південно-укр. наук.-практ. конф. 9 квіт. 2015 р., м. Одеса : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2015. С. 66–67. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

8. Ефективність застосування природних та преформованих фізичних чинників у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *VI Конгрес Південно-Східно Європейського Медичного Форуму ; XIV З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства. 9–12 верес. 2015 р., м. Одеса : матеріали. Одеса, 2015. С. 360–361. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

9. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М. Клінічний досвід внутрішнього застосування мінеральної води «Шаянська» у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти санаторно-курортної справи : V міжнар. наук. конф. молодих вчених. 14–15 трав. 2015 р., м. Одеса, Україна : матеріали. Одеса, 2015. С. 11–12.*

*(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

10. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б. Застосування мінеральної води «Шаянська» у лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 1/2. С. 53 (Матеріали XVI Підсумкової наукової сесії ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»). *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

11. Сучасні підходи щодо лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки у санаторно-курортних умовах. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2017. № 1/2. С. 66. (Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні : наук.-практ. конф. 26–27 трав. 2017 р., м. Одеса : матеріали). *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

12. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Калініченко М. В. : пат. 101772Україна, МПК А61К 35/08 (2015.01) А61Р1/ 16 (2006.01). № u201503947 ; заявл. 24.04.2015 ; опубл. 25.09.2015, Бюл. № 18. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

13. Спосіб корекції побічних реакцій протівірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С : інформ. лист № 231 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2011. 3 с. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

14. Відновлювальне лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки із внутрішнім застосуванням кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води : інформ. лист № 229 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2016. 4 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

15. Диференційоване застосування кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки : метод. рекомендації (120.16/275.16) / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України». Київ, 2016. 18 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні методичних рекомендацій).*



## РОЗДІЛ 6

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 1, ВНУТРІШНЬОГО ПРИЙОМУ КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ ТА ВІБРОАКУСТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

### 6.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань

До лікування було залучено 41 хворого на ХВГС із супутньою НАЖХП. Серед загальної кількості хворих було 22 жінки – (53,65±7,72) % та 19 чоловіків – (46,34±7,72) % обстежених. Усі пацієнти даної групи поряд із базисним комплексом 1, дієтотерапією, внутрішнім курсовим питним прийомом маломінералізованої кремнієвої гідрокарбонатної натрієвої МВ отримували процедури ВТ.

Супутні захворювання органів травлення у пацієнтів цієї групи були представлені, насамперед, хронічним некалькульозним холециститом – 23 (56,09±7,69) % випадків і хронічним панкреатитом – 18 (43,90±7,69) % випадків.

Перед початком лікування у 39 (95,12±3,21) % обстежених спостерігали прояви астеничного синдрому у вигляді слабкості, підвищеної стомлюваності, порушення сну, дратівливості (табл. 6.1). Ознаки диспепсичного синдрому були визначені у 29 (70,73±7,04) % пацієнтів. Прояви больового абдомінального синдрому у вигляді важкості або болів у правому підребер'ї непокоїли 26 (63,41±8,00) % хворих. У 18 пацієнтів були визначені порушення випорожнення у вигляді схильності до неоформленого стільця – 10 (24,39±6,63) % осіб або закрєпів – 8 (19,51±6,11) % осіб. У 12 (29,26±7,043) % осіб були визначені скарги на вздуття живота.

При об'єктивному обстеженні найчастіше визначалась болючість при пальпації правого підребер'я—28 (68,29±7,20) % випадків. Гепатомегалія була визначена у 32 (78,04±6,39) % хворих (табл.6.1). У 18 (43,90±7,69) % обстежених визначалась болючість у т. Кера, у 14 (34,14±7,34) % пацієнтів визначалась болісність у лівому підребер'ї. Значно рідше зустрічалась болючість при пальпації пілородуоденальної ділянки – 11 (26,82±6,85) % хворих та відділів товстої кишки— 10 (24,39±6,63) % обстежених.

Аналіз результатів через 1 місяць від початку лікування продемонстрував поліпшення клінічного перебігу захворювання (табл.6.1). У 8 (19,51±6,11) % пацієнтів зникли прояви астеничного синдрому, у решти хворих вони були виражені меншою мірою у порівнянні із початком лікування ( $p_1 < 0,05$ ). Наприкінці третього місяця лікування астеничний синдром залишався у 16 (39,02±7,55) % осіб, наприкінці шостого місяця лікування прояви астеничного синдрому турбували 8 (19,51±6,11) % хворих, через рік лікування скарги астеничного характеру залишались лише у 3 (7,31±3,94) % осіб ( $p_4 < 0,001$ ).

Також вірогідною була динаміка ознак больового абдомінального синдрому (табл.6.1), так, через місяць лікування прояви больового абдомінального синдрому вірогідно зменшувались ( $p_1 < 0,05$ ), після 3 місяця лікування у 13 (31,70±7,20) % осіб зникли скарги на болі у правому підребер'ї ( $p_2 < 0,003$ ), через 6 місяців лікування зберігались вірогідні зміни щодо проявів больового синдрому ( $p_3 < 0,001$ ), через рік лікування проявів больового абдомінального синдрому не було визначено в жодного з обстежених хворих ( $p_4 < 0,001$ ).

Позитивною динамікою відрізнялися ознаки диспепсичного характеру ( $p_1 < 0,05$ ), що проявлялися вірогідним зменшенням скарг на гіркоту у роті, відрижки, вже на першому місяці лікування (табл. 6.1). Вищезазначена вірогідна динаміка щодо нівеляції ознак диспепсичного синдрому зберігалась через 3 місяці ( $p_2 < 0,003$ ), півроку ( $p_3 < 0,001$ ) та рік лікування ( $p_4 < 0,001$ ) хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. Також слід відмітити позитивну динаміку щодо покращення функції кишечника у вигляді зменшення чи зникнення

здуття животу у 6 (14,63±5,43) % хворих, у 4(9,75±4,52) % обстежених зникли скарги на закрепи, на хворих із схильністю до проносів проведене лікування майже не впливало, так після терапії у 9 (21,95±6,39) % пацієнтів залишались скарги на неоформлений стілець.

Слід зауважити на тому, що у хворих цієї групи протягом всього курсу лікування ознак грипоподібного синдрому не було визначено.

При об'єктивному обстеженні визначалось вірогідне ( $p_2 < 0,05$ ) зменшення болісності при пальпації правого підребер'я та розмірів печінки, але не раніше третього місяця від початку лікування, наприкінці 6 місяця лікування зберігалась вірогідна динаміка ( $p_3 < 0,001$ ), через рік лікування гепатомегалія визначалась у 14 (34,14±7,34) % осіб, а болючість при пальпації правого підребер'я визначалась у 11(26,82±6,85) % обстежених (табл.6.1).

Таблиця 6.1

Динаміка основних ознак клінічного перебігу захворювання під впливом базисного комплексу 1, МВ та віброакустичної терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=41$ , кількість хворих, %.

Скарги та ознаки	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	$p_1$	через 3 міс	$p_2$	через 6 міс	$p_3$	через 12міс	$p_4$
Астенічний синдром	39 (95,12±3,21)	31(75,61±6,63)	<0,05	16 (39,02±7,55)	<0,001	8 (19,51±6,11)	<0,001	3 (7,31±3,94)	<0,001
Больовий синдром	26 (63,41±7,46)	17 (41,46±7,63)	<0,05	13 (31,70±7,20)	<0,003	7 (17,07±5,70)	<0,001	—	<0,001
Диспепсичний синдром	29 (70,73±7,04)	18 (43,90±7,69)	<0,05	14 (34,14±7,34)	<0,003	8 (19,51±6,11)	<0,001	2 (4,87±3,21)	<0,001
Гепатомегалія	32 (78,04±6,39)	27 (65,85±7,34)	>0,05	22 (53,65±7,72)	<0,05	16 (39,02±7,55)	<0,001	14 (34,14±7,34)	<0,001
Болючість при пальпації правого підребер'я	28 (68,29±7,20)	24 (58,53±7,63)	>0,05	18 (43,90±7,69)	<0,05	15 (36,58±7,46)	<0,003	11 (26,82±6,85)	<0,001

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Антропометричне дослідження хворих цієї групи визначило, що надмірну вагу мали 11 ( $26,82 \pm 6,85$ ) % хворих, ожиріння I ступеня – 28 ( $68,29 \pm 7,20$ ) % осіб, ожиріння II ступеня – 2 ( $4,87 \pm 3,21$ ) % пацієнтів. За результатами розрахунку індексу маси тіла середній показник ІМТ дорівнював ( $32,24 \pm 1,22$ ) кг/м<sup>2</sup>. Вимірювання співвідношення ОТ/ОС засвідчило, що більшість пацієнтів – 33 ( $80,48 \pm 6,11$ ) % мали андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння.

Проведений курс лікування із застосуванням базисного комплексу 1, внутрішнього курсового прийому МВ та процедур ВТ сприяло зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на ( $5,32 \pm 0,14$ ) кг, хоча індекс маси тіла під впливом лікування суттєво не змінився – його показник у середньому дорівнював ( $31,95 \pm 1,19$ ) кг/м<sup>2</sup>.

## 6.2 Динаміка показників загального аналізу крові

Дослідження показників загального аналізу крові до початку лікування (табл.6.2) визначило підвищення рівня моноцитів та лімфоцитів у 8 ( $19,51 \pm 6,18$ ) % хворих, у 7 ( $17,07 \pm 5,87$ ) % осіб було визначено підвищення рівня ШОЕ, у 6 ( $14,63 \pm 5,52$ ) % обстежених було визначено зниження рівня тромбоцитів, у 4 ( $9,75 \pm 4,63$ ) % хворих була діагностована лейкоцитопенія .

Через 1 місяць від початку лікування у 12 ( $29,26 \pm 7,10$ ) % пацієнтів було визначено ознаки анемічного синдрому, при цьому середній рівень гемоглобіну та еритроцитів становив у цих хворих відповідно ( $110,24 \pm 3,24$ ) г/л та ( $3,51 \pm 0,27$ ) · 10<sup>12</sup> клітин/л, хоча середній показник по групі досягав нормальних значень (табл.6.2). У 15 ( $36,58 \pm 7,52$ ) % хворих була визначена тромбоцитопенія, у 13 ( $31,70 \pm 7,26$ ) % пацієнтів була визначена лейкоцитопенія, однак це не потребувало відміни лікування. Також було визначено підвищення рівня лімфоцитів у 22 ( $53,65 \pm 7,78$ ) % осіб, моноцитів у 20 ( $48,78 \pm 7,80$ ) % обстежених, ШОЕ у 16 ( $39,02 \pm 7,61$ ) % хворих.

Через 3 місяці від початку лікування була виявлена подальша негативна динаміка показників червоної крові (середній рівень гемоглобіну через 3 місяці становив  $(124,00 \pm 3,44)$  г/л проти  $(132,00 \pm 3,22)$  г/л на початку лікування,  $p_2 < 0,1$ ) та посилення цитопенічного синдрому, що відповідно відображено у таблиці 6.2. У більшості обстежених спостерігалось вірогідне підвищення рівня лімфоцитів ( $p_2 < 0,05$ ) та моноцитів ( $p_2 < 0,001$ ).

Через 6 місяців від початку лікування спостерігалось зберігання анемічного синдрому та вірогідне прогресування ( $p_3 < 0,01$ ) цитопенічного синдрому (табл. 6.2). У більшості обстежених спостерігалось вірогідне підвищення рівня моноцитів ( $p_3 < 0,05$ ). У 27( $(65,85 \pm 7,34)$  %) хворих нормалізувався показник ШОЕ.

Через рік від початку лікування у хворих продовжували зберігатись та прогресувати ознаки анемічного та цитопенічного синдромів (табл.6.2). Також залишався підвищеним рівень моноцитів у більшості 21( $(51,22 \pm 7,80)$  %) хворих. Було діагностовано нормалізацію рівня ШОЕ у всіх обстежених.

Таблиця 6.2

Динаміка показників загального аналізу крові під впливом базисного комплексу 1, МВ та віброакустичної терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=41$

Показники	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	$p_1$	через 3 міс	$p_2$	через 6 міс	$p_3$	через 12 міс	$p_4$
Еритроцити, $10^{12}$ клітин/л	$4,78 \pm 0,13$	$4,67 \pm 0,11$	$>0,5$	$4,55 \pm 0,06$	$>0,1$	$4,52 \pm 0,09$	$>0,1$	$4,50 \pm 0,12$	$>0,1$
Гемоглобін, г/л	$132,00 \pm 3,22$	$127,00 \pm 3,19$	$>0,2$	$124,00 \pm 3,44$	$<0,1$	$121,05 \pm 3,21$	$<0,01$	$119,06 \pm 3,18$	$<0,01$
Лейкоцити, $10^9$ клітин/л	$4,89 \pm 1,43$	$4,07 \pm 1,22$	$>0,5$	$3,24 \pm 1,17$	$>0,5$	$2,95 \pm 1,14$	$>0,2$	$2,86 \pm 1,12$	$>0,2$
Лімфоцити, %	$35,30 \pm 2,32$	$41,29 \pm 1,75$	$<0,05$	$41,89 \pm 1,88$	$<0,05$	$38,51 \pm 1,74$	$>0,2$	$36,72 \pm 1,89$	$>0,5$
Моноцити, %	$9,82 \pm 0,74$	$12,44 \pm 0,71$	$<0,01$	$12,85 \pm 0,24$	$<0,001$	$11,46 \pm 0,39$	$<0,05$	$10,89 \pm 0,21$	$>0,1$
Тромбоцити, $10^9$ клітин/л	$213,09 \pm 7,81$	$177,09 \pm 8,04$	$<0,001$	$163,21 \pm 7,93$	$<0,001$	$142,01 \pm 7,38$	$<0,001$	$139,76 \pm 7,19$	$<0,001$
ШОЕ, мм/год	$10,24 \pm 1,49$	$15,17 \pm 1,32$	$<0,01$	$16,04 \pm 1,29$	$<0,01$	$11,58 \pm 1,22$	$>0,5$	$9,84 \pm 1,14$	$>0,5$

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

### 6.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, ПОЛ та АОЗ, тесту Fibro Max.

Біохімічне дослідження, що було проведене до початку лікування, визначило низку порушень функціонального стану печінки. У всіх хворих було діагностовано наявність цитолітичного синдрому, так середній рівень АлАТ по групі складав  $(72,89 \pm 8,71)$  ммоль/(год·л), а АсАТ в середньому по групі становив  $(59,92 \pm 7,12)$  ммоль/(год·л). У 19  $(46,34 \pm 7,72)$  % обстежених визначалося підвищення показника тимолової проби (середній показник по всій групі складав  $(9,64 \pm 2,73)$  Од.). У 15  $(36,58 \pm 7,46)$  % хворих було виявлено ознаки холестатичного синдрому. Порушення ліпідного обміну відбувалося у 100 % хворих, що характеризувалося підвищенням концентрації ЗХ,  $\beta$ -ліпопротеїдів, ТГ, ЛПНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ (табл.6.3).

При проведенні біохімічного дослідження сироватки крові через 1 місяць від початку лікування у більшості хворих даної групи визначались ознаки цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, що залишалися майже незмінними (табл.6.3). У 31  $(75,61 \pm 6,63)$  % пацієнтів було виявлено підвищення ознак цитолітичного синдрому у порівнянні із початком лікування, що можна пояснити початком прийому протівірусних препаратів та особливостями фармакологічних механізмів їх дії. У 12  $(29,26 \pm 7,04)$  % пацієнтів було виявлено ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня білірубину, ЛФ та ГГТ. У 17  $(41,46 \pm 7,63)$  % хворих визначалося підвищення показників тимолової проби (середній показник по всій групі дорівнював  $(7,82 \pm 1,35)$  Од. Вірогідного впливу обраного комплексу лікування на показники ліпідного обміну не визначено ( $p_1 > 0,5$ ).

Аналіз функціонального стану печінки через 3 місяці визначив вірогідне зниження ( $p_2 < 0,001$ ) рівня АлАТ та АсАТ у 23  $(56,09 \pm 7,69)$  % хворих, але повної ліквідації синдрому цитолізу досягнуто не було. Вірогідною ( $p_2 < 0,001$ ) була динаміка щодо повної нормалізації показників ЛФ, ГГТ, загального

білірубіну (табл.6.3). Вірогідних змін з боку показників ліпідного обміну нами не визначено ( $p_2 > 0,2$ ).

Таблиця 6.3

Динаміка показників функціонального стану печінки під впливом базисного комплексу 1,МВ та віброакустичної терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (М±m), n=41

Показники	До лікування	Від початку лікування							
		через 1 міс.	p1	через 3 міс.	p2	через 6 міс.	p3	через 12 міс.	p4
Загальний білірубін мкмоль/л	10,82± ±1,32	13,09± ±2,15	>0,2	12,54± ±1,46	>0,2	12,06± ±1,29	>0,5	11,88± ±1,17	>0,5
АлАТ, Од./л	72,89± ±8,71	80,28± ±9,67	>0,1	38,17± ±9,87	<0,01	27,11± ±9,72	<0,001	24,12± ±3,45	<0,001
АсАТ, Од./л	59,92± ±7,12	65,09± ±6,37	>0,5	32,28± ±4,19	<0,001	21,45± ±3,22	<0,001	17,29± ±2,47	<0,001
ЛФ, Од./л	155,27± ±9,96	134,22± ±9,68	>0,1	92,78± ±8,33	<0,001	69,75± ±7,19	<0,001	61,88± ±7,11	<0,001
ГГТ, Од./л	85,62± ±6,51	71,59± ±5,87	>0,1	48,51± ±5,12	<0,001	33,04± ±4,27	<0,001	30,59± ±4,08	<0,001
Тимолова проба, од. (SH)	9,64± ±2,73	7,82± ±1,35	>0,5	4,58± ±0,89	<0,05	3,29± ±0,62	<0,02	2,93± ±0,44	<0,01
Альбумін, г/л	47,89± ±1,86	46,61± ±1,54	>0,5	46,38± ±1,42	>0,5	45,21± ±1,37	>0,5	45,59± ±1,62	>0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	6,65± ±0,38	6,53± ±0,27	>0,5	6,49± ±0,21	>0,5	6,44± ±0,19	>0,5	6,38± ±0,14	>0,5
В-ліпопротеїди, од.	74,29± ±2,08	72,29± ±2,07	>0,5	71,19± ±2,06	>0,2	69,84± ±2,01	>0,1	69,58± ±1,87	>0,1
Тригліцериди, ммоль/л	2,34± ±0,18	2,25± ±0,14	>0,5	2,14± ±0,11	>0,2	2,07± ±0,09	>0,2	2,04± ±0,06	>0,1
ЛПНЩ, ммоль/л	4,45± ±0,31	4,29± ±0,19	>0,5	4,08± ±0,11	>0,2	3,98± ±0,07	>0,1	3,91± ±0,04	>0,1
ЛПВЩ, mmol/l	1,49± ±0,11	1,53± ±0,12	>0,5	1,61± ±0,14	>0,5	1,65± ±0,17	>0,5	1,74± ±0,19	>0,2
Коефіцієнт атерогенності	4,15± ±0,41	3,91± ±0,34	>0,5	3,87± ±0,29	>0,5	3,72± ±0,17	>0,5	3,65± ±0,15	>0,2

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування

Дослідження біохімічних показників сироватки крові через півроку від початку лікування визначило зберігання вірогідного зниження ( $p_3 < 0,001$ ) рівня АлАТ та АсАТ, хоча повної ліквідації цитолітичного синдрому досягнуто не було. У 6 (14,63±5,43) % хворих показник тимолової проби залишався

підвищеним. Вірогідного впливу обраного комплексу лікування на показники ліпідного обміну не визначено ( $p_3 > 0,1$ ).

Через рік від початку лікування було визначено вірогідну ( $p_4 < 0,001$ ) динаміку ознак цитолітичного синдрому, хоча повної нормалізації показників АлАТ та АсАТ у всіх хворих не було досягнуто. У 3 ( $7,31 \pm 3,94$ ) % хворих показник тимолової проби залишався підвищеним. Залишалась невірогідною динаміка ( $p_4 > 0,1$ ) щодо показників ліпідного обміну (табл.6.3).

За даними індексу НОМА-IR, у 35 ( $85,36 \pm 5,43$ ) % хворих було виявлено ознаки IP, середній рівень індексу по групі складав ( $4,67 \pm 0,31$ ) од. (табл.6.4). Гіперглікемія натще спостерігалася у 13 ( $31,70 \pm 7,20$ ) % обстежених, так у середньому показник глюкози по цій групі хворих складав ( $6,48 \pm 0,21$ ) ммоль/л. Базальна гіперінсулінемія була виявлена у 16 ( $39,02 \pm 7,55$ ) % осіб, середній рівень інсуліну по групі не виходив за межі норми та становив ( $16,31 \pm 0,42$ ) мкОд/мл.

Дослідження динаміки вуглеводного обміну протягом всього курсу лікування визначило невірогідну динаміку щодо нормалізації рівня глюкози в хворих із вихідним її підвищенням (середній показник по групі через рік після лікування становив – ( $6,25 \pm 0,17$ ) ммоль/л), хоча середні показники по групі продовжували залишатися в референтних межах (табл.6.4). Була невірогідною динаміка щодо зменшення концентрації інсуліну ( $p > 0,1$ ) та рівня індексу НОМА-IR ( $p > 0,5$ ).

Дослідження стану системи ПОЛ і АОЗ у хворих даної групи визначило переважання процесів ПОЛ (табл. 6.5), що виражалось у підвищенні рівня МДА у середньому до ( $6,92 \pm 0,37$ ) мкмоль/л. та ДК у середньому до ( $1,79 \pm 0,15$ ) ум. од. ІО Рівень загальної антиоксидантної активності (ЗАА), як одного із показників тяжкості патологічного процесу у печінці, на початку лікування був зниженим та у середньому складав ( $34,21 \pm 2,09$ ) %.



Таблиця 6.4

Динаміка показників інсулінорезистентності під впливом базисного комплексу 1,МВ та вітафонтерапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=41

Показник	До лікування	Післялікування							
		через 1 міс	p <sub>1</sub>	через 3 міс	p <sub>2</sub>	через 6 міс	p <sub>3</sub>	через 12міс	p <sub>4</sub>
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	5,74± ±0,38	5,72± ±0,31	>0,5	5,69± ±0,28	>0,5	5,73± ±0,34	>0,5	5,71± ±0,29	>0,5
Інсулін, мкод/л	16,31± ±0,42	16,18± ±0,22	>0,5	15,99± ±0,18	>0,5	15,91± ±0,14	>0,5	15,88± ±0,16	>0,5
ІндексНОМА-IR	4,67± ±0,31	4,61± ±0,27	>0,5	4,59± ±0,22	>0,5	4,54± ±0,18	>0,5	4,49± ±0,12	>0,5

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Аналіз даних показників ПОЛ та АОЗ протягом всього курсу лікування свідчить про незначне зменшення рівня показників МДА та ДК, але ця динаміка мала невірогідний характер, так наприкінці лікування їх середні показники залишались підвищеними, а саме – (6,17±0,19ммоль/л) і (1,51±0,09 ум. од. ІО) відповідно (табл.6.5). Рівень ЗАА на початку лікування був нижче норми та складав (34,21±2,09) % і на протязі всього курсу лікування трошки зростав, але не досяг нормальних значень (36,54±2,17) % (p<sub>4</sub>> 0,2) (табл. 6.5).

Дослідження показників тесту FibroMax на початку лікування визначило наступні результати: у 7 (17,07±5,79) % обстежених, за результатами FibroTest, показники дорівнювали (0,12±0,03 ум. од.), що за шкалою METAVIR відповідало F0. У 18 (43,90±7,69) % осіб показники відповідали рівню F1 (0,39±0,02 ум. од.), у 16 (39,02±7,55) % осіб показники відповідали рівню F2 (0,51±0,03 ум. од.). За допомогою ActiTest було діагностовано, що у 8 (19,51±6,11) % хворих активність некрозапального процесу в печінці була мінімальною – «A1» – (0,35±0,02 ум. од.). У 17 (41,46±7,63) % обстежених активність цього процесу була помірною «A2» – (0,56±0,01 ум. од.). У 16 (39,02±7,55) % пацієнтів активність цього процесу була високою «A3» –

( $0,73 \pm 0,04$  ум. од.). У всіх обстежених було діагностовано наявність стеатозу печінки, так у 13 ( $31,70 \pm 7,20$ ) % хворих за результатами SteatoTest виявлені ознаки мінімального стеатозу «S1» – ( $0,38 \pm 0,02$  ум. од.), у 19 ( $46,34 \pm 7,72$ ) % хворих виявлені ознаки помірного стеатозу «S2» – ( $0,61 \pm 0,04$  ум. од.), у 9 ( $21,95 \pm 6,39$ ) % хворих виявлені ознаки значного стеатозу «S3» – ( $0,85 \pm 0,06$  ум. од.).

Таблиця 6.5

Динаміка показників системи ПОЛ і АОЗ під впливом базисного комплексу 1, МВ та віброакустичної терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=41$

Показник	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	$p_1$	через 3 міс	$p_2$	через 6 міс	$p_3$	через 12 міс	$p_4$
МДА, мкмоль/л	$6,92 \pm 0,37$	$6,98 \pm 0,41$	$>0,5$	$6,75 \pm 0,33$	$>0,5$	$6,48 \pm 0,23$	$>0,2$	$6,17 \pm 0,19$	$>0,1$
ДК, ум. од. Ю	$1,79 \pm 0,15$	$1,74 \pm 0,12$	$>0,5$	$1,68 \pm 0,11$	$>0,5$	$1,57 \pm 0,09$	$>0,2$	$1,51 \pm 0,09$	$>0,1$
ЗАА, %	$34,21 \pm 2,09$	$34,77 \pm 2,11$	$>0,5$	$35,57 \pm 2,05$	$>0,5$	$36,01 \pm 2,15$	$>0,5$	$36,53 \pm 2,17$	$>0,5$

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

Аналіз даних тесту FibroMax, проведений через рік лікування, свідчив на користь регресу фібротичних змін та активності запального процесу в печінці у всіх хворих, які отримали ВВ. У всіх хворих з початковим рівнем фіброзу «F1» цей показник вірогідно знизився до рівня «F0» ( $p < 0,001$ ). У 7 ( $17,07 \pm 5,79$ ) % пацієнтів з початковим рівнем фіброзу «F2» спостерігалось вірогідне зниження його рівня до «F1» ( $p < 0,05$ ), у решти 9 ( $21,95 \pm 6,39$  %) хворих з початковим рівнем «F2» змін не відмічалось, це були хворі, які не відповідали на ПВТ. У всіх пацієнтів з мінімальною активністю некро-запального процесу («A1») спостерігалось його вірогідне зниження до рівня «A0» ( $p < 0,003$ ), у 17 ( $41,46 \pm 7,63$ ) % хворих з помірною активністю («A2») – до рівня «A1» ( $p < 0,05$ ). Слід зауважити, що зниження активності некро-запального процесу було визначено у

пацієнтів з наявністю ВВ. Аналіз результатів SteatoTest, проведений через рік лікування, не визначив вірогідних змін ( $p > 0,05$ ) по всій групі хворих.

#### 6.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді

До початку лікування у всіх обстежених була визначена активна реплікація HCV (позитивна ПЛР HCV РНК), з них низький рівень вірусологічного навантаження відмічався у 26 ( $63,41 \pm 7,46$ ) % осіб, а високий рівень вірусологічного навантаження – у 15 ( $36,58 \pm 7,46$ ) % осіб (табл. 6.6). Через місяць від початку лікування швидка ВВ була визначена у 13 ( $31,70 \pm 7,20$ ) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження, у хворих з початково високим вірусологічним навантаженням у ці строки такої відповіді не спостерігалось. Рання ВВ, через 3 місяця від початку лікування була отримана у 9 ( $21,95 \pm 6,39$ ) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження. Повільна ВВ була отримана ще у 3 ( $7,31 \pm 3,94$ ) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження, а у пацієнтів з початково високим рівнем вірусологічного навантаження ВВ так і не було отримано. Наприкінці лікування ці показники залишились на тому ж рівні.

Таким чином, наприкінці лікування у 25 ( $60,97 \pm 7,55$ ) % пацієнтів була досягнута вірусологічна відповідь за рахунок пацієнтів з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді під впливом базисного комплексу 1,МВ та віброакустичної терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=41$

Наявність вірусу до лікування (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді у групі				
	Швидка вірусологічна відповідь %	Рання вірусологічна відповідь %	Повільна вірусологічна відповідь %	Вірусологічна відповідь (загалом) %	p
100,00	$31,70 \pm 7,20$	$21,95 \pm 6,39$	$7,31 \pm 3,94$	$60,97 \pm 7,55$	$<0,001$

Початковий рівень вірусологічного навантаження (МО/мл) (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді в залежності від вірусологічного навантаження				Вірусологічна відповідь (загалом) %
	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.	
низький ( $\leq 800\,000$ МО/мл) (63,41 $\pm$ 7,46) % n = 26	31,70 $\pm$ 7,20	53,65 $\pm$ 7,72	60,97 $\pm$ 7,55	60,97 $\pm$ 7,55	60,97 $\pm$ 7,55
високий ( $> 800\,000$ МО/мл) (36,58 $\pm$ 7,46) % n = 15	—	—	—	—	—

Примітка. Величину «р» розраховували між показниками до та після лікування « – » – відсутність вірусологічної відповіді.

### 6.5 Динаміка профілю цитокінів

Аналіз рівня цитокінів до початку лікування (табл.6.7) у хворих цієї групи визначив наявність гіперлептинемії у 30 (73,17 $\pm$ 6,85) % хворих, так середній показник лептина по групі складав (24,59 $\pm$ 2,38) нг/мл. У 28 (68,29 $\pm$ 7,20) % обстежених було діагностовано знижений рівень адипонектина, його середні значення по групі становили (13,18 $\pm$ 2,11) нг/мл .

Дослідження профілю цитокінів протягом року лікування (табл. 6.7) визначило відсутність вірогідного впливу ( $p_4 > 0,5$ ) базисного комплексу 1, МВ та віброакустичної терапії на рівень лептину та адипонектину у даній групі. Так, середній показник лептину через 12 місяців лікування продовжував залишатись підвищеним – (23,89 $\pm$ 2,04) нг/мл ( $p_4 > 0,5$ ), а середній показник адипонектина залишався зниженим у порівнянні із референтними значеннями – (14,08 $\pm$ 2,51) нг/мл ( $p_4 > 0,5$ ).

Таблиця 6.7

Динаміка профілю цитокінів під впливом базисного комплексу 1, МВ та віброакустичної терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=41.

Показник	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	p <sub>1</sub>	через 3 міс	p <sub>2</sub>	через 6 міс	p <sub>3</sub>	через 12 міс	p <sub>4</sub>
Лептин, нг/мл	24,59± ±2,38	24,06± ±2,31	>0,5	23,98± ±2,27	>0,5	23,91± ±2,17	>0,5	23,89± ±2,04	>0,5
Адипонектин, нг/мл	13,18± ±2,11	13,55± ±2,19	>0,5	13,78± ±2,33	>0,5	13,99± ±2,45	>0,5	14,08± ±2,51	>0,5

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

### 6.6 Динаміка показників трансабдоминальної ультрасонографії органів черевної порожнини

За даними ТУС ОЧП, встановлено, що у 35 (85,36±5,43) % обстежених печінка була збільшеною за розмірами, у всіх хворих ультрасонографічна структура її паренхіми мала рівень від помірно вираженої до вираженої ехогенності. Дифузні зміни тканини печінки різного ступеню виразності та нечіткість судинного малюнку були присутніми у 100,00 % пацієнтів. Ультрасонографічні ознаки патології жовчного міхура у вигляді потовщення стінок більш ніж 3 mm було відмічено у 23 (56,09±7,69) % обстежених, а наявність неомогенного вмісту в міхурі – у 16 (39,02±7,55) % обстежених. Ознаки хронічного панкреатиту у вигляді дифузних змін підшлункової залози та неоднорідності її структури було діагностовано у 18 (43,90±7,69) % хворих.

Аналіз даних ТУС ОЧП, проведений впродовж всього курсу лікування, визначив деякі позитивні зміни з боку органів гепатопанкреатобіліарної зони. Так у 25 (60,97±7,55) % хворих, які отримали ВВ спостерігалось зменшення ехогенності (p < 0,001) та розмірів печінки (p < 0,001). У 15 (36,58±7,46) % хворих із супутнім ураженням біліарної системи спостерігалась поява гомогенного вмісту у жовчному міхурі. Також, була відмічена тенденція до

зниження ехогенності паренхіми підшлункової залози, що є відображенням зниження запального процесу її паренхіми. Між тим, на ультразвукові ознаки стеатозу печінки вірогідного впливу ( $p > 0,05$ ) не відбувалося.

### 6.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу

Бактеріологічне дослідження калу до початку лікування визначило наявність кількісних та якісних змін складу мікрофлори товстої кишки. У 26(63,41±7,46) % хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 11(26,82±6,85) % пацієнтів – дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 4(9,75±4,52) % осіб – дисбіоз товстої кишки III ступеня. У 28(68,29±7,20) % хворих було визначено значне зниження кількості біфідобактерій, у 22(53,65±7,72) % осіб – зниження кількості лактобактерій. Зменшення кількості біфідо- та лактобактерій діагностовано на фоні зниження загальної кількості ішерихій – 27(65,85±7,34) % випадків. При цьому зниження сумарної кількості ішерихій супроводжувалося появою серед них гемолізуючих 16(39,02±7,55) % випадків та лактозо-негативних 11(26,82±6,85) % випадків видів *E.coli*. У 17(41,46±7,63) % хворих було визначено патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді *St. aureus*, клостридій, *Proteus vulgaris*, грибків роду *Candida*.

Оцінка результатів бактеріологічного дослідження калу, проведена наприкінці лікування хворих із застосуванням базисного комплексу 1,МВ та віброакустичної терапії визначила відсутність вірогідної динаміки щодо ( $p > 0,05$ ) нормалізації дисбіотичних розладів кишечника. Наприкінці лікування у 100 % обстежених хворих залишались кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстої кишки. Так у 24(58,53±7,63) % хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 14(34,14±7,34) % пацієнтів – дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 3 (7,31±3,94) % осіб – дисбіоз товстої кишки III ступеня.

## 6.8 Результати оцінки якості життя хворих

За даними опитувальника GSRS, до лікування у 31 (75,61±6,63) % обстежених було визначено зниження якості життя, середній показник загальної суми балів у цих хворих становив (57,06±1,65) бала. Високу якість життя було зареєстровано у 10 (24,39±6,63) % обстежених. У цих осіб середній показник загальної суми балів становив (19,55±1,24). Як видно з даних, наведених на рис.6.1, після лікування визначено підвищення якості життя хворих, яке характеризувалося позитивною тенденцією до збільшення кількості хворих з високою якістю життя – 10(24,39±6,63) % пацієнтів до лікування та 21(51,22±7,74) % пацієнтів після лікування ( $p<0,05$ ).

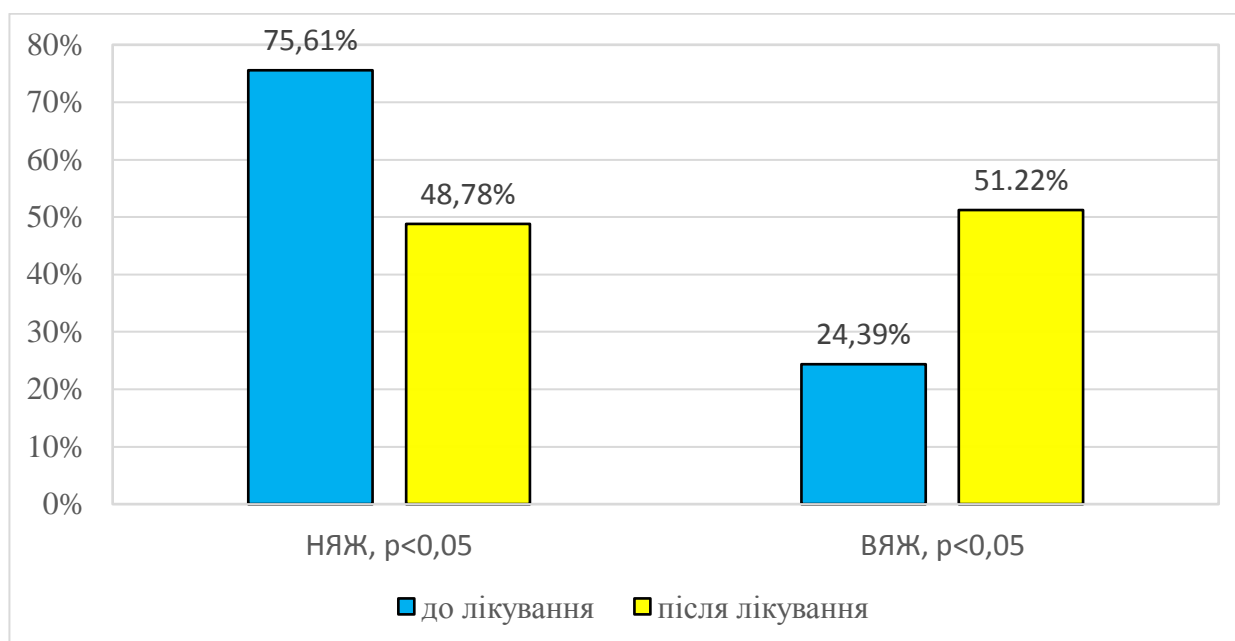


Рис.6.1 Результати оцінки якості життя хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП під впливом базисного комплексу 1, МВ та віброакустичної терапії %,  $n=41$

Отже, застосування базисного комплексу 1, МВ та ВТ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП сприяло вірогідному ( $p<0,05$ ) та швидкому усуненню ознак диспепсичного, астеничного та больового синдромів вже наприкінці місяця лікування. Поліпшення функціонального стану печінки характеризувалось зменшенням ознак цитолітичного, мезенхімально-запального та холестатичного

синдромів та відбувалось на 3 місяці лікування. Додавання процедур ВТ до БК 1 та внутрішнього прийому МВ сприяло ліквідації побічних ефектів ПВТ, насамперед попереджало розвиток грипоподібного синдрому у хворих цієї групи. У 13(31,70±7,20) % обстежених цієї групи вдалось досягти отримання ранньої ВВ. За даними тесту Fibro Max у 25 (60,97±7,55) % хворих з ВВ було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок у порівнянні із початковим рівнем. Усе вищезазначене супроводжувалося вірогідним ( $p < 0,05$ ) підвищенням якості життя у хворих даної групи.

Нажаль запропонований комплекс лікування не надавав вірогідного( $p > 0,05$ ) впливу щодо нормалізації показників вуглеводного, ліпідного обмінів, показників ПОЛ та АОЗ, рівня цитокінів, врівноваження кількісного та якісного складу мікрофлори товстого кишечника. Також не було визначено позитивної динаміки щодо попередження розвитку лейко- та тромбоцитопенії на тлі застосування ПВТ. За даними ТУС ОЧП, у всіх хворих зберігались ультразвукові ознаки стеатозу печінки.

Основні положення цього розділу викладені у таких публікаціях автора:

1. Ефективність віброакустичної терапії у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2012. № 3 (71). С. 26–30. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

2. Ефективність комплексного застосування протівірусної терапії, мінеральної води та віброакустичної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Гастроентерология* : міжвід. зб. 2012. № 46. С. 327–337. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*



3. Доцільність використання вітафонотерапії у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко. *Медицина реабілітація, курортологія та фізіотерапія*. 2013. № 3. С. 28–31. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

4. Новые возможности коррекции побочных эффектов противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецькая, И. Б. Заболотная, А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, Н. А. Шевченко. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация* : сб. науч. статей Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы экспертизы и реабилитации», 24 мая 2013 г., г. Минск. 2013. Вып. 15. С. 358–361. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

5. Izha A. Clinical experience of using mineral water and vitafonotherapy in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease. *Balneo Research Journal*. 2020. Vol. 11, N 2. P. 230–235. DOI: 10.12680/balneo.2020.345

6. Поиск альтернативных путей повышения эффективности лечения хронического вирусного гепатита С / А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко. *Молоді вчені у розбудові санаторно-курортної справи* : матеріали наук.-практ. міжнар. конф. молодих вчених. 14–15 квіт. 2011 р., м. Одеса. Одеса, 2011. С. 13–14. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

7. Опыт коррекции побочных эффектов противовирусной терапии у больных ХВГС / Н. В. Драгомирецькая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Т. И. Малыхина, Н. А. Шевченко. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012. № 2/3. С. 28. (Санкт-Петербург – Гастро-2012 : матер. 14-го междунар. Славяно-Балтийского науч. форума) (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

8. Опыт применения стандартной противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, Н. А. Шевченко, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Н. В. Калиниченко. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2012. Т. 8, № 2. С. 143. (Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии : XII конгр. физиотерапевтов и курортологов Автономной Республики Крым. 19–20 апр. 2012 г., г. Евпатория : материалы). *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез)*.

9. Возможности использования виброакустической терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, А. Н. Ижа, Н. А. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Современная курортология: проблемы, решения, перспективы* : VI междунар. науч. конгр. 23–24 апр. 2013 г., г. Санкт-Петербург. СПб., 2013. С. 70–71. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез)*.

10. Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Калініченко М. В., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О., Малихіна Т. І. : пат. 66975 Україна, МПК (2011) А61К 35/02 (2006.01) А61Р 31/00 А61Н 23/00. № u201108697 ; заявл. 11.07.2011 ; опубл. 25.01.2012, Бюл. № 2. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту)*.

11. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С / Драгомирецька Н. В., Калініченко М. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О., Малихіна Т. І. : пат. 74021 Україна, МПК А61Н 39/00. № u201204912 ; заявл. 19.04.2012 ; опубл. 10.10.12, Бюл. № 19. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту)*.

12. Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С, які не відповідають на стандартну противірусну терапію : інформ. лист № 258 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної

інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2014. 4 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

**РОЗДІЛ 7****ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 1,  
ВНУТРІШНЬОГО ПРИЙОМУ КРЕМНІЄВОЇ  
МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ  
МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ ТА НВЧ- ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ  
ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ  
ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ****7.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань**

Було обстежено 43 хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. Серед пацієнтів переважали жінки – 24 (57,14±7,57) % обстежених. Середній вік хворих становив (41,89±8,32) роки. Усі пацієнти даної групи додатково до БК 1, дієтотерапії, внутрішнього курсового питного прийому маломінералізованої кремнієвої гідрокарбонатної натрієвої МВ отримували процедури НВЧ-терапії.

Супутня патологія органів травлення у пацієнтів, залучених до дослідження, була представлена, насамперед хронічним некалькульозним холециститом – 25 (59,52±7,51) % випадків і хронічним панкреатитом – 18(41,86±7,52) % випадків.

На початку лікування хворі даної групи переважно скаржилися на прояви астеничного синдрому у вигляді слабкості, підвищеної втомлюваності, порушення сну, дратівливості – 39 (90,69±4,43) % обстежених (табл. 7.1).

Прояви диспепсичного синдрому були визначені у 30 (69,76±7,00) % хворих. Ознаки больового абдомінального синдрому у вигляді важкості або болі у правому підребер'ї непокоїли 25 (59,52±7,51) % хворих. У 17 пацієнтів були визначені порушення випорожнення у вигляді схильності до закріпів – 11(25,58±6,65) % осіб або до неоформленого стільця – 6 (13,95±5,28) % осіб. У 9 (20,93±6,12) % обстежених були скарги на здуття живота.

Таблиця 7.1

Динаміка основних ознак клінічного перебігу захворювання під впливом базисного комплексу 1,МВ та НВЧ-терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=43, кількість хворих, %.

Скарги та ознаки	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	p <sub>1</sub>	через 3 міс	p <sub>2</sub>	через 6 міс	p <sub>3</sub>	через 12 міс	p <sub>4</sub>
Астенічний синдром	39 (90,69± ±4,43)	35 (81,39± ±5,93)	>0,05	20 (46,51± ±7,60)	<0,001	10 (23,25± ±6,44)	<0,001	4 (9,30± ±4,43)	<0,001
Больовий синдром	25 (58,14± ±7,52)	21 (48,83± ±7,62)	>0,05	12 (27,90± ±6,84)	<0,003	8 (18,60± ±5,93)	<0,001	1 (2,32± ±2,29)	<0,001
Диспепсичний синдром	30 (69,76± ±7,00)	25 (58,14± ±7,52)	>0,05	15 (34,88± ±7,26)	<0,003	9 (20,93± ±6,20)	<0,001	3 (6,97± ±3,88)	<0,001
Гепатомегалія	34 (79,07± ±6,20)	30 (69,76± ±7,00)	>0,05	24 (55,81± ±7,57)	<0,05	15 (34,88± ±7,26)	<0,001	13 (30,23± ±7,00)	<0,001
Болочість при пальпації правого підребер'я	26 (60,46± ±7,45)	23 (53,48± ±7,60)	>0,05	16 (37,20± ±7,37)	<0,05	12 (27,90± ±6,84)	<0,003	10 (23,25± ±6,44)	<0,001

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Об'єктивне обстеження виявило у 26 ( $60,46 \pm 7,45$ ) % пацієнтів болючість при пальпації правого підребер'я (табл. 7.1). Гепатомегалія була визначена у 34 ( $79,07 \pm 6,20$ ) % хворих. У 19 ( $44,18 \pm 7,57$ ) % осіб зустрічалась болючість у т. Кера, у 15 ( $34,88 \pm 7,26$ ) % пацієнтів визначалась болючість у лівому підребер'ї. У 13 ( $30,23 \pm 7,00$ ) % хворих зустрічалась болючість при пальпації пілородуоденальної ділянки, у 11 ( $25,58 \pm 6,65$ ) % була визначена болючість при пальпації відділів товстої кишки.

У результаті проведенного лікування спостерігалася позитивна динаміка суб'єктивних і об'єктивних (табл. 7.1) показників загального клінічного стану хворих. Оцінка результатів лікування через місяць визначила невірогідну ( $p_1 > 0,05$ ) динаміку скарг астеничного характеру. У ( $81,39 \pm 5,93$ ) % хворих зберігались ознаки астеничного синдрому (загальна слабкість, підвищена втомлюваність), причому ступінь їх виразності був однаковим у порівнянні з початком лікування. Вірогідної ( $p_2 < 0,001$ ) динаміки щодо нівеляції проявів астеничного синдрому вдалося досягти на третьому місяці лікування та вона зберігалась протягом всього лікування (табл.7.1). Так, наприкінці третього місяця лікування астеничний синдром залишався у 20 ( $46,51 \pm 7,60$ ) % осіб, наприкінці шостого місяця лікування прояви астеничного синдрому турбували 10 ( $23,25 \pm 6,44$ ) % хворих, через рік лікування скарги астеничного характеру залишались у 4 ( $9,30 \pm 4,43$ ) % осіб (табл.7.1).

За даними, наведеними в табл. 7.1, також невірогідною ( $p_1 > 0,05$ ), була динаміка ознак больового синдрому через місяць лікування, але, протягом двох наступних місяців вони зменшувались і досягли вірогідних змін наприкінці третього місяця лікування ( $p_2 < 0,003$ ). Так, після третього місяця лікування у 13 ( $30,23 \pm 7,00$ ) % осіб зникли скарги на болі у правому підребер'ї, через 6 місяців лікування зберігались вірогідні зміни щодо проявів больового синдрому ( $p_3 < 0,001$ ), через рік лікування скарги залишались лише у одного хворого ( $p_4 < 0,001$ ).

Також слід відмітити зникнення або зменшення ознак диспепсичного синдрому протягом курсу запропонованого лікування (табл.7.1). Невірогідною

( $p_1 > 0,05$ ) була динаміка ознак диспепсичного синдрому наприкінці першого місяця лікування, що можна пояснити початком прийому протівірусних препаратів та посиленням скарг диспепсичного характеру. Але, наприкінці третього місяця ми спостерігали вже позитивну динаміку щодо зменшення або зникнення скарг на нудоту, гіркоту у роті, печію, відрижку повітрям ( $p_2 < 0,003$ ), означена вірогідна динаміка щодо нівеляції ознак диспепсичного синдрому зберігалась через півроку ( $p_3 < 0,001$ ) та рік лікування ( $p_4 < 0,001$ ) хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. Також слід відмітити певне покращення функції кишечника у вигляді зникнення здуття животу та закріпів у 6 ( $13,95 \pm 5,19$ ) % хворих, в той час як на хворих із схильністю до проносів проведене лікування не впливало, так у 5 ( $11,62 \pm 4,79$ ) % обстежених зберігались скарги на неоформлений стілець.

Протягом першого місяця від початку лікування у 24 ( $55,81 \pm 7,57$ ) % хворих з'явилися ознаки грипоподібного синдрому (озноб, субфебрильна температура, міалгії), що можна пояснити особливостями механізму дії протівірусних препаратів.

При об'єктивному обстеженні визначалось вірогідне ( $p_2 < 0,05$ ) зменшення болючості при пальпації правого підребер'я та розмірів печінки, але не раніше третього місяця від початку лікування, наприкінці 6 місяця лікування зберігалась вірогідна динаміка ( $p_3 < 0,001$ ), через рік лікування гепатомегалія визначалась у 13 ( $30,23 \pm 7,00$ ) % осіб, а болючості при пальпації правого підребер'я визначалась у 10 ( $23,25 \pm 6,44$ ) % обстежених (табл.7.1).

Антропометричне дослідження хворих цієї групи визначило, що надмірну вагу мали 11 ( $26,82 \pm 6,85$ ) % хворих, ожиріння I ступеня – 26 ( $60,46 \pm 7,45$ ) % осіб, ожиріння II ступеня – 4 ( $9,30 \pm 4,43$ ) % пацієнтів. За результатами розрахунку індексу маси тіла середній показник ІМТ дорівнював ( $33,18 \pm 1,42$ ) кг/м<sup>2</sup>. Вимірювання співвідношення ОТ/ОС засвідчило, що більшість пацієнтів – 36 ( $83,72 \pm 5,63$ ) % мали андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння.

У всіх обстежених наприкінці лікування при антропометричному дослідженні було визначено зменшення маси тіла у середньому на  $(5,48 \pm 0,36)$  кг. Наприкінці лікування середній показник ІМТ по групі становив –  $(32,78 \pm 1,19)$  кг/м<sup>2</sup>.

## 7.2 Динаміка показників загального аналізу крові

Дослідження загального аналізу крові до початку лікування визначило підвищення рівня ШОЕ у 9  $(20,93 \pm 6,20)$  % обстежених, рівня лімфоцитів у 7  $(16,27 \pm 5,63)$  % хворих, тромбоцитопенію було діагностовано у 5  $(11,62 \pm 4,88)$  % осіб. Всі інші показники гемограми по всій групі хворих знаходились в межах нормальних величин (табл. 7.2).

Аналіз показників загального аналізу крові через 1 місяць від початку лікування визначив зменшення рівня еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів, хоча їх середні показники по групі досягали нормальних значень (табл. 7.2). Вірогідною ( $p_1 < 0,01$ ) була динаміка щодо підвищення рівня лімфоцитів майже у половини  $(48,83 \pm 7,62)$  % обстежених. Також вірогідною ( $p_1 < 0,05$ ) була динаміка щодо зростання рівня ШОЕ та моноцитів, так до початку лікування середній показник ШОЕ по групі становив  $(9,58 \pm 1,54)$  мм/год, моноцитів  $-(11,72 \pm 0,81)\%$ , а через 1 місяць показник ШОЕ дорівнював  $(13,82 \pm 1,34)$  мм/год, середній рівень моноцитів по групі становив  $(13,39 \pm 0,74)\%$  (табл. 7.2).

Дослідження загального аналізу крові через 3 місяці від початку лікування не визначило наявності анемії, лейкоцито- та тромбоцитопенії ні в жодному випадку (табл. 7.2). Було діагностовано незначне зменшення рівня тромбоцитів у  $(44,18 \pm 7,57)$  % обстежених, але їх рівень при цьому досягав нормальних значень. Зберігався підвищений рівень лімфоцитів та моноцитів у більшості хворих цієї групи. Було визначено нормалізацію рівня показника ШОЕ у 28  $(65,11 \pm 7,26)$  % хворих.



Таблиця 7.2

Динаміка показників загального аналізу крові під впливом базисного комплексу 1, МВ та НВЧ-терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=43

Показники	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	p <sub>1</sub>	через 3 міс	p <sub>2</sub>	через 6 міс	p <sub>3</sub>	через 12 міс	p <sub>4</sub>
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> клітин/л	4,59±0,12	4,54±0,13	>0,5	4,51±0,11	>0,5	4,49±0,08	>0,5	4,44±0,06	>0,5
Гемоглобін, г/л	141,02±3,74	134,47±3,52	>0,2	132,76±3,45	>0,1	135,76±3,64	>0,2	139,88±3,71	>0,5
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> клітин/л	5,13±0,32	4,91±0,28	>0,5	5,02±0,14	>0,5	5,08±0,16	>0,5	5,11±0,19	>0,5
Лімфоцити, %	36,29±2,28	44,31±1,77	<0,01	42,38±1,63	<0,02	39,55±1,52	>0,2	36,89±1,44	>0,5
Моноцити, %	11,72±0,81	13,39±0,74	>0,1	13,85±0,81	<0,05	12,04±0,44	>0,5	10,03±0,36	>0,5
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> клітин/л	211,28±11,07	192,24±10,09	>0,2	189,76±11,47	>0,2	191,25±10,14	>0,2	202,04±11,09	>0,5
ШОЕ, мм/год	9,58±1,54	13,82±1,34	<0,05	12,37±1,06	>0,1	10,97±1,32	>0,5	9,71±1,24	>0,5

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Вивчення загального аналізу крові через 6 місяців від початку лікування визначило вірогідну нормалізацію рівня лімфоцитів ( $p_2 < 0,02$ ) та моноцитів ( $p_2 < 0,05$ ) у 33(76,74±6,44) % хворих. Рівень показника ШОЕ продовжував зменшуватися у порівнянні із початком лікування, так середній показник ШОЕ по групі становив (10,97±1,32) мм/год.

Через 12 місяців дослідження крові демонструвало стабільність показників гемограми в межах референтних значень, тобто анемічний, тромбоцитопенічний та лейкопенічний синдроми не були визначені ні в жодному випадку. Було діагностовано нормалізацію рівня ШОЕ, лімфоцитів та моноцитів у всіх обстежених.

### **7.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, ПОЛ та АОЗ, тесту Fibro Max**

Дослідження біохімічних показників крові до початку лікування (табл. 7.3) визначило наявність у всіх хворих ознак цитолітичного синдрому, так середній рівень АлАТ по групі складав  $-(77,63 \pm 8,14)$  ммоль/(год·л), а АсАТ в середньому по групі становив  $(57,84 \pm 10,03)$  ммоль/(год·л). Про наявність мезенхімально-запальної реакції у печінці свідчило підвищення рівня тимолової проби у 23(53,48±7,54) % обстежених, середній показник по всій групі хворих складав  $(8,59 \pm 2,44)$  од. У 17 (39,53±7,39) % пацієнтів спостерігались явища холестазу, що характеризувалися підвищенням рівня ЛФ та ГГТ. Порушення пігментного обміну було визначено у  $(12(27,90 \pm 6,84)\%$  хворих), але відхилення загального білірубіну були незначні, тому на середні значення по групі це не впливало. У всіх обстежених хворих були визначені порушення з боку ліпідного обміну у вигляді гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, підвищення коефіцієнта атерогенності, відхилення з боку ЛПНЩ та ЛПВЩ. Рівень альбуміну у більшості обстежених належав до нормальних значень та складав у середньому  $(47,91 \pm 1,77)$  г/л.

Таблиця 7.3.

Динаміка показників функціонального стану печінки під впливом базисного комплексу 1, МВ та НВЧ-терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=43

Показники	До лікування	Від початку лікування							
		через 1 міс.	p1	через 3 міс.	p2	через 6 міс.	p3	через 12 міс.	p4
Загальний білірубін мкмоль/л	15,64±3,09	12,73±1,54	>0,2	9,16±1,17	>0,2	11,53±1,74	>0,2	13,89±1,62	>0,5
АлАТ, Од./л	77,63±8,14	79,52±8,71	>0,5	42,18±9,02	<0,01	39,62± 8,54	<0,001	22,38± 4,27	<0,001
АсАТ, Од./л	57,84±10,03	59,68±10,75	>0,5	23,41±9,19	<0,01	20,42±6,93	<0,001	16,97±3,09	<0,001
ЛФ, Од./л	147,29±9,95	138,19±9,51	>0,5	85,64±8,27	<0,001	62,38±3,22	<0,001	54,97±2,95	<0,001
ГГТ, Од./л	83,42± 6,51	69,58±6,07	>0,1	45,48±4,92	<0,001	37,12±3,38	<0,001	28,54±3,07	<0,001
Тимолова проба, од. (SH)	8,59± 2,44	6,95±1,87	>0,5	3,52±1,05	<0,05	3,19±0,84	<0,02	3,09±0,28	<0,02
Альбумін, г/л	47,91± 1,77	46,29± 1,58	>0,5	45,17± 1,04	>0,5	46,92± 1,71	>0,5	46,02±1,58	>0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	6,81±0,22	6,67±0,18	>0,5	6,55±0,13	>0,2	6,52±0,14	>0,2	6,49±0,13	>0,2
β-ліпопротеїди, од.	72,16±2,11	69,98±2,04	>0,5	68,87±1,95	>0,2	67,76±1,82	>0,1	67,65±1,77	>0,1
Тригліцериди, ммоль/л	2,23±0,09	2,19±0,05	>0,5	2,08±0,06	>0,1	2,06±0,04	>0,1	2,09±0,03	>0,1
ЛПНЩ, ммоль/л	4,41±0,28	4,25±0,17	>0,5	4,02±0,13	>0,2	3,97±0,04	>0,1	3,94±0,01	>0,1
ЛПВЩ, mmol/l	1,47±0,09	1,52±0,11	>0,5	1,64±0,19	>0,5	1,71±0,22	>0,2	1,76±0,25	>0,2
Коефіцієнт атерогенності	4,28±0,49	3,95±0,33	>0,5	3,91±0,26	>0,5	3,76±0,15	>0,2	3,72±0,12	>0,2

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Аналіз біохімічних показників сироватки крові через 1 місяць від початку лікування свідчив про підвищення рівня АлАТ та АсАТ у 31 (72,09±6,77) % обстежених, що можна пояснити активізацією віруселімінаційної функції імунної системи та появою «медикаментозного цитолізу» (табл. 8.3). У 17 (39,53±7,39) % хворих визначалося підвищення показників тимолової проби (середній показник по всій групі дещо знизився у порівнянні із початком лікування та складав (6,95±1,87) Од. У 12 (27,90±6,84) % пацієнтів зберігались ознаки холестатичного синдрому, що характеризувалися підвищенням рівня білірубину, ЛФ та ГГТ. Вірогідних змін з боку показників ліпідного обміну нами не встановлено ( $p_1 > 0,5$ ).

Дослідження функціонального стану печінки через 3 місяці від початку лікування (табл. 7.3) визначило усунення ознак цитолітичного синдрому, що характеризувалося вірогідною нормалізацією показників АлАТ ( $p_2 < 0,01$ ) і АсАТ ( $p_2 < 0,01$ ) у 25 (58,14±7,46) % хворих. Встановлено вірогідну ліквідацію ознак холестатичного синдрому ( $p_2 < 0,001$ ). Одночасно з цими змінами було визначено вірогідне зниження показника тимолової проби ( $p_2 < 0,05$ ). Вірогідної динаміки щодо нормалізації показників ліпідного обміну у хворих з їх вихідними змінами визначено не було ( $p_2 > 0,5$ ).

Через півроку від початку лікування було діагностовано збереження вірогідного зниження ( $p_3 < 0,001$ ) рівня АлАТ та АсАТ, хоча повної ліквідації цитолітичного синдрому досягнуто не було. У 8 (18,60±5,85) % хворих показник тимолової проби залишався підвищеним. Вірогідного впливу обраного комплексу лікування на показники ліпідного обміну не визначено ( $p_3 > 0,2$ ).

Аналіз біохімічних показників через 12 місяців від початку лікування продемонстрував вірогідну ( $p_4 < 0,001$ ) динаміку ознак цитолітичного синдрому, хоча повної нормалізації показників АлАТ та АсАТ у всіх хворих не було досягнуто. У 5 (11,62±4,79) % хворих показник тимолової проби залишався підвищеним. Залишалась невірогідною динаміка ( $p_4 > 0,2$ ) щодо показників ліпідного обміну (табл. 7.3).

Дослідження показників вуглеводного обміну (табл.7.4) до початку лікування визначило наступне – у 10 ( $23,25 \pm 6,36$ ) % обстежених було діагностовано підвищення рівня глюкози, у середньому до ( $6,38 \pm 0,17$ ) ммоль/л, хоча середній показник її концентрації по групі складав ( $5,67 \pm 0,29$ ) ммоль/л. Базальна гіперінсулінемія була виявлена у 15 ( $34,88 \pm 7,20$ ) % осіб, середній рівень інсуліну по цій групі складав ( $25,44 \pm 0,72$ ) мкОд/мл, середній рівень інсуліну по всій групі не виходив за межі норми та становив ( $15,79 \pm 0,64$ ) мкОд/мл. За даними індексу НОМА-IR, у 36 ( $83,72 \pm 5,54$ ) % хворих було виявлено ознаки IP, середній рівень індексу по групі складав ( $4,45 \pm 0,33$ ) од.

Аналіз динаміки вуглеводного обміну протягом року лікування показав невірогідну динаміку щодо нормалізації рівня глюкози в хворих із вихідним її підвищенням (середній показник по групі із гіперглікемією через рік після лікування становив – ( $6,28 \pm 0,19$ ) ммоль/л), хоча середні показники по всій групі продовжували залишатися в референтних межах (табл.7.4). Була невірогідною динаміка щодо зменшення концентрації інсуліну ( $p > 0,1$ ) та рівня індексу НОМА-IR ( $p > 0,5$ ).

Таблиця 7.4

Динаміка показників інсулінорезистентності під впливом базисного комплексу 1, МВ та НВЧ-терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=43$

Показник	До лікування	Післялікування							
		через 1 міс	$P_1$	через 3 міс	$P_2$	через 6 міс	$P_3$	через 12 міс	$P_4$
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$5,67 \pm 0,29$	$5,65 \pm 0,22$	$>0,5$	$5,62 \pm 0,28$	$>0,5$	$5,63 \pm 0,27$	$>0,5$	$5,66 \pm 0,31$	$>0,5$
Інсулін, мкОд/л	$15,79 \pm 0,64$	$15,62 \pm 0,55$	$>0,5$	$15,04 \pm 0,29$	$>0,2$	$14,92 \pm 0,17$	$>0,2$	$14,86 \pm 0,11$	$>0,1$
Індекс НОМА-IR	$4,45 \pm 0,33$	$4,39 \pm 0,28$	$>0,5$	$4,36 \pm 0,21$	$>0,5$	$4,32 \pm 0,19$	$>0,5$	$4,28 \pm 0,15$	$>0,5$

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

У механізмі розвитку цитолітичного синдрому важливу роль відіграє інтенсифікація процесів ПОЛ та недостатня активність рівня АОЗ у хворих на ХВГС. Динаміку цих змін наведено у таблиці 7.5. Аналіз показників ПОЛ свідчить про позитивну динаміку змін рівня МДА і ДК, при їх початково підвищених значеннях, відповідно,  $(7,18 \pm 0,34)$  мкмоль/л і  $(1,98 \pm 0,17)$  ум. од. ІО через 12 місяців лікування знизились до  $(6,71 \pm 0,19)$  мкмоль/л і  $(1,67 \pm 0,13)$  ум. од. ІО), відповідно, але не досягли нормальних значень (табл. 7.5).

Рівень ЗАА, як одного із показників важкості патологічного процесу у печінці, на початку лікування був нижче норми та складав  $(33,19 \pm 1,85)\%$  і на протязі всього курсу лікування зростав, але не досяг нормальних значень  $(36,68 \pm 2,14)\%$ , ( $p > 0,2$ ) (табл. 7.5).

Аналіз даних модульної системи FibroMax на початку лікування визначив наступне: у 9  $(20,93 \pm 6,12)\%$  обстежених, за результатами FibroTest, показники дорівнювали  $(0,11 \pm 0,02)$  ум. од.), що за шкалою METAVIR відповідало F0. У 20  $(46,51 \pm 7,54)\%$  осіб показники відповідали рівню F1  $(0,31 \pm 0,04)$  ум. од.), у 14  $(32,55 \pm 7,08)\%$  осіб показники відповідали рівню F2  $(0,49 \pm 0,01)$  ум. од.). За даними ActiTest, було діагностовано, що у 9  $(20,93 \pm 6,12)\%$  хворих активність некрозапального процесу в печінці була мінімальною — «A1» —  $(0,33 \pm 0,04)$  ум. од.). У 21  $(48,83 \pm 7,56)\%$  обстежених активність цього процесу була помірною «A2» —  $(0,53 \pm 0,02)$  ум. од.). У 13  $(30,23 \pm 6,93)\%$  пацієнтів активність цього процесу була високою «A3» —  $(0,72 \pm 0,05)$  ум. од.). У всіх обстежених було діагностовано наявність стеатозу печінки, так у 14  $(32,55 \pm 7,08)\%$  хворих за результатами SteatoTest виявлені ознаки мінімального стеатозу «S1» —  $(0,33 \pm 0,01)$  ум. од.), у 21  $(48,83 \pm 7,56)\%$  хворих виявлені ознаки помірного стеатозу «S2» —  $(0,55 \pm 0,03)$  ум. од.), у 8  $(18,60 \pm 5,85)\%$  хворих виявлені ознаки значного стеатозу «S3» —  $(0,82 \pm 0,07)$  ум. од.).

Дослідження даних тесту FibroMax, проведене через рік лікування, визначило регрес фібротичних змін та активності запального процесу в печінці у всіх хворих, які отримали ВВ. У всіх хворих з початковим рівнем фіброзу

«F1» цей показник вірогідно знизився до рівня «F0» ( $p < 0,001$ ). У 9 ( $20,93 \pm 6,12$ ) % пацієнтів з початковим рівнем фіброзу «F2» спостерігалось вірогідне зниження його рівня до «F1» ( $p < 0,05$ ), у решти 5 ( $11,62 \pm 4,79$  %) хворих з початковим рівнем «F2» змін не відмічалось, це були хворі, які не відповідали на ПВТ. У всіх пацієнтів з мінімальною активністю некро-запального процесу («A1») спостерігалось його вірогідне зниження до рівня «A0» ( $p < 0,003$ ), у 21 ( $48,83 \pm 7,56$ ) % хворого з помірною активністю («A2») — до рівня «A1» ( $p < 0,05$ ). Слід зауважити, що зниження активності некро-запального процесу було визначено у пацієнтів з наявністю ВВ, а у 13 ( $30,23 \pm 6,93$ ) % пацієнтів, які не отримали ВВ, активність запального процесу в печінці залишалась на істотному рівні «A3». Аналіз результатів SteatoTest, проведений через рік лікування, не визначив вірогідних змін ( $p > 0,05$ ) по всій групі хворих.

Таблиця 7.5

Динаміка показників системи ПОЛ і АОЗ під впливом базисного комплексу 1, МВ та НВЧ-терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=43$

Показник	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	$p_1$	через 3 міс	$p_2$	через 6 міс	$p_3$	через 12 міс	$p_4$
МДА, мкмоль/л	$7,18 \pm 0,34$	$7,23 \pm 0,39$	$>0,5$	$6,92 \pm 0,31$	$>0,5$	$6,86 \pm 0,22$	$>0,5$	$6,71 \pm 0,19$	$>0,2$
ДК, ум. од. Ю	$1,98 \pm 0,17$	$1,92 \pm 0,16$	$>0,5$	$1,83 \pm 0,14$	$>0,5$	$1,79 \pm 0,15$	$>0,5$	$1,67 \pm 0,13$	$>0,1$
ЗАА, %	$33,19 \pm 1,85$	$33,81 \pm 1,94$	$>0,5$	$34,78 \pm 2,09$	$>0,5$	$35,04 \pm 2,11$	$>0,5$	$36,68 \pm 2,14$	$>0,2$

Примітка. Величину  $P$  розраховували між показниками до та після лікування.

#### 7.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді

До початку лікування у всіх обстежених була визначена активна реплікація HCV (позитивна ПЛР HCV РНК), з них низький рівень вірусологічного навантаження відмічався у 29(67,44±7,08) % осіб, а високий рівень вірусологічного навантаження — у 14(32,55±7,08) % осіб (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді під впливом базисного комплексу 1,МВ та НВЧ- терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=43

Наявність вірусу до лікування (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді у групі				
	Швидка вірусологічна відповідь %	Рання вірусологічна відповідь %	Повільна вірусологічна відповідь %	Вірусологічна відповідь (загалом) %	p
100,00	32,55±7,08	18,60±5,85	11,62±4,79	62,79±7,30	<0,001
Початковий рівень вірусологічного навантаження (МО/мл) (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді в залежності від вірусологічного навантаження				
	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.	Вірусологічна відповідь (загалом) %
низький (≤ 800 000 МО/мл) (67,44±7,08) % n = 29	32,55±7,08	51,165±7,56	62,79±7,30	62,79±7,30	62,79±7,30
високий (> 800 000 МО/мл) (32,55±7,08) % n = 14	—	—	—	—	—

Примітка. Величину «р» розраховували між показниками до та після лікування « — » — відсутність вірусологічної відповіді.

Через місяць від початку лікування швидка ВВ була визначена у 14 (32,55±7,08) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження, у хворих з початково високим вірусологічним навантаженням у



ці строки такої відповіді не спостерігалось. Рання ВВ, через 3 місяця від початку лікування була отримана у 8(18,60±5,85) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження. Повільна ВВ була отримана ще у 5(11,62±4,79) % хворих з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження, а у пацієнтів з початково високим рівнем вірусологічного навантаження ВВ так і не було отримано. Наприкінці лікування ці показники залишились на тому ж рівні.

Таким чином, наприкінці лікування у 27 (62,79±7,30) % пацієнтів була досягнута вірусологічна відповідь за рахунок пацієнтів з початково низьким рівнем вірусологічного навантаження (табл. 7.6).

### 7.5 Динаміка профілю цитокінів

Дослідження рівня цитокінів до початку лікування (табл.7.7) у хворих цієї групи визначило наявність гіперлептинемії у 33(76,74±6,36) % хворих, так середній показник лептина по групі складав (22,58±2,29) нг/мл. У 29 (67,44±7,08) % пацієнтів було діагностовано знижений рівень адипонектина, його середні значення по групі становили (15,19±2,22) нг/мл .

Таблиця 7.7

Динаміка профілю цитокінів під впливом базисного комплексу 1, МВ та НВЧ- терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (М±m), n=43.

Показник	До лікування	Після лікування							
		через 1 міс	p <sub>1</sub>	через 3 міс	p <sub>2</sub>	через 6 міс	p <sub>3</sub>	через 12 міс	p <sub>4</sub>
Лептин, нг/мл	22,58± ±2,29	22,07± ±2,21	>0,5	21,96± ±2,19	>0,5	21,88± ±2,14	>0,5	21,85± ±2,03	>0,5
Адипонектин, нг/мл	15,19± ±2,22	15,64± ±2,38	>0,5	15,89± ±2,41	>0,5	16,02± ±2,47	>0,5	16,11± ±2,49	>0,5

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Аналіз профілю цитокінів протягом року лікування (табл.7.7) визначило відсутність вірогідного впливу ( $p_4 > 0,5$ ) запропонованого комплексу терапії на рівень лептину та адипонектину у даній групі. Так, середній показник лептину через рік лікування продовжував залишатись підвищеним –  $(21,85 \pm 2,03)$  нг/мл ( $p_4 > 0,5$ ), а середній показник адипонектина залишався зниженим у порівнянні із референтними значеннями –  $(16,11 \pm 2,49)$  нг/мл ( $p_4 > 0,5$ ).

### **7.6 Динаміка показників трансабдоминальної ультрасонографії органів черевної порожнини**

До початку лікування у 36 ( $83,72 \pm 5,54$ ) % обстежених було визначено збільшення розмірів печінки. У всіх хворих ультрасонографічна структура її паренхіми мала рівень від помірно вираженої до вираженої ехогенності. У всіх обстежених хворих були визначені ознаки стеатозу печінки. Серед супутньої патології органів панкреатобіліарної зони найчастіше діагностувались ознаки хронічного безкам'яного холециститу – 25 ( $59,52 \pm 7,51$ ) % хворих, у 16 з цих хворих було визначено наявність неомогенного вмісту в міхурі. У 18 ( $41,86 \pm 7,52$ ) % пацієнтів було діагностовано ознаки хронічного запального процесу в підшлунковій залозі.

Вивчення динаміки показників ТУС ОЧП, що проводилось впродовж всього курсу терапії, визначило наступні зміни – у 27 ( $62,79 \pm 7,30$ ) % хворих, які отримали ВВ, вірогідно ( $p < 0,001$ ) зменшились розміри та ехогенність тканини печінки. У 16 ( $37,20 \pm 7,30$ ) % пацієнтів із супутнім ураженням жовчного міхура спостерігалось відновлення гомогенності вмісту у жовчному міхурі ( $p < 0,001$ ). Була визначена тенденція до зниження ехогенності паренхіми підшлункової залози, що є відображенням зниження запального процесу в цьому органі. Аналіз сонографічних даних після лікування не визначив вірогідного впливу ( $p > 0,05$ ) обраного комплексу лікування на ознаки стеатозу печінки.

### 7.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу

За даними бактеріологічного дослідження калу на дисбактеріоз, до лікування у всіх обстежених пацієнтів цієї групи виявлялися істотні зміни видового і якісного складу кишкової мікрофлори. У 28 (65,11±7,20) % хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 10 (23,25±6,36) % пацієнтів — дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 5 (11,62±4,79) % осіб — дисбіоз товстої кишки III ступеня. Було визначено зниження кількості біфідо- і лактобактерій на фоні сумарного зменшення кількості ішерихій — 25 (58,14±7,46) %, 23 (53,48±7,54) % і 22 (51,16±7,56) % хворих відповідно. При цьому сумарне зниження кількості *E. coli* супроводжувалося появою серед них умовно-патогенних видів з гемолізуючими і лактозо-негативними властивостями в 13 (30,23±6,93) % і 9 (20,93±6,12) % пацієнтів відповідно. У 18 (41,86±7,46) % хворих визначалася поява і збільшення концентрації окремих патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у вигляді *St. aureus*, клостридій, *Proteus vulgaris*, грибків роду *Candida*.

Проведений курс лікування не надав вірогідного ( $p > 0,05$ ) впливу щодо нормалізації кількісного та якісного складу мікрофлори товстого кишківника. Після лікування у всіх обстежених діагностували зміни мікробіоценозу кишечника різного ступеня виразності. Так у 25 (58,14±7,46) % хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 13 (30,23±6,93) % пацієнтів — дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 5 (11,62±4,79) % осіб — дисбіоз товстої кишки III ступеня.

### 7.8 Результати оцінки якості життя хворих

У всіх хворих, що отримували ПВТ, МВ та НВЧ-терапію проводили оцінку якості життя на початку терапії та після її завершення. За даними опитувальника GSRS, до лікування у 34 (79,07±6,12) % хворих було визначено

зниження якості життя, середній показник загальної суми балів у цих хворих становив  $(56,75 \pm 1,42)$  бала. Високу якість життя було зареєстровано у 9  $(20,93 \pm 6,12)$  % обстежених. У цих осіб середній показник загальної суми балів становив  $(18,94 \pm 1,13)$ . Як видно з даних, наведених на рис.7.1, після лікування визначено підвищення якості життя хворих, яке характеризувалося вірогідним збільшенням кількості хворих з високою якістю життя – 9  $(20,93 \pm 6,12)$  % пацієнтів до лікування та 24  $(55,81 \pm 7,51)$  % пацієнтів після лікування ( $p < 0,003$ ).

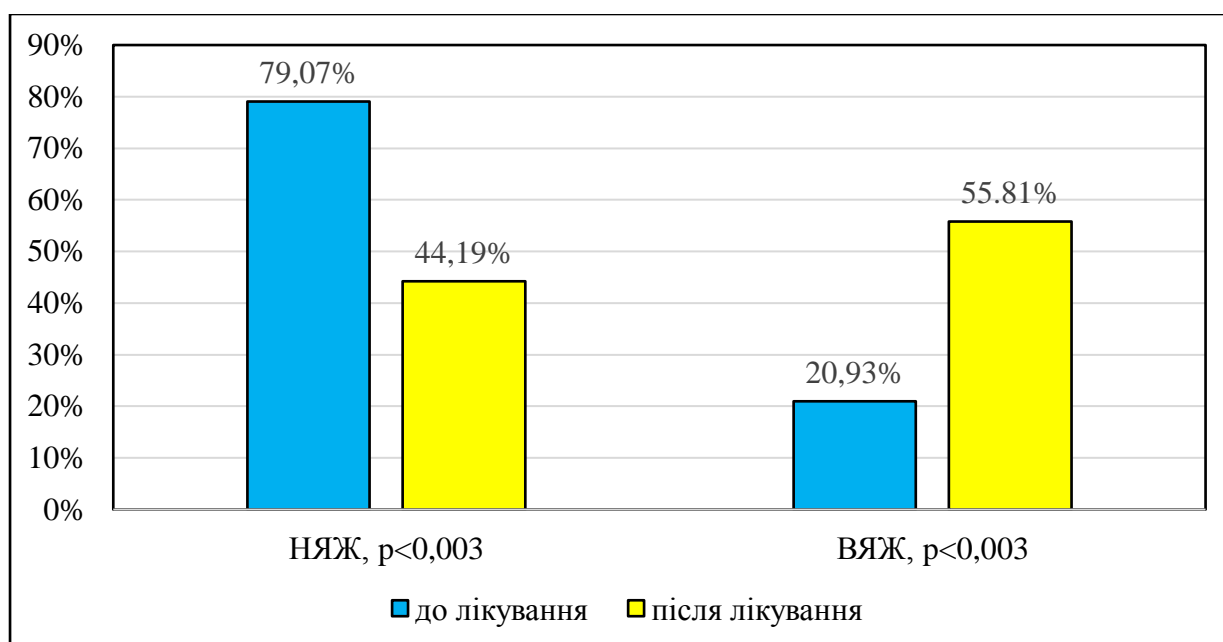


Рис. 7.1 Результати оцінки якості життя хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП на під впливом базисного комплексу 1, МВ та НВЧ-терапії %,  $n=43$

Таким чином, застосування базисного комплексу 1, МВ та НВЧ-терапії у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП сприяло вірогідному ( $p_2 < 0,001$ ) усуненню проявів диспепсичного, астеничного та больового синдромів наприкінці 3 місяця лікування. Додаткове застосування процедур НВЧ-терапії до вищезазначеного комплексу лікування попереджувало розвиток анемічного, лейкопенічного та тромбоцитопенічного синдромів протягом всього курсу лікування. Поліпшення функціонального стану печінки характеризувалось зменшенням ознак цитолітичного, мезенхімально-запального та холестатичного

синдромів та відбувалось на 3 місяці лікування. У 27 ( $62,79 \pm 7,30$ ) % хворих було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок у порівнянні із початковим рівнем. Покращання динаміки клінічних та лабораторних ознак основного захворювання відбувалося на тлі вірогідного ( $p < 0,003$ ) зростання якості життя та підтверджувалося даними ТУС ОЧП, згідно яких було діагностовано зменшення розмірів та ехогенності тканини печінки, поява гомогенного осаду в жовчному міхурі.

Слід зауважити, що вірогідного ( $p > 0,05$ ) впливу на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, показники ПОЛ та АОЗ, рівень цитокінів, дисбіотичні розлади не визначено. Процедури НВЧ не були достатньо ефективними для повної ліквідації токсичного впливу протівірусних препаратів та не попереджували розвиток грипоподібного синдрому. За даними ТУС ОЧП, у всіх хворих зберігались ультразвукові ознаки стеатозу печінки.

Основні положення цього розділу викладені у таких публікаціях автора:

1. Возможности комплексного применения противовирусной терапии и электромагнитного излучения миллиметрового диапазона у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, В. С. Белокриницкий, Н. В. Калиниченко, В. Н. Калиниченко, А. Н. Ижа. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2012. № 4 (30). С. 117–123. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

2. Опыт комплексного применения противовирусной терапии, минеральной воды и КВЧ-терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация* : сб. науч. статей. Минск, 2012. № 14. С. 243–249. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

3. Нові можливості підвищення ефективності противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, М. В. Калініченко, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Т. 1 (102), вип. 3. С. 72–76. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

4. Клінічний досвід комплексного застосування противірусної терапії, природних та преформованих фізичних чинників у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Гастроентерологія : міжвід. зб.* 2013. Вип. 1 (47). С. 60–64. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

5. Іжа Г. М., Калініченко М. В. Методи альтернативного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. Т. 80, № 6. С. 13–18. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

6. Izha A. Opportunities for the use of natural and preformed physical factors in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with associated non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, N 12. P. 254–263.

7. Ефективність застосування КВЧ-терапії та мінеральної води в комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : міжнар. мед. конгрес. 25–27 верес. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 70.* (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

8. Опыт комплексного применения противовирусной терапии, минеральной воды, КВЧ- и виброакустической терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецькая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Перспективи розвитку системи медичної*

*реабілітації* : матеріали наук.-практ. конф. медпрацівників залізничних та санаторно-курортних закладів України, присвяч. 60-річчю з дня заснування санаторію «Медичний центр реабілітації залізничників» Південно-Західної залізниці. 16–17 трав. 2013 р., м. Хмільник. Хмільник, 2013. С. 63–64. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

9. Клінічний досвід застосування мінеральної води, КВЧ- та вітафонотерапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Актуальні проблеми внутрішньої медицини — класичні уявлення і сучасні тенденції* : IX Південноукр. наук.-практ. конф. 2 квіт. 2014 р., м. Одеса : матеріали. Одеса, 2014. С. 106–107. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

10. Драгомирецькая Н. В., Ижа А. Н., Бабенко Д. Л. Эффективность применения природных и преформированных физических факторов у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. № 5. С. 52–53. (Санкт-Петербург – Гастро-2014 : матер. 16-го междунар. Славяно-Балтийского науч. форума). (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

11. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Калініченко М. В., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О. : пат. 87110 Україна, МПК (2013.01) А61Н 39/00 А61К 35/ 02 (2006.01). № u201308665 ; заявл. 09.07.2013 ; опубл. 27.01.14, Бюл. № 2. (Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).

12. Спосіб підвищення ефективності противірусної терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С : інформ. лист № 135 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної

інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2013. 3 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

13. Застосування природних та преформованих фізичних чинників у диференційованому комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С : метод. рекомендації (113.12/256.12) / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко, І. Б. Заболотна ; ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України». Київ, 2012. 23 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні методичних рекомендацій).*



## РОЗДІЛ 8

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ 2 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

#### 8.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань

Обстежено 44 хворих на ХВГС (генотип 1b у фазі реплікації) із супутньою НАЖХП. Серед загальної кількості хворих було 26 чоловіків – (59,09±7,41) % та 18 жінок – (40,91±7,41) % обстежених. Всі хворі отримували БК 2, а саме ПВТ (софосбувір та ледіпасвір – 3 міс), дієтичне харчування (середземноморська дієта) та фізичні навантаження.

Серед супутньої патології органів травлення домінували хронічний некалькульозний холецистит – 27 (61,36±7,34) % випадків та хронічний панкреатит – 19 (43,18±7,47) % випадків).

Про слабкість, підвищену втомлюваність свідчило 39 ( (88,63±4,78) %) пацієнтів (табл. 8.1) на початку лікування. Явища диспепсичного синдрому були визначені у 32 ( (72,73±6,71) %) пацієнтів. Ознаки больового абдомінального синдрому характеризувалися болем або відчуттям важкості у правому підребер'ї 25 ( (56,82±7,47) %) осіб.

При об'єктивному обстеженні найчастіше визначалась болючість при пальпації правого підребер'я 35 ( (79,55±6,08) %) випадків. Гепатомегалія була визначена у 37 ( (84,09±5,51) %) хворих. Болючість у т. Кера та лівому підребер'ї визначалася, відповідно у 15 ( (34,09±7,15) %) та 12 ( (27,27±6,71) %) пацієнтів. Значно рідше зустрічалась болючість при пальпації епігастрію та пілородуоденальної ділянки 10 ( (22,73±6,32) %) та відділів товстої кишки 8 ( (18,18±5,82) %) обстежених.

Порушення функції кишечника спостерігалось у третини хворих (14 (31,82±7,02) %), що характеризувалось наявністю закрепів (5 (11,36±4,78) %

осіб) чи проносів (9 (20,46±6,08) % хворих) та супроводжувалося у більшості випадків здуттям животу (10 (22,73±6,32) % опитаних).

Таблиця 8.1

Динаміка основних ознак клінічного перебігу захворювання під впливом базисного комплексу 2 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=44, кількість хворих, %.

Скарги та ознаки захворювання	До лікування, кількість хворих, %	Після лікування, кількість хворих, %	p
Астенічний синдром	39 ( (88,63±4,78) %)	7 (15,91±5,51)	<0,001
Больовий синдром	25 ( (56,82±7,47) %)	12 (27,27±6,71)	<0,05
Диспепсичний синдром	32 ( (72,73±6,71) %)	14 (31,82±7,02)	<0,05
Гепатомегалія	37 ( (84,09±5,51) %)	18 (40,91±7,41)	<0,05
Болючість при пальпації правого підребер'я	35 ( (79,55±6,08) %)	21 (47,73±7,53)	>0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Проведене лікування сприяло суттєвому поліпшенню клінічних перебігу захворювання. Так, спостерігався виразний позитивний ефект щодо ліквідації ознак астенічного синдрому ( $p < 0,001$ ) Але, слід відмітити, що динаміка больового та диспепсичного синдрому була повільною, незважаючи на вірогідні позитивні зміни ( $p < 0,05$ ) більшості ознак захворювання. Так, гепатомегалія та болючість при пальпації правого підребер'я продовжували визначатися, відповідно, у (47,73±7,53) % та (40,91±7,41) % хворих, але меншою мірою. На порушення функції кишечника проведене лікування не впливало, що характеризувалося зберіганням закрепів чи проносів, здуття животу майже у всіх хворих.

Згідно результатів антропометричного дослідження андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння мала більшість хворих даної групи - 38 ( (86,36±5,17) %).

Середній індекс маси тіла по групі хворих складав (31,64±1,16) кг/м<sup>2</sup>. При цьому надмірну масу діагностовано у 7 (15,91±5,51) % хворих, ожиріння I

ступеня — у 26 (59,09±7,41) % випадків, ожиріння II ступеня — у 11 (25,00±6,53) % хворих.

Застосування БК 2 сприяло зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на (2,75±0,36) кг, хоча індекс маси тіла під впливом лікування суттєво не змінився – його показник у середньому дорівнював (30,21±1,14) кг/м<sup>2</sup>.

## 8.2 Динаміка показників загального аналізу крові

Дослідження загального аналізу крові до початку лікування визначило наступні зміни — у 10 ( (22,72±6,24) %) осіб було визначено підвищення рівня лімфоцитів та моноцитів, у 7 хворих було зареєстровано зниження кількості тромбоцитів, а у 5 пацієнтів зниження рівня лейкоцитів. У 6 (13,63±5,17) % осіб було визначено підвищення рівня ШОЕ. Між тим середні показники по всій групі хворих лімфоцитів, моноцитів, тромбоцитів та лейкоцитів відповідали нормальним значенням. Інші показники загального аналізу крові знаходилися в межах норми (табл. 8.2). Протягом курсу лікування було визначено нормалізацію рівня лімфоцитів, моноцитів, тромбоцитів та ШОЕ у всіх хворих з їх вихідними порушеннями.

Таблиця 8.2

Динаміка показників загального аналізу крові під впливом базисного комплексу 2 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=44

Показник	До лікування	Після лікування	P
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,22±0,14	4,36±0,18	>0,5
Гемоглобін, г/л	137,49±2,11	135,92±3,96	>0,5
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	4,46±0,29	5,08±0,62	>0,2
Лімфоцити, %	31,70±1,54	32,18±2,26	>0,2
Моноцити, %	8,12±0,44	8,19±0,51	>0,5
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> клітин/л	196,76±7,52	204,02±6,33	>0,5
ШОЕ, мм/год	9,16±1,44	6,64±1,38	>0,2

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

### 8.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, ПОЛ та АОЗ, тесту Fibro Max.

У більшості хворих даної групи на початку лікування з боку показників біохімічного дослідження були виявлені суттєві порушення функціонального стану печінки (табл.8.3).

Таблиця 8.3

Динаміка показників функціонального стану печінки під впливом базисного комплексу 2 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=44

Показники	До лікування	Після лікування	p
Загальний білірубін мкмоль/л	16,77±1,61	12,12±1,36	<0,05
АлАТ, Од./л	85,68±7,92	29,53±3,22	<0,001
АсАТ, Од./л	63,23±4,26	26,29±3,72	<0,001
ЛФ, Од./л	132,03±6,23	114,28±4,12	<0,05
ГГТ, Од./л	62,62± 3,74	24,18± 2,07	<0,001
Тимолова проба, од. (SH)	7,63±0,67	5,46±0,39	<0,02
Альбумін, г/л	43,97± 2,39	44,68± 2,42	>0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	6,65±0,12	6,41±0,12	>0,2
β-ліпопротеїди, од.	72,09 ±2,11	71,05 ±2,06	>0,5
Тригліцериди, ммоль/л	2,36±0,15	2,32±0,14	>0,5
ЛПНЩ, ммоль/л	4,29±0,22	4,22±0,19	>0,2
ЛПВЩ, mmol/l	1,52±0,06	1,53±0,05	>0,5
Коефіцієнт атерогенності	3,38±0,32	3,19±0,29	>0,5

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Насамперед, це були ознаки цитолітичного синдрому у вигляді підвищення рівня АлАТ у 34 (77,27±6,32) % хворих та АсАТ у 27 (61,36±7,34) % пацієнтів. Підвищення показника тимолової проби реєструвалося у 17 (38,64±7,34) % осіб. Ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня ЛФ та ГГТ до 1,5-2 N виявлено у 15 (34,09±7,15) % пацієнтів. Порушення пігментного обміну були виражені помірно, що виражалося зсувами рівня загального білірубіну за рахунок, переважно, непрямой фракції у 11 (25,00±6,53) % осіб та становило у середньому (24,63±2,33) мкмоль/л, тому не впливало на середні показники по групі.

Порушення ліпідного обміну відбувалося у 100 %, що характеризувалося підвищенням концентрації ЗХ, В-ліпопротеїдів, ТГ, ЛПНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ. Порушення ліпідного обміну характеризувалися підвищенням рівня загального холестерину до  $(6,65 \pm 0,12)$  ммоль/л, В-ліпопротеїдів до  $(72,09 \pm 2,11)$  од., тригліцеридів ( $(2,36 \pm 0,15)$  ммоль/л) та ЛПНЩ, рівень яких становив  $(4,29 \pm 0,22)$  ммоль/л, концентрація ЛПВЩ була знижена у середньому до  $(1,52 \pm 0,06)$  ммоль/л.

Аналіз функціонального стану печінки наприкінці лікування визначив суттєве поліпшення функціонального стану печінки, а саме – нормалізацію рівня АлАТ та АсАТ у всіх хворих. З боку показників холестазу у переважній частині пацієнтів (10  $(22,73 \pm 6,31)\%$ ) відбувалася їхня нормалізація, але у 5  $(11,36 \pm 4,79)\%$  хворих реєструвалося лише зниження рівня ЛФ та ГГТП, хоча і вірогідне ( $p < 0,05$ ).

Змін ліпідного спектру крові протягом лікування не відбувалося.

Вивчення стану вуглеводного обміну виявило ознаки ІР у 36  $(81,82 \pm 5,82)\%$  хворих (табл. 8.4). При цьому середній показник рівня глюкози знаходився у межах норми та складав  $(5,73 \pm 0,18)$  ммоль/л. Середній рівень імунореактивного інсуліну становив  $(15,79 \pm 0,59)$  мкОд/л. Між тим, ознаки базальної гіперінсулінемії реєструвалися у 15  $(34,09 \pm 7,15)\%$  обстежених у середньому до  $(22,35 \pm 0,94)$  мкОд/мл, а ознаки базальної гіперглікемії натще спостерігалася у 12  $(28,57 \pm 6,97)\%$  обстежених, з середнім показником глюкози крові -  $(6,32 \pm 0,21)$  ммоль/л.

Таблиця 8.4

Динаміка показників інсулінорезистентності під впливом базисного комплексу 2 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП,  $(M \pm m)$ ,  $n=44$ , кількість хворих, %.

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$5,73 \pm 0,18$	$5,69 \pm 0,16$	$< 0,5$
Інсулін, мкОд/л	$15,79 \pm 0,59$	$15,37 \pm 0,48$	$< 0,5$
Індекс НОМА-IR	$4,04 \pm 0,25$	$3,90 \pm 0,21$	$< 0,5$

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування

Протягом лікування достовірних змін вуглеводного обміну не спостерігалось, що підтверджувалося зберіганням середніх показників рівня глюкози, імунореактивного інсуліну та індексу НОМА загалом по групі ( $p > 0,5$ ) та у хворих, що мали вихідні відхилення показників імунореактивного інсуліну та глюкози крові ( $p > 0,5$ ).

Дослідження стану системи ПОЛ і АОЗ у хворих даної групи визначило переважання процесів ПОЛ (табл. 8.5), що характеризувалося підвищенням рівня МДА у середньому до  $(7,38 \pm 0,92)$  мкмоль/л та ДК у середньому до  $(1,94 \pm 0,18)$  ум. од. ІО на тлі зниження рівня загальної антиоксидантної активності, у середньому до  $(32,08 \pm 2,13)$  %.

Таблиця 8.5

Динаміка показників системи ПОЛ і АОЗ під впливом базисного комплексу 2 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=44$

Показник	До лікування	Післялікування	p
МДА, мкмоль/л	$7,38 \pm 0,92$	$7,25 \pm 0,0,73$	$>0,2$
ДК, ум. од. ІО	$1,94 \pm 0,18$	$1,88 \pm 0,16$	$>0,2$
ЗАА, %	$32,08 \pm 2,13$	$33,27 \pm 2,26$	$>0,5$

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування

Аналіз даних показників вільнорадикального окислення ліпідів після лікування засвідчив відсутність суттєвої позитивної динаміки. Так, рівень МДА і ДК залишався підвищеним ( $p > 0,2$ ), а рівень ЗАА зберігався зниженим, як і на початку терапії ( $p > 0,5$ ).

При надходженні на лікування вивчення показників методу FibroMax продемонструвало наступні результати: у 12 ( $27,27 \pm 6,71$ ) % хворих за результатами FibroTest показники дорівнювали  $(0,11 \pm 0,09)$  ум. од.), що за шкалою METAVIR відповідало F0. У 19 ( $43,18 \pm 7,47$ ) % осіб показники відповідали рівню F1 ( $0,28 \pm 0,12$  ум. од.), у 13 ( $29,55 \pm 6,88$ ) % осіб показники відповідали рівню F2 ( $0,37 \pm 0,15$  ум. од.).

За даними ActiTest визначено, що лише 10 (22,73±6,32) % пацієнтів мали мінімальну активність запального процесу («A1») — (0,27±0,11 ум. од.). Помірна активність «A2» реєструвалася у 21 (47,73±7,53) % обстежених та в середньому становила (0,52±0,13 ум. од.). У 13 (29,55±6,88) % обстежених активність цього процесу була високою «A3» — (0,79±0,16 ум. од.).

У 100 % обстежених було діагностовано наявність стеатозу печінки за результатами SteatoTest. З них - у 16 (36,36±7,25) % хворих виявлені ознаки мінімального стеатозу «S1» — (0,43±0,13 ум. од.), у половині випадків (23 (52,27±7,53) %) виявлений помірний стеатоз «S2» — (0,59± 0,17 ум. од.), у 5 осіб – стеатоз був значний (11,36±4,77) % — (0,78±0,21 ум. од.).

Аналіз результатів FibroMax, проведений наприкінці лікування засвідчив відсутність регресу фібротичних змін у даної групи пацієнтів. Крім того, з боку показників SteatoTest суттєвих змін наприкінці лікування не відбувалося.

Між тим, проведене лікування позитивно відбилося на показнику активності некро-запального процесу в печінці, коли в абсолютній кількості випадків у хворих з початковою мінімальною активністю спостерігалася його відсутність «A0» ( $p < 0,003$ ). Між тим, за умов помірної активності («A2»), в більшості випадків (17 (38,64±7,34) вдалося лише знизити цей показник протягом лікування до (0,28±0,14) ум. од., що відповідає «A1», і тільки у 4 (9,09±4,33) ум. од., активність відповідала «A0». У хворих з високою активністю «A3» у 6 (13,64±5,17) % спостережень відбувалося зниження до помірної, у 5 (11,36±4,79) % осіб – до мінімальної, а у 2 (4,54±3,14) % хворих наприкінці лікування активності не реєструвалося.

#### **8.4 Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді**

Активна реплікація HCV-інфекція реєструвалася у 100 % хворих до початку лікування, з них низький рівень вірусологічного навантаження відмічався у 26 (59,01±7,34) %, а високий рівень вірусологічного навантаження

— у 18 (40,90±7,34) % хворих (табл. 5.6). Протягом лікування швидка вірусологічна відповідь реєструвалася у 41 (93,18±3,80)% пацієнтів. В решти осіб спостерігалася рання вірусологічна відповідь, що детально відображено у табл. 5.6.

Таблиця 8.6

Динаміка швидкості отримання вірусологічної відповіді під впливом базисного комплексу 2 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=44

Наявність вірусу до лікування (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді у групі			
	Швидка вірусологічна відповідь %	Рання вірусологічна відповідь %	Вірусологічна відповідь (загалом) %	p
100,00	93,18±3,80	6,82±3,80	100,00	p<0,001
Початковий рівень вірусологічного навантаження (МО/мл) (%) хворих	Динаміка отримання вірусологічної відповіді в залежності від вірусологічного навантаження			
	через 1 міс.	через 3 міс.	Вірусологічна відповідь (загалом) %	p
низький (≤ 800 000 МО/мл) (59,01±7,34) % n = 26	56,81±7,46	2,27±2,24	59,01±7,34	p<0,001
високий (> 800 000 МО/мл) (40,90±7,34) % n = 18	36,36±7,25	4,54±3,14	40,90±7,34	p<0,001

Примітка. Величину «р» розраховували між показниками до та після лікування

### 8.5 Динаміка профілю цитокінів.

Вивчення профілю цитокінів у пацієнтів даної групи засвідчило гіпоадипонектинемію у 30 (68,18±7,02) % осіб, при цьому середній рівень адипонектину становив (12,96±1,32) нг/мл. Середня концентрація лептину була



підвищеною у 34 (77,27±6,32) % осіб та складала у середньому (19,54±3,09) нг/мл.

Після проведеного лікування змін профілю цитокінів не відбувалося, що детально наведено у таблиці 5.7.

Таблиця 8.7

Динаміка профілю цитокінів під впливом базисного комплексу 2 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, n=44

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	12,96±1,32	13,06±1,19	<0,5
Лептин, нг/мл	19,54±3,09	18,75±2,92	>0,5

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

## 8.6 Динаміка показників трансабдоминальної ультрасонографії органів черевної порожнини

До початку лікування у 39 (88,63±4,76) % хворих, за даними ультразвукового дослідження, визначено збільшення косо-вертикального та краніо-каудального розмірів печінки. При цьому ультрасонографічна структура паренхіми мала рівень від помірно вираженої до вираженої ехогенності. Також у всіх обстежених були визначені ознаки стеатозу печінки, насамперед, дистальне затухання ехосигналу, а також збіднення судинного малюнку.

При вивченні, за даними ТУС стану біліарної системи та підшлункової залози визначено ознаки хронічного безкам'яного холециститу у 27 (61,36±7,34) % хворих, у 15 з цих хворих було визначено наявність негомogeneous вмісту у жовчному міхурі. При цьому діаметр внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоків до початку та впродовж всього курсу лікування зберігався в межах нормальних величин.

У 19 ((43,18±7,47) %) пацієнтів були ознаки хронічного запалення підшлункової залози у вигляді неоднорідності паренхіми органу, дифузного підвищення ехогенності, нечіткості контурів.

Наприкінці лікування, за даними ТУС ОЧП, відмічено зменшення розмірів печінки у 23 ((52,27±7,53) %) пацієнтів ( $p < 0,001$ ) на тлі деякого зменшення її ехогенності. Суттєвих структурних змін з боку органів панкреатобіліарної системи не визначено.

### **8.7 Динаміка бактеріологічного дослідження калу**

Проведення бактеріологічного дослідження калу визначило наявність дисбіозу різного ступеня в абсолютній кількості хворих, а саме, зниження кількості біфідобактерій визначено у 27 (61,36±7,34) % випадків, лактобактерій – у 24 (54,54±7,51) % осіб. Зниження кількості ешеріхій реєструвалося у 15 (34,09±7,15) % пацієнтів, що відбувалося на тлі появи *E.coli* зі слабо вираженими ферментативними властивостями (9 (20,45±6,08) % хворих) та гемолізуючої *E.coli* (6 (13,64±5,17) % випадків). Якісний склад інших видів умовно-патогеної та патогенної флори характеризувався наявністю варіантів різних поєднань між: *St. aureus*, *Clebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* у третині спостережень (13 (29,54±6,88)%).

Проведення бактеріологічного дослідження калу наприкінці лікування не визначило суттєвих змін якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки. Так, дисбіоз товстої кишки I ступеня спостерігався у 11 (25,00±6,53) % хворих, дисбіоз II ступеня – у 29 (65,91±7,15) % осіб, дисбіоз III ступеня – 4 осіб (9,09±4,33) %, що було аналогічно розподілу на початку терапії.

### **8.8 Результати оцінки якості життя хворих**

У всіх хворих даної групи проводили оцінку якості життя до та наприкінці лікування. За даними опитувальника GSRs, до лікування у 2/3 хворих (33 (75,00±6,53) %) якість життя було оцінено як низьку, адже середній показник

загальної суми балів у цих хворих становив  $(62,16 \pm 2,34)$  бала. Високу якість життя було зареєстровано у 11  $(25,00 \pm 6,53)$  % опитаних осіб, при цьому середній показник загальної суми балів становив  $(22,07 \pm 1,44)$ .

За даними оцінки якості життя після лікування зареєстроване певне підвищення ЯЖ, що відображено на рис. 8.1. Так, відмічено збільшення кількості хворих з ВЯЖ у 2 рази ( $p < 0,05$ )  $(24 (54,55 \pm 7,51)\%$  осіб) та зменшення, відповідно, осіб з НЯЖ до 20  $(45,46 \pm 7,51)$  ( $p < 0,05$ ) % пацієнтів.

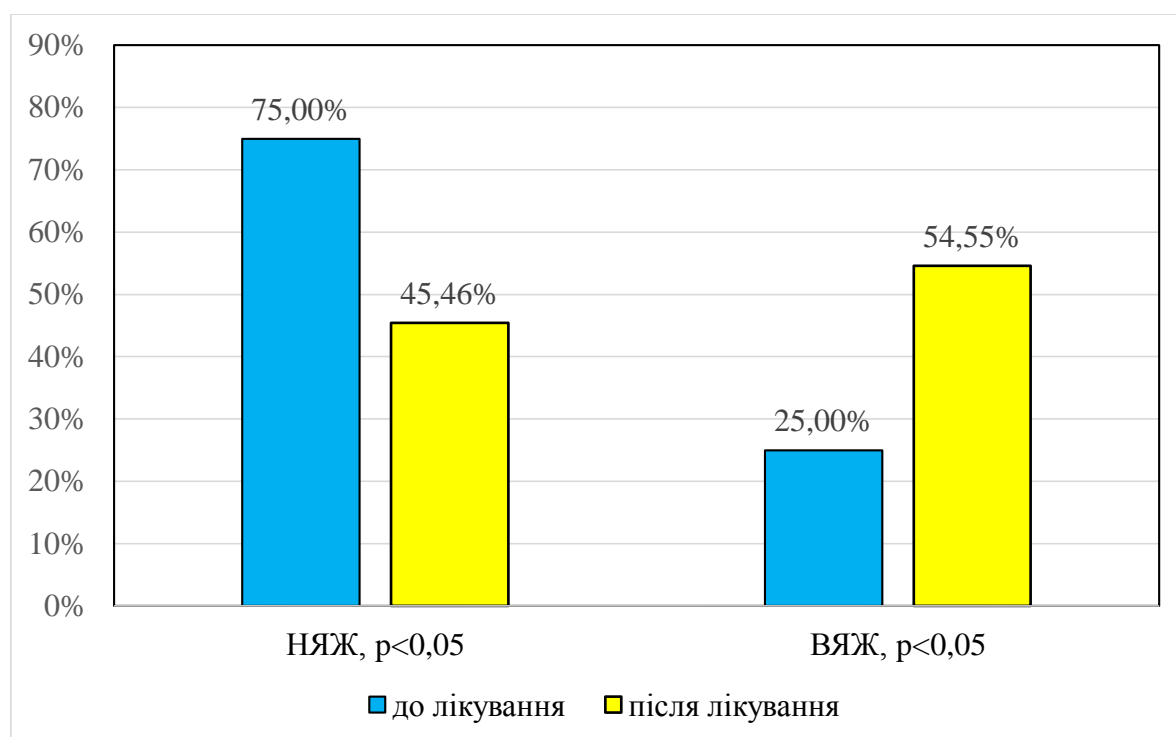


Рис. 8.1. Результати оцінки якості життя хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП на під впливом базисного комплексу 2,%,  $n=44$

**Висновок.** Отже, застосування базисного комплексу 2 у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП призвело до суттєвої позитивної динаміки астеничного синдрому, повільніше, але вірогідно, відбувалася нівеляція больового та диспепсичного синдрому. Біохімічна та вірусологічна відповідь отримана у всіх пацієнтів протягом 3 міс лікування. Втім, ми не спостерігали вірогідного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну, стан системи ПОЛ та АОЗ, рівень цитокінів, дисбіотичні порушення. За даними тесту Fibro Max, запропоноване лікування не відображалось на динаміці ознак фіброзу печінки,

показниках SteatoTest» однак вірогідно знижувало активність некро-запального процесу у тканині печінки за даними ActiTest. За результатами аналізу анкет третина 13 (29,55±6,88) % обстежених даної групи відмічала поліпшення якості життя.

Основні положення дисертації викладені:

1. Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Гуца С. Г. Вплив внутрішнього застосування мінеральної води у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Природні лікувальні ресурси — стан, проблеми, перспективи використання* : ХІХ Підсумкова наук. сесія інституту. 11–12 берез. 2020 р., м. Одеса : матеріали. Одеса : Поліграф, 2020. С. 44–45. (*Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез*).

## РОЗДІЛ 9

### КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ТВАРИН ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРИРОДНИМИ ТА ПРЕФОРМОВАНИМИ ЧИННИКАМИ

#### 9.1 Структурно-функціональна характеристика печінки інтактних піддослідних тварин

Перш ніж переходити до викладання змін в структурній та метаболічній характеристиках печінки при НАЖХП, ми вважали за потрібне викласти дані щодо печінки здорових (інтактних) щурів.

Макроскопічні дослідження печінки здорових щурів продемонстрували відокремлені ділянки паренхіми цього органу. Поверхня печінки гладка, блискуча, передній край правої та лівої частини – гострий, пальпаторно тканина печінки – пружна, коричньово-червоного кольору.

При гістологічному дослідженні визначається чітка часточкова організація паренхіми цього органу. Кожна часточка відокремлена тонкою щільною фіброзною капсулою. По кутам часточки розташовані судини триади, судини помірного кровонаповнення, тонкостінні. В центрі часточки розташована центральна вена, теж помірного кровонаповнення, її стінки не товсті. В деяких часточках, навкруги центральної вени розташовані в невеликій кількості лімфоїдні елементи.

Часточка наповнена гепатоцитами. Розміри гепатоцитів варіюють – деякі з них середніх розмірів, деякі – побільшені. Гепатоцити організовані в часточки двома варіантами. По периферії приблизно на 1/3 площі часточки вони формують масив неупорядкованих клітин, в центральній частині часточки (біля 2/3 її площі) вони формують радіально відходящі від центральної вени, балки. Між балками знаходяться міжбалкові простори звичайно щільного вигляду. По

стінками цих просторів спостерігаються поодинокі клітини з плоскими невеликими темними ядрами. Гепатоцити в балках і в масиві, як ми вже відмічали, мають різні розміри, крім того в їхній структурі є особливості. В частині гепатоцитів на тлі гомогенної еозинофільної цитоплазми визначається середніх розмірів з чіткою межею помірного забарвлення, ядро. Розміри таких гепатоцитів – середні. Є гепатоцити більшого розміру, з аналогічною гомогенною цитоплазмою, але з двома ядрами, з грудчасто-волокнистою структурою хроматину. Зустрічаються гепатоцити відносно зміншених розмірів зі слабобазофільною гомогенною цитоплазмою і невеликим темно-забарвленим ядром (рис. 9.1).

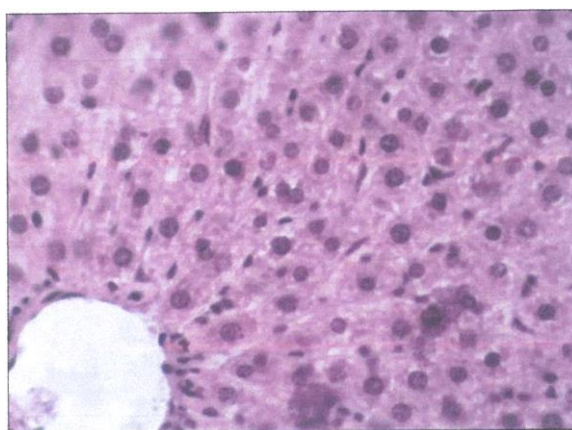


Рис. 9.1 Печінка інтактної піддослідної тварини . Тонкостінна центральна вена.

Гепатоцити зібрані в балках. Щілясті міжбалкові простори.

Фарбування: гематоксилін-еозин

Збільшення:  $\times 160$

Вищенаведеної структурній характеристиці відповідає звичайна метаболічна активність.

В таблиці 9.1. наведені значення деяких показників, що відображують метаболічні процеси.

Згідно з даними таблиці, в сироватці крові спостерігається помірна активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ). Ці ферменти беруть участь у процесах трансамінування (детоксикаційна функція печінки). Наявність цих ферментів у сироватці пов'язують з цілісністю

мембран гепатоцитів. Зазвичай активність АСТ вища за активність АЛТ. Співвідношення активності цих ферментів -АЛТ/АСТ – в нормі характеризується двократним переважанням АСТ. Цей показник (індекс Рітіса) пов'язаний з можливістю накопичення холестерину і можливим відкладання його в судинну стінку.

Таблиця 9.1

Стан біохімічних показників у інтактних піддослідних тварин ( $M \pm m$ ),  $n=20$

Показники	Інтактні щури (контроль)
АЛТ, Од/л	133,09±4,68
АСТ, Од/л	278,84±6,57
Індекс де Рітіса	2,10±0,07
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,79±0,81
Білірубін прямий, мкмоль/л	1,98±0,32
Білірубін непрямий, мкмоль/л	3,81±0,51
Білок загальний, г/л	68,70±2,74
Альбумін, г/л	25,80±1,88
$\alpha 1$ -глобулін, г/л	8,28±0,86
$\alpha 2$ -глобулін, г/л	10,70±2,20
$\beta$ -глобулін, г/л	11,82±1,79
$\gamma$ -глобулін, г/л	11,10±0,73
Глюкоза, ммоль/л	5,11±0,22
Тригліцериди, ммоль/л	1,10±0,06
$Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -АТФаза, мг Р/г тканини	9,11±0,93
$Na^+/K^+$ -АТФаза, мг Р/г тканини	6,40±0,62
МДА, нмоль/(хв·мг)	5,94±0,21
Каталаза, %	76,70±1,52

Вміст білірубіну в нормі не перевищує 6,0 мкмоль/л. При цьому в його складі переважає фракція непрямий, тобто елімінований (не токсичний) білірубін.

Крім того, ми вивчали активність ферментів системи АТФ-аз. АТФ-ази, що були нами досліджені, забезпечують енергією процеси трансмембранного транспорту. Зазвичай активність  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -АТФ-ази вище, ніж  $Na^+/K^+$  АТФ-ази, адже транспорт великих йонів потребує більшого розходу енергії.

Оцінюючи стан системи ПОЛ/АОЗ, яка впливає на збереження клітинних мембран, ми визначили побільшену активність каталази щодо МДА. Це нівелює негативний вплив останнього на мембрани.

## **9.2 Структурно-функціональна характеристика печінки піддослідних тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки**

По завершенню експерименту (30 доба) макроскопічне дослідження показало, що розміри печінки не змінені, її часткова структура збережена. Поверхня печінки гладка, блискуча. Колір паренхіми жовто-коричневий.

При мікроскопічному дослідженні слід відмітити збереження часточкової організації паренхіми. Міждолькові прошарки тонкі, щільні, в деяких спостерігаються фібробласти, судини триад тонкостінні, підвищеного кровонаповнення. Центральна вена тонкостінна, повнокровна. В більшості часточок навкруги неї діапедезно вишешші лейкоцити. Гепатоцити навкруг центральної вени зібрані в балки. Візуально довжина балок менша ніж в контролі. На периферії часточки гепатоцити формують щільний масив. Особливість цієї групи у відсутності двоядерних гепатоцитів. Гепатоцити в балках середніх розмірів, цитоплазма грудчаста, слабкобазофільна. У більшості ядро побільшене слабо забарвлене. В масиві зустрічаються не тільки такі гепатоцити, але й гепатоцити з гомогенною слабобазофільною цитоплазмою і поменше ним темнозабарвленим ядром.

В значній кількості гепатоцитів спостерігаються різних розмірів ліпідні вакуолі. Міжбалкові простори поширені. Клітини Купфера з округлими ядрами. Між часточками і в деяких з них спостерігаються різних розмірів еозинофільно забарвленні гомогенні включення.



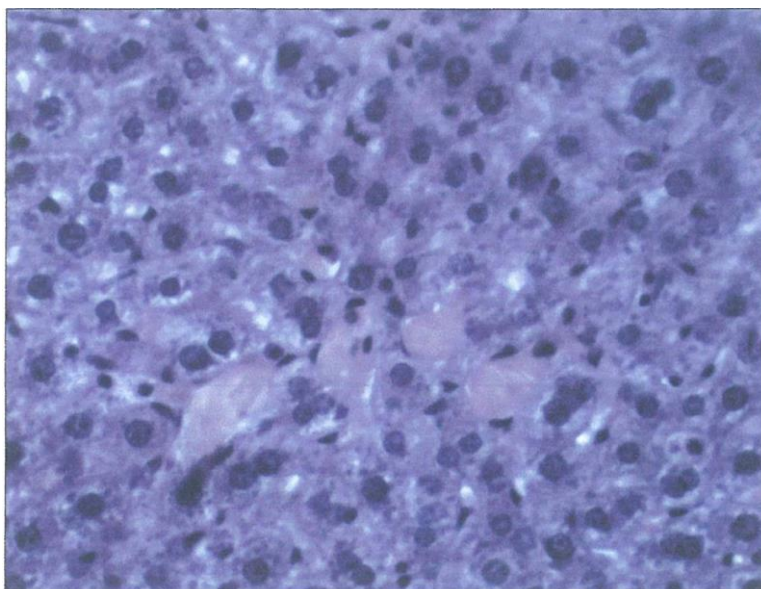


Рис. 9.2 Печінка піддослідної тварини на 30 добу моделювання НАЖХП. Неупорядкованість гепатоцитів. Дрібні вакуолі в цитоплазмі, гомогенні базофільні включення. Фарбування: гематоксилін-еозин. Збільшення:  $\times 160$

При дослідженні показників метаболізму визначається (табл. 3.2.) підвищення активності АЛТ та зменшення активності АСТ. Перш за все, це свідчить про порушення перебігу та збалансованості процесів переамінування, крім того можливо вважати, що зміни мають місце і в проникливості клітинних мембран. Кількість білірубіну підвищується, при цьому дещо змінюється співвідношення його фракцій (підвищується вміст прямого білірубіну). Можливо вважати, що слабшає функція жовчоутворення та детоксикації в печінці.

Кількість загального білку вірогідно зменшується. Можливо припустити, що білковий синтез в печінці при НАЖХП страждає. Змінюється і номенклатура білків, достовірно знижується вміст  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -глобулінів, вміст альбуміну та  $\alpha_1$ -глобуліну змінюється не достовірно, тобто має місце не тільки зміна інтенсивності білкового синтезу, а ще і його розбалансування.

Також ми спостерігали підвищення активності  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -АТФази приблизно на 30,0 % та зменшення активності  $Na^+/K^+$ -АТФази приблизно на

40,0 %. Ці зміни свідчать про дисбаланс в діяльності трансмембранного транспорту. Енергозабезпечення  $Mg^{2+}$  та  $Ca^{2+}$  насосів підвищується. Вочевидь потреба в цих іонах для забезпечення життєдіяльності клітин значно збільшується.

Таблиця 9.2

Стан біохімічних показників у піддослідних тварин  
в умовах відтворення моделі НАЖХП ( $M \pm m$ ),  $n=45$

Показники	Інтактні щури (контроль)	Модель НАЖХП	P
АЛТ, Од/л	133,09±4,68	158,05±3,47	< 0,02
АСТ, Од/л	278,84±6,57	252,66±8,04	< 0,05
Індекс де Рітиса	2,09±0,04	1,59±0,03	< 0,05
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,79±0,24	6,98±0,31	< 0,02
Білірубін прямий, мкмоль/л	1,98±0,32	2,84±0,05	< 0,05
Білірубін непрямий, мкмоль/л	3,81±0,51	4,14±0,39	> 0,2
Білок загальний, г/л	68,70±2,74	45,79±1,35	< 0,001
Альбумін, г/л	25,80±1,88	22,01±0,59	< 0,5
$\alpha 1$ -глобулін, г/л	8,28±0,86	7,19±1,64	> 0,5
$\alpha 2$ -глобулін, г/л	10,70±2,20	4,20±0,19	< 0,01
$\beta$ -глобулін, г/л	11,92±1,79	6,21±0,24	< 0,02
$\gamma$ -глобулін, г/л	11,10±0,73	6,19±0,23	< 0,02
Глюкоза, ммоль/л	5,11±0,22	6,32±0,33	< 0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,10±0,06	1,72±0,05	< 0,05
$Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -АТФаза, мг Р/г тканини	9,11±0,93	11,75±0,67	< 0,05
$Na^+/K^+$ -АТФаза, мг Р/г тканини	6,40±0,62	3,72±0,24	< 0,01
МДА, нмоль/(хв·мг)	5,94±0,21	7,79±0,31	< 0,001
Каталаза, %	76,70±1,52	68,91±2,14	< 0,02

Примітка.  $p_1$  — розраховано між показниками дослідною та контрольною (інтактні) групами щурів;

Що стосується стану системи ПОЛ/АОЗ, то, згідно з даними таблиці 8.2., має місце достовірне підвищення вмісту МДА та зменшення активності каталази. Тобто діяльність системи розбалансована, що створює умови для пошкодження клітинних мембран.

Спостерігається також різке збільшення вмісту глюкози та тригліцеридів при моделюванні НАЖХП, що свідчить про пригнічення інтенсивності та псування вуглеводного та ліпідного обміну і як слідство – відкладання надлишкових ліпідних включень у гепатоциті.

Таким чином, отримані результати свідчать, що використана модель НАЖХП викликає дистрофічні зміни в паренхімі печінки з накопиченням ліпідних включень, які обумовлені системними розладами метаболізму.

### **9.3. Структурно-функціональна характеристика печінки піддослідних тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішній курсовий прийом МВ «Шаянська»**

Макроскопічні дослідження печінки по завершенню експерименту не визначило суттєвих відмінностей від даних контрольної групи. Розміри печінки не відрізняються від референтних Поверхня печінки гладка, блискуча, передній край гострий. Печінкові долі чітко відокремлюються, колір паренхіми коричнево-багровий, з ділянками жовтуватого кольору.

При мікроскопічному дослідженні чітко визначена часточкова організація паренхіми печінки. Міжчасточкові фіброзні прошарки тонкі, щільні, фіброзні волокна в них короткі, темно-забарвлені. В прошарках присутні фібробласти з темними овальними ядрами. Судини тріад помірного кровонаповнення, стінки їх дещо потовщені. На відміну від некорегованої НАЖХП, в цій групі в часточках гепатоцити практично на всій площі препарата формують не упоряджений конгломерат клітин. В більшості гепатоцитів ядра середніх розмірів, темно зафарбовані, цитоплазма базофільна, в частині гепатоцитів цитоплазма гомогенна, в частині – грудчаста. Інколи зустрічаються двоядерні клітини. В поодиноких гепатоцитах визначаються дрібні ліпідні вакуолі. Між часточками та внутрішньо зустрічаються невеликі, округлі поодинокі

включення еозинофільного або серувато-прозорого кольору. Мабуть їхня поява пов'язана з активністю зміненого білкового синтезу.

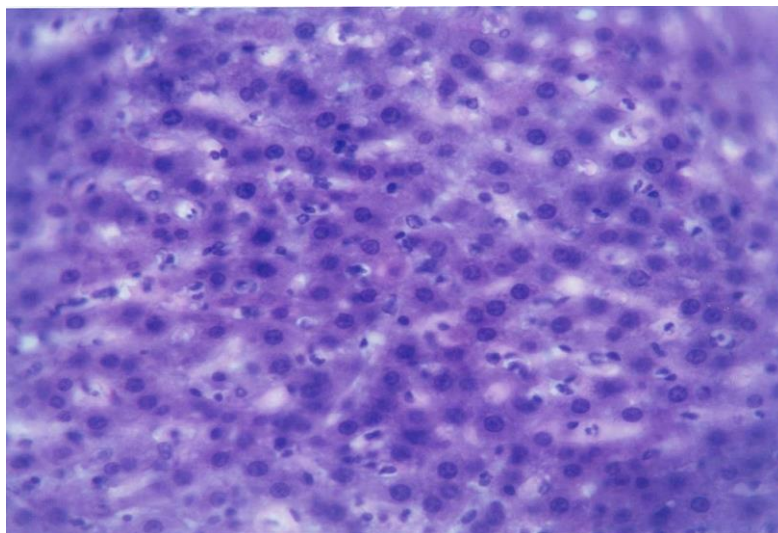


Рис. 9.3 Печінка піддослідної тварини з моделлю НАЖХП, яка отримувала МВ «Шаянська». Розширення міжбалкових просторів. Визначаються поодинокі вакуолі. Слабо еозинофільні включення.  
Фарбування: гематоксилін-еозин  
Збільшення:  $\times 160$

Результати досліджень змін основних показників метаболізму наведені у таблиці 9.3.

Згідно даних таблиці 9.3., активність АЛТ достовірно зменшується, а активність АСТ стає близькою до даних інтактних тварин, що свідчить про зменшення умов для пошкодження мембран гепатоцитів та поліпшення процесів переамінування.

Як видно з таблиці, вміст загального білірубіну суттєво зменшується за рахунок обох фракцій, що мабуть пов'язане з позитивними змінами процесів детоксикації в гепатоцитах та вочевидь свідчить про посилення жовчовиділення.

Порушення стану обміну вуглеводів, характерних для НАЖХП, під впливом МВ «Шаянська» відновлюються, про що свідчить зниження вмісту

глюкози в крові не тільки порівняно з контролем, але і з не корегованою НАЖХП.

Таблиця 9.3

Динаміка основних біохімічних показників у піддослідних тварин в умовах відтворення моделі НАЖХП при внутрішньому курсовому застосуванні МВ «Шаянська», (M±m)

Показники	Модель НАЖХП	Вплив МВ «Шаянська» в умовах НАЖХП (дослід)	P
АЛТ, Од/л	158,05±3,47	141,02±2,46	< 0,02
АСТ, Од/л	252,66±5,11	271,69±6,38	< 0,05
Індекс де Рітиса	1,59±0,03	1,92±0,06	< 0,02
Білірубін загальний, мкмоль/л	6,98±0,31	4,08±0,14	< 0,001
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,84±0,05	1,79±0,07	< 0,001
Білірубін непрямий, мкмоль/л	4,14±0,39	2,29±0,07	< 0,001
Білок загальний, г/л	45,79±1,35	54,68±1,25	< 0,01
Альбумін, г/л	22,01±0,59	25,29±0,32	< 0,02
α-1 Глобулін, г/л	7,19±1,64	7,37±1,24	> 0,5
α-2 Глобулін, г/л	4,20±0,19	10,06±3,48	> 0,05
β- Глобулін, г/л	6,21±0,24	5,71±1,09	< 0,2
γ- Глобулін, г/л	6,19±0,23	7,40±0,42	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,32 ±0,33	5,02±0,34	<0,02
Тригліцериди, ммоль/л	1,72±0,05	0,98±0,04	<0,05
Mg <sup>2+</sup> / Ca <sup>2+</sup> -АТФаза, мг Р/г тканини	11,75±0,67	9,42±1,21	<0,05
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФаза, мг Р/г тканини	3,72±0,24	5,01±0,30	<0,01
МДА, нмоль/(хв·мг)	7,79±0,31	6,56±0,30	<0,02
Каталаза, %	68,91±2,04	73,99±2,11	> 0,05

Примітка. P розраховано між показниками дослідної групи щурів та групи щурів з моделлю НАЖХП.

Порівняно з не коригованою НАЖХП, стан системи ПОЛ/АОЗ під впливом курсового внутрішнього прийому МВ «Шаянська» декілька покращується. Про це свідчить суттєве зменшення вмісту ПОЛ та тенденція до збереження активності каталази. Тобто можливо говорити, про позитивний, але не нормалізуючий вплив МВ, що була використана.

Вміст загального білку під впливом МВ підвищується, але не досягає контрольних цифр. Можливо МВ чинить позитивний вплив на білковосинтезуючу активність гепатоцитів. В той же час вона не впливає на процеси утворення складних білків, про що свідчить достовірне збільшення вмісту альбуміну в плазмі крові, при частковому збереженні зниженого вмісту складних білків – глобулінів.

Вміст тригліцеридів під впливом курсового внутрішнього прийому МВ «Шаянська» знижується до контрольних значень, що дозволяє вважати, що процес ліпідного обміну відновлюється.

Що стосується активності АТФ-аз, то вона вірогідно змінюється у бік нормалізації. Вочевидь, це покращує трансмембранний транспорт, наслідком чого є покращення показників метаболізму.

Таким чином, результати досліджень, свідчать що внутрішнє курсове застосування МВ «Шаянська» сприяє помірному обмеженню розвитку патологічних змін метаболізму, характерних для НАЖХП та значно обмежує структурні негативні зміни в паренхімі печінки. Повного відновлення пошкоджень не відбувається, вочевидь, у зв'язку з недостатньою силою цього природного лікувального чинника.

#### **9.4. Структурно-функціональна характеристика печінки піддослідних тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували зовнішній курсовий прийом вуглекислої МВ свр. № 15-Т**

Перш ніж переходити до викладання отриманих результатів досліджень, слід нагадати, що ми використовували вуглекислий варіант даної МВ. Це обумовлене тим, що наявний  $\text{CO}_2$  у воді може здійснювати самостійний біологічний вплив: рефлекторну реакцію з боку швидкості кровообігу, вплив на тонус судинних стінок та активність окислювально-відновлювальних реакцій в

клітинах, інгібування генерації активних форм кисню, які сприяють пошкодженню мембран клітин.

Дослідження печінки піддослідних щурів на момент закінчення курсу зовнішнього застосування МВ свр. № 15-Т визначило наступне.

Макроскопічно печінка звичайного вигляду. Чітко відокремлюються її частини, поверхня печінки гладенька, блискуча, край правої частини – гострий. Тканина печінки має коричнево-багровий колір з легким жовтуватим відтінком.

Мікроскопічні дослідження встановили, що часточкова організація паренхіми печінки збережена. Міжчасточкові прошарки щільні. Тонкі, але в них спостерігаються соковито забарвлені ядра фібробластів. Судини триад дещо розширені, підвищеного кровонаповнення, їх стінки – тонкі.

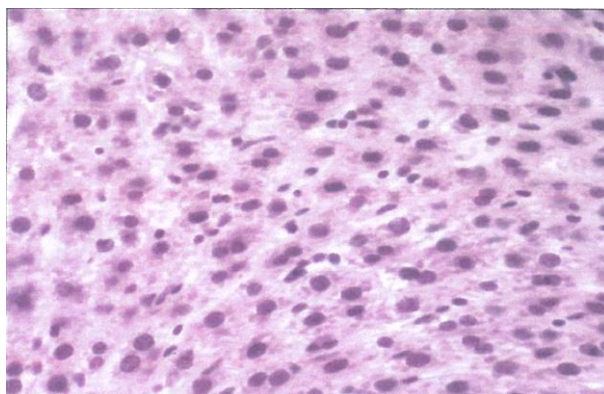


Рис. 9.4 Печінка піддослідної тварини з моделлю НАЖХП, яка отримувала вуглекислу МВ свр. № 15-Т. Неупорядковані гепатоцити периферії часточки. Поширені міжбалкові простори. Дрібні вакуолі в частині гепатоцитів. Ядра гепатоцитів різного розміру.

Фарбування: гематоксилін-еозин

Збільшення:  $\times 160$

Центральна вена теж підвищеного кровонаповнення. Навкруги неї діапедез них лімфодних елементів в більшості часточок не спостерігається. Гепатоцити на більшій частині часточки утворюють єдиний масив, лише навкруги центральної вени спостерігається зона, де гепатоцити розташовані в балках. Гепатоцити в основному середніх розмірів, ядра в більшості з них середніх

розмірів, помірного забарвлення з грудчасто-волокнистим малюнком хроматину. В частині гепатоцитів ядра побільшені менш яскравим забарвленням. В невеликій частині гепатоцитів ядро зменшене, темно-забарвлене. Гепатоцитів з двома ядрами не спостерігається. Цитоплазма гепатоцитів блідо-базофільна, грудчаста, в частині клітин забарвлення цитоплазми дифузне, але в значній частині клітин, з середнім за розміром ядрами, щільність цитоплазми вища в пренуклеарній зоні. Ліпідні вакуолі в цитоплазмі гепатоцитів не визначаються.

Оцінку стану метаболізму печінки здійснювали за тими ж показниками, що в інших піддослідних групах. Результати цих досліджень представлені у таблиці 8.4.

Виходячи з даних таблиці, можна стверджувати, що під впливом МВ свр № 15-Т, спостерігається зменшення активності АЛТ та наближення до норми активності АСТ, та, як слідство, відновлення майже до референтних значень індексу Рітіса, що є прогностично сприятливою ознакою та свідчить про стійку тенденцію до зниження активності цитолізу гепатоцитів.

Що стосується рівня загального білірубіну, то його зміни характеризуються тенденцію до зниження до значень у інтактних тварин. Тобто жовчовиведення посилене, а це сприяє детоксикації організму. Співвідношення фракцій загального білірубіну, в цілому, має тенденцію до нормалізації, але не досягає рівня контролю. Вочевидь під впливом вуглекислої МВ, детоксикаційна функція печінки достатньо активна.

Водночас, спостерігається стійка тенденція до нормалізації вмісту тригліцеридів та глюкози. Можливо припустити, що посилення детоксикаційних процесів в печінці та збереження мембран сприяє позитивним змінам в стані ліпідного обміну. Можливо також, що під впливом  $\text{CO}_2$  активуються певні ланки вуглеводного обміну, за рахунок цього використання глюкози посилюється.

Активність АТФ-аз під впливом курсового зовнішнього прийому даної МВ наближається до даних контролю, саме головне – що відновлюється їхнє



співвідношення. Такі зміни сприяють нормальному трансмембранному транспорту, що позитивно впливає на всі боки метаболізму.

Зміни показників системи ПОЛ/АОЗ є позитивними та достатньо вираженими. Вочевидь, такі позитивні зрушення сприяють збереженню клітинних мембран, що в цілому підвищує резистентність організму.

Таблиця 9.4

Динаміка основних біохімічних показників у піддослідних тварин в умовах відтворення моделі НАЖХП при зовнішньому курсовому прийомі вуглекислої МВ свр. № 15-Т, (M±m)

Показники	Модель НАЖХП	Вплив МВ свр. № 15-Т в умовах НАЖХП (дослід)	P
АЛТ, Од/л	158,05±3,47	149,32±2,59	> 0,05
АСТ, Од/л	252,66±5,11	270,01±8,38	> 0,05
Індекс де Рітиса	1,59±0,05	1,81±0,06	< 0,05
Білірубін загальний, мкмоль/л	6,98±0,31	6,26±0,23	> 0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,84±0,05	2,52±0,14	> 0,05
Білірубін непрямий, мкмоль/л	4,14±0,39	3,74±0,25	> 0,2
Білок загальний, г/л	45,79±1,35	64,41±4,39	< 0,01
Альбумін, г/л	22,01±0,59	33,65±4,88	< 0,05
α-1 Глобулін, г/л	7,19±1,64	6,62±1,01	> 0,5
α-2 Глобулін, г/л	4,20±0,19	5,72±0,09	< 0,01
β- Глобулін, г/л	6,21±0,24	9,82±1,19	< 0,05
γ- Глобулін, г/л	6,19±0,23	8,55±0,56	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,32 ±0,33	6,00±0,17	> 0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,72±0,05	1,21±0,05	> 0,05
Mg <sup>2+</sup> / Ca <sup>2+</sup> -АТФаза, мг Р/г тканини	11,75±0,67	9,34±1,09	>0,05
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФаза, мг Р/г тканини	3,72±0,24	4,71±0,28	<0,05
МДА, нмоль/(хв·мг)	7,49±0,30	6,12±0,25	< 0,02
Каталаза, %	72,42±1,57	73,01±1,61	> 0,5

Примітка. P розраховано між показниками дослідної групи щурів та групи щурів з моделлю НАЖХП.

Зміни спостерігаються і з боку білкового обміну. Суттєво посилюється синтез простих білків, про що свідчить зростання вмісту альбуміну в плазмі.

Синтез складних білків при застосуванні МВ свр. № 15-Т залишається нижче норми, але значно перевищує його активність при не корегованій НАЖХП.

В цілому, можна вважати, що зовнішнє застосування вуглекислої МВ свр. № 15-Т, можливо за рахунок впливу CO<sub>2</sub> на гемодинаміку і окислювальні процеси, відповідно покращує субстрат-киснєве забезпечення діяльності клітин, а це сприяє посиленню корегуючого впливу цієї МВ на перебіг НАЖХП.

### **9.5 Структурно-функціональна характеристика печінки піддослідних тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішній курсовий прийом суспензії бентоніту**

По завершенню курсу внутрішнього прийому суспензії бентоніту візуальне дослідження печінки не виявило грубих змін. Поверхня печінки гладенька, блискуча, передній край – гострий. Чітко визначаються частини печінки. Паренхіма має коричневе забарвлення.

Мікроскопічне дослідження довело, що часткова організація паренхіми збережена, Часточки відокремлені щільними фіброзними тонкими прошарками. Судини у складі триад тонкостінні, помірного кровонаповнення. Гепатоцити одноманітні, середніх розмірів. Цитоплазма їх гомогенна, слабобазофільна. Гепатоцити на 2/3 площі часточки зібрані в балки. По периферії часточки відокремлення балок утруднено. Міжбалкові простори поширені, клітини Купфера з овальними невеликими ядрами. Сторонні включення між часточками та в міжклітинних просторах не визначаються. В деяких часточках зустрічаються поодноки гепатоцити з вакуолями середніх або дрібних розмірів.

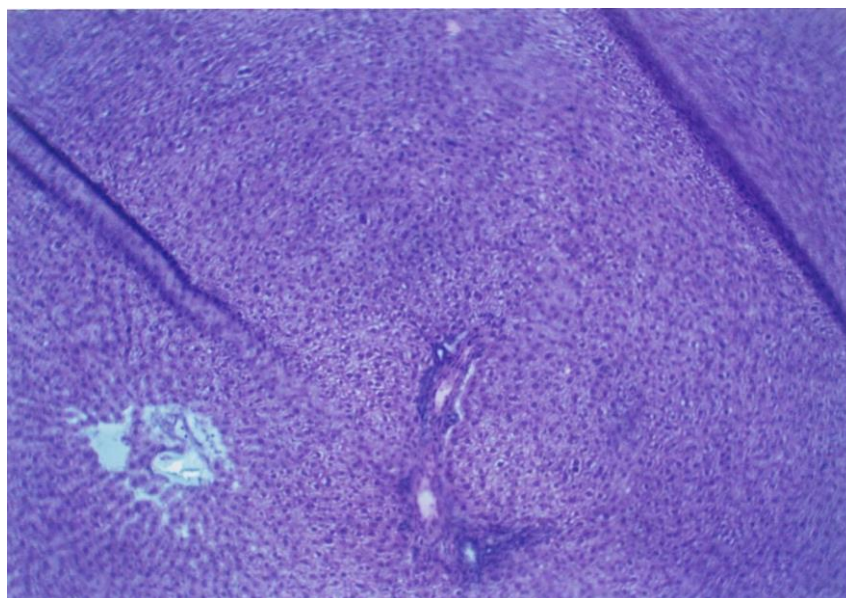


Рис. 9.5 Печінка піддослідної тварини з моделлю НАЖХП, яка отримувала суспензію бентоніту 2,5 %. Фіброз судин триад, повнокров'я центральної вени. Гепатоцити зі звільненою периферією цитоплазми.  
 Фарбування: гематоксилін-еозин  
 Збільшення:  $\times 100$

Застосування 2,5 % суспензії бентоніту позитивно впливало на стан показників метаболізму, що детально наведено у таблиці 3.5.

Згідно наведених даних, на момент завершення експерименту, активність АЛТ та АСТ наближалися до рівня контролю. Завдяки цим змінам, індекс Рітиса мало відрізняється від показників інтактних тварин, а це означає, що під впливом внутрішнього курсового прийому бентоніту відбувається зменшення пошкодження мембран гепатоцитів, відновлюється обмін ліпопротеїдів та детоксикаційні процеси наближені до звичайних.

З боку білкового обміну, також спостерігаються позитивні зміни, хоча вміст загального білка в крові вище норми, але номенклатура білків значно змінюється. Вміст простих білків (альбумінів) збільшується, а більш складних (глобулінів) залишається меншим, ніж у контролі.

Паралельно простежується позитивна динаміка з боку показників системи ПОЛ/АОЗ. Вміст МДА – кінцевого продукту ПОЛ повертається до контрольних

цифр, а активність каталази збільшується. Це характеризує покращення умов існування клітинних мембран, що позитивно відбивається на процесах життєдіяльності.

Таблиця 9.5

Динаміка основних біохімічних показників у піддослідних тварин в умовах відтворення моделі НАЖХП при внутрішньому курсовому прийомі суспензії бентоніту, ( $M \pm m$ )

Показники	Модель НАЖХП	Вплив суспензії бентоніту в умовах НАЖХП (дослід)	P
АЛТ, Од/л	158,05±3,47	140,01±2,78	< 0,01
АСТ, Од/л	252,66±5,11	266,71±7,00	> 0,2
Індекс де Рітса	1,59±0,05	1,90±0,04	< 0,01
Білірубін загальний, мкмоль/л	6,98±0,31	5,04±0,32	< 0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,84±0,05	1,72±0,06	< 0,02
Білірубін непрямий, мкмоль/л	4,14±0,39	3,32±0,24	< 0,05
Білок загальний, г/л	45,79±1,35	51,38±2,49	> 0,05
Альбумін, г/л	22,01±0,59	26,03±1,40	< 0,05
$\alpha$ -1 Глобулін, г/л	7,19±1,64	7,47±0,56	> 0,5
$\alpha$ -2 Глобулін, г/л	4,20±0,19	6,01±1,20	> 0,2
$\beta$ - Глобулін, г/л	6,21±0,24	8,90±1,80	> 0,2
$\gamma$ - Глобулін, г/л	6,19±0,23	9,07±1,25	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,32 ±0,33	5,45±0,29	> 0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,72±0,05	1,54±0,08	> 0,05
Mg <sup>2+</sup> / Ca <sup>2+</sup> -АТФаза, мг Р/г тканини	11,75±0,67	10,14±0,27	< 0,05
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФаза, мг Р/г тканини	3,72±0,24	3,01±0,22	< 0,05
МДА, нмоль/(хв·мг)	7,49±0,30	5,87±0,34	< 0,02
Каталаза, %	72,42±1,57	77,06±2,25	> 0,05

Примітка. P розраховано між показниками дослідної групи щурів та групи щурів з моделлю НАЖХП.

Як видно з таблиці 9.5, під впливом бентоніту нормалізується активність Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази, а активність Mg<sup>2+</sup>/ Ca<sup>2+</sup>-АТФази залишається меншою, ніж в контролі, але дисбаланс їхньої активності пом'якшується, що можливо розглядати як тенденцію до покращення трансмембранного транспорту.

Нормалізація активності  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -АТФази до норми поряд з покращенням стану мембран внаслідок відновлення системи ПОЛ/АОЗ, дозволяє вважати, що надходження  $Mg^{2+}$  та  $Ca^{2+}$  на мембранах відновлюється. Збереження зниженою активності  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -АТФаз свідчить про збереження труднощів в транспортуванні цих йонів крізь мембрани, тобто деяких складнощів у підтримці трансмембранного потенціалу.

Паралельно відбувається обмеження патологічних метаболічних зсувів ліпідного та вуглеводного обміну, що характеризується стійкою тенденцією до відновлення цих показників до меж референтних значень.

Таким чином, внутрішнє курсове введення суспензії бентоніту у щурів з моделлю НАЖХП частково обмежує метаболічні зсуви патологічного характеру, які притаманні цьому захворюванню.

Підсумовуючи результати експериментальних досліджень, які викладені в цьому розділі, можна стверджувати, що застосування природних лікувальних чинників здійснює позитивний вплив на стан функціональних систем печінки, метаболічні розлади та структурні характеристики її паренхіми при моделюванні неалкогольної жирової хвороби печінки.

Так, відтворення у піддослідних тварин моделі НАЖХП характеризується такими патологічними структурними змінами як поява ліпідних включень, грудчастість цитоплазми у гепатоциті, набряк та лімфоцитарна інфільтрація, порушення кровонаповнення судин.

Це відбувається в результаті певних розладів метаболічних процесів, характерних для НАЖХП, у вигляді підвищення рівня тригліцеридів та глюкози сироватки крові, що виникають в результаті порушення йонозалежних процесів енергозабезпечення трансмембранного транспорту (патологічні зміни активності АТФ-аз), посилення процесів перекисного окислення ліпідів (підвищення рівня МДА та зниження рівня каталази), як тригера розвитку та прогресування стеатогепатиту, страждання білковосинтезуючої та детоксикаційної функцій печінки та, як результат цих процесів – руйнування мембран гепатоцитів.

Під впливом обраних чинників покращується детоксикаційна функція печінки, її білковоутворююча функція, особливо це стосується синтезу простих білків, спостерігається посилення процесів переамінування, суттєвого позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обмін, що більшою мірою виражене при використанні МВ «Шаянська».

Слід зауважити, що курсове застосування вуглекислої МВ свр. № 15-Т навіть у зовнішньому варіанті, характеризується добре підтвердженим позитивним ефектом щодо метаболізму білків, ліпідів та вуглеводів у тварин з моделлю НАЖХП, що можливо пов'язане не тільки з позитивним впливом на гемодинаміку, що притаманно вуглекислим МВ, але й завдяки гальмуванню генерації активних форм кисню, які здійснюють негативний вплив на клітинні мембрани. Тобто, можна припустити, що блокування процесу утворення супероксидіонів вуглекислою, яке покращує стан мембран, зменшує ксенобіотичне навантаження, тому існуючої активності детоксикаційної системи достатньо для підтримки організму.

Внутрішнє курсове введення суспензії бентоніту у піддослідних тварин з моделлю НАЖХП також частково обмежує метаболічні зсуви, що характеризується стійкою тенденцією до відновлення ліпідного та вуглеводного обміну та відбувається на тлі відновлення мембран гепатоцитів, поліпшення детоксикаційної та білковосинтезуючої функції печінки, обмеження інтенсивності прооксидантних процесів та відновлення балансу системи енергозабезпечення.

Структурні зміни у тканині печінки у всіх групах спостереження характеризувалися зменшенням кількості та розмірів ліпідних включень, при зникненні чи зменшенні лімфоцитарної інфільтрації та набряку, як ознак запалення, та відновлення кровонаповнення судин.

Таким чином, враховуючі дані щодо позитивного впливу обраних природних чинників у корекції структурних, функціональних та метаболічних зрушень при моделюванні НАЖХП у піддослідних тварин, можна вважати за доцільне започаткування клінічних досліджень щодо вивчення ефективності

курсного прийому сухих вуглекислих ванн, суспензії бентоніту та лікувальної МВ «Шаянська» у хворих на НАЖХП.

Основні положення цього розділу викладені у таких публікаціях автора:

1. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування мінеральної води в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Г. М. Іжа, Н. В. Драгомирецька, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща, І. Б. Заболотна. *Вісник морської медицини*. 2020. № 2. С. 98–108. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті)*.

2. Clinical and experimental substantiation of the use of bentonite suspension in the complex rehabilitation of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska, S. Gushcha, A. Plakida. *Balneo Research Journal*. 202. Vol. 11, N 4. P. 472–476. doi: 10.12680/balneo.2020.381 *(Особистий внесок — брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті)*.

## РОЗДІЛ 10

# ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТОТЕРАПІЇ, ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ, КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ У ПОДВОЄННОМУ ДОЗУВАННІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

### 10.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань

Обстежено 47 хворих на ХВГС (після елімінації HCV-інфекції) із супутньою НАЖХП, з них 22 жінки –  $(46,81 \pm 7,28)$  % та 25 чоловіків –  $(53,19 \pm 7,28)$  %. Всі хворі отримували дієтичне харчування (середземноморська дієта), фізичні навантаження та внутрішній курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у подвоєному дозуванні.

Супутня патологія органів травлення в даній групі була представлена біліарною патологією, а саме – хронічним некалькульозним холециститом –  $24(51,06 \pm 7,29)$  % хворих та хронічним панкреатитом –  $20(42,55 \pm 7,21)$  % пацієнтів).

У клінічній картині (табл. 10.1) при опитуванні хворих домінували ознаки астеничного синдрому  $(37(78,72 \pm 5,97)$  % випадків) на початку лікування. Больовий абдомінальний синдром у вигляді болю, дискомфорту у правому підребер'ї відмічало  $31((65,96 \pm 6,91)$  %) опитаних пацієнтів. Ознаки синдрому диспепсії у вигляді гіркоти у роті, відригу, нудоти тощо при опитуванні хворих визначалися у  $28((59,57 \pm 7,16)$  %) пацієнтів.

Ознаки кишкової диспепсії у вигляді порушення випорожнень реєструвалися у третини обстежених, з них закрепки були наявні у  $7(14,89 \pm 5,19)$  % випадків, проноси – у  $8(17,02 \pm 5,48)$  % спостережень, здуття животу – у  $9(19,15 \pm 5,74)$  % хворих.



Таблиця 10.1

Динаміка основних ознак клінічного перебігу захворювання під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=47, кількість хворих, %.

Скарги та ознаки	До лікування, кількість хворих, %	Після лікування, кількість хворих, %	p
Астенічний синдром	37 (78,72±5,97)	3 (6,38±3,57)	<0,001
Больовий синдром	31 ((65,96±6,91) %)	14 (31,81±7,02)	<0,003
Диспепсичний синдром	28 ((59,57±7,16) %)	9 (19,15±5,74)	<0,001
Гепатомегалія	35 ((74,47±6,36) %)	12 (25,53±6,36)	<0,001
Болючість при пальпації правого підребер'я	26 ((55,32±7,25) %)	10 (21,28±5,97)	<0,003

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Болючість при пальпації правого підребер'я визначена у 26 ((55,32±7,25) %) випадків. Збільшення печінки реєструвалося у 35 ((74,47±6,36) %) хворих. Болючість у т. Кера та лівому підребер'ї визначалася, відповідно у 18 ((38,30±7,09) %) та 16 ((34,04±6,91) %) пацієнтів. Болючість епігастральної та пілородуоденальної зони визначена у 13 ((27,66±6,53)). Значно рідше зустрічалась болісність при пальпації відділів товстої кишки 9 ((19,15±5,74) %) обстежених.

Протягом лікування відмічено суттєву позитивну динаміку клінічних показників, що вивчалися. Так, тільки поодинокі хворі ((6,38±3,57)%) свідчили про незначну загальну слабкість, втомлюваність. Значно рідше визначалися суб'єктивні та об'єктивні ознаки больового (p<0,003) та диспепсичного (p<0,001) синдромів. Гепатомегалію зареєстровано у ¼ осіб.

Слід відмітити певне покращення функції кишечника у вигляді зменшення чи зникнення здуття животу у всіх пацієнтів та нормалізації частоти випорожнень у 3 (6,38±3,57) % обстежених із схильністю до закріпів.

Результати вимірювання співвідношення ОТ/ОС визначили абдомінальний тип розподілу жирової тканини у переважної кількості хворих даної групи 42 ((89,36±4,50) %).

Середній ІМТ по групі хворих складав (32,06±1,53) кг/м<sup>2</sup>. При цьому надмірну масу діагностовано у 12 (25,53±6,36) % хворих, ожиріння І ступеня — у 30 (63,83±7,01) % випадків, ожиріння ІІ ступеня — у 5 (10,64±4,50) % хворих.

Застосування запропоновано комплексу лікування сприяло зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на (3,08±0,29) кг. При цьому ІМТ становив у середньому (31,35±1,14) кг/м<sup>2</sup>.

## 10.2 Динаміка показників загального аналізу крові

Дослідження загального аналізу крові до початку лікування (табл.10.2) продемонструвало підвищення рівня моноцитів та лімфоцитів у 8 ((17,02±5,48) %) хворих, підвищення рівня ШОЕ у 7 ((14,89±5,19) %) осіб, лейкоцитопенія була визначена у 5 ((10,63±4,49) %) пацієнтів.

Таблиця 10.2

Динаміка показників загального аналізу крові під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (М±m), n=47, кількість хворих, %.

Показник	До лікування	Після лікування	P
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,18±0,05	4,24±0,07	>0,2
Гемоглобін, г/л	127,90±2,30	129,61±2,38	>0,5
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	6,22±0,23	5,37±0,20	>0,2
Лімфоцити, %	34,70±2,04	29,18±2,13	>0,2
Моноцити, %	9,12±0,48	7,56±0,73	>0,2
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> клітин/л	212,32±8,11	214,077±7,18	>0,5
ШОЕ, мм/год	11,22±1,63	8,56±1,39	>0,2

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

При цьому відхилення від норми цих показників були незначними, тому їх середні показники по всій групі хворих відповідали нормальним значенням. Через 3 місяці від початку лікування спостерігалась нормалізація всіх показників крові із відхиленнями від нормальних значень.

### 10.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, ПОЛ та АОЗ, тесту FibroMax

Аналіз результатів біохімічного дослідження характеризувався виявленням вірогідних патологічних зрушень з боку функціонального стану печінки (табл.10.3).

Таблиця 10.3

Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=47, кількість хворих, %.

Показники	До лікування	Після лікування	p
Загальний білірубін мкмоль/л	18,43±2,15	11,62±1,79	<0,02
АлАТ, Од./л	85,68±7,92	29,53±3,22	<0,001
АсАТ, Од./л	63,23±4,26	26,29±3,72	<0,001
ЛФ, Од./л	138,62±6,23	109,15±3,96	<0,01
ГГТ, Од./л	76,88± 4,57	25,26± 2,11	<0,001
Тимолова проба, од. (SH)	6,28± 0,45	3,58±0,26	<0,001
Альбумін, г/л	45,18± 2,17	46,22±2,14	>0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	6,78±0,26	5,96±0,20	<0,02
В-ліпопротеїди, од.	63,19±2,88	56,24±2,12	<0,05
Тригліцериди, ммоль/л	2,18±0,16	1,99±0,12	>0,2
ЛПНЩ, ммоль/л	4,34±0,25	3,78±0,20	<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,15±0,06	1,21±0,08	>0,2
Коефіцієнт атерогенності	4,67±0,44	3,54±0,38	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

При цьому, на перший план виходили ознаки цитолітичного синдрому, при цьому АлАТ було підвищено у 38 ( $80,85 \pm 5,74$ ) % хворих, АсАТ- у 35 ( $74,47 \pm 6,36$ ) % пацієнтів. Підвищення показника тимолової проби реєструвалося у 20 ( $42,55 \pm 7,21$ ) %. Порухення пігментного обміну реєструвалося в третині випадків ( $14(29,73 \pm 6,67)\%$ ), але відхилення загального білірубину були незначні, середній показник становив ( $23,06 \pm 2,12$ ) мкмоль/л, тому на середні значення по групі це не впливало. Явища холестазу за рахунок підвищення рівня ЛФ та ГГТ до 1,8-2,3N виявлено, відповідно, у 17( $36,17 \pm 6,01$ ) % та 13( $27,66 \pm 6,53$ ) % пацієнтів.

Порушення ліпідного обміну відбувалося у 100 %, що виражалось у підвищенні рівня холестерину (середній показник якого склав ( $6,52 \pm 0,31$ ) ммоль/л), ліпопротеїдів (середній показник ( $63,19 \pm 2,88$ ) од.), тригліцеридів (середній рівень ( $2,18 \pm 0,16$ ) ммоль/л) та ЛПНЩ у середньому до ( $4,34 \pm 0,25$ ) ммоль/л на тлі зниження ЛПВЩ до ( $1,15 \pm 0,06$ ) ммоль/л.

Аналіз функціонального стану печінки наприкінці лікування визначив суттєве поліпшення функціонального стану печінки, а саме – нормалізацію рівня АлАТ та АсАТ у всіх хворих ( $p < 0,001$ ). Також, в абсолютній кількості хворих наприкінці лікування були відсутні лабораторні ознаки холестазу ( $p < 0,01$ ) та порушень пігментного обміну ( $p < 0,02$ ).

Звертає на себе увагу і відновлення ліпідного спектру крові. Позитивні зрушення характеризувалися зниженням рівня загального холестерину ( $p < 0,02$ ), ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), рівня  $\beta$ -ліпопротеїдів та коефіцієнта атерогенності ( $p < 0,05$ ). Такі зміни не стосувалися рівня тригліцеридів, ЛПВЩ.

Ознаки інсулінорезистентності були виявлені у 39( $82,98 \pm 5,48$ ) % хворих (табл. 10.4), середній показник становив ( $4,79 \pm 0,32$ ) Од. При цьому рівень глюкози знаходився у межах норми та складав у середньому ( $5,88 \pm 0,36$ ) ммоль/л. Середній рівень інсуліну становив ( $18,26 \pm 1,69$ ) мкОд/л. При цьому, базальна гіперінсулінемія була виявлена у 19 ( $40,42 \pm 7,16$ ) % осіб, середній рівень складав ( $24,19 \pm 1,12$ ) мкОд/мл, а ознаки базальної гіперглікемії натще

спостерігалися у третини пацієнтів  $15(31,92\pm 6,80)\%$  обстежених, з середнім показником глюкози крові –  $(6,29\pm 0,33)$  ммоль/л.

Протягом лікування ми спостерігали достовірні позитивні зрушення вуглеводного обміну, що виражалося, насамперед, у вірогідному зниженні базальної гіперінсулінемії ( $p<0,02$ ), вірогідному зменшенню рівня глюкози крові у хворих із вихідним її підвищенням ( $p<0,05$ ) у середньому до  $(5,38\pm 0,26)$  ммоль/л, що дозволило отримати тенденцію до її зниження загалом по групі ( $p>0,05$ ). Такі суттєві зміни призвели до виразного зменшення інсулінорезистентності ( $p<0,05$ ) під впливом запропонованого лікування.

Таблиця 10.4

Динаміка показників інсулінорезистентності під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M\pm m$ ),  $n=47$ , кількість хворих, %.

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$5,88\pm 0,49$	$5,22\pm 0,13$	$>0,05$
Інсулін, мкОд/л	$18,26\pm 1,69$	$13,44\pm 1,05$	$<0,02$
ІндексНОМА-IR	$4,79\pm 0,52$	$3,41\pm 0,31$	$<0,05$

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування

Оцінка взаємовідносин в системі ПОЛ і АОЗ у хворих даної групи визначила переважання процесів ПОЛ у всіх пацієнтів (табл. 10.5), що характеризувалося підвищенням рівня МДА у середньому до  $(8,03\pm 0,76)$  мкмоль/л та ДК у середньому до  $(1,75\pm 0,13)$  ум. од. ІО, при цьому загальна антиоксидантна активність була знижена у середньому до  $(33,15\pm 2,44)\%$ .

Аналіз даних показників вільнорадикального окислення ліпідів після лікування засвідчив вірогідне зменшення інтенсивності процесів ПОЛ ( $p<0,05$ ) на тлі тенденції до збільшення загальної антиоксидантної активності. Але референтних значень показників МДА та ДК досягти не вдалось.

Таблиця 10.5

Динаміка показників системи ПОЛ і АОЗ під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=47$ , кількість хворих, %.

Показник	До лікування	Післялікування	p
МДА, мкмоль/л	8,03±0,76	6,24 ±0,38	p<0,05
ДК, ум. од. ІО	1,75±0,13	1,38±0,11	p<0,05
ЗАА, %	33,15±2,24	36,89±1,32	p>0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування

При надходженні на лікування, за даними показників FibroMax, найчастіше (23 (48,94±7,29) %) зустрічалися хворі з F1 (0,29±0,12 ум. од.), декілька рідше, третина пацієнтів (14 (29,79±6,67) %), мала рівень F2 (0,38±0,14 ум. од.). Відсутність фіброзу F0 (0,12±0,08 ум. од.) реєстрували у 10 (21,28±5,97) % хворих.

За даними ActiTest визначено, що тільки ¼ осіб (12 (25,53±6,36) %) мали мінімальну активність запального процесу («A1») — (0,28±0,13) ум. од.). Помірна активність «A2» реєструвалася у більшості хворих – 26 (55,32±7,25) % обстежених та в середньому становила (0,57±0,17 ум. од.). Високою, «A3», активність процесу була у 9 (19,15±5,74) % обстежених із середнім показником – (0,72±0,19 ум. од.).

Аналіз SteatoTest виявив стеатоз печінки в абсолютної кількості хворих. З них – у 18 (38,29±7,09) % хворих виявлені ознаки мінімального стеатозу «S1» — (0,32±0,17 ум. од.), у (20 (42,55±7,21) %) випадків виявлений помірний стеатоз «S2» — (0,57±0,18 ум. од.), у 9 осіб – стеатоз був значний (19,15±5,74) % — (0,75±0,16 ум. од.).

Аналіз результатів методу FibroMax, проведений наприкінці лікування продемонстрував відсутність регресу фіброзу печінки.

Зміни активності некро-запального процесу в печінці характеризувалися повною його відсутністю у всіх хворих з вихідною мінімальною активністю «A1» (p<0,001). В осіб з помірною активністю («A2»), в 9 випадках (19,15±5,74)

активність патологічного процесу не спостерігалася, в решті хворих (17(36,17±7,01)%) вона знизилася до «А1». В осіб з «А3» у 5 випадках активність знизилася до «А1», в інших пацієнтів була відсутньою.

Вивчення показників SteatoTest свідчило про певне зниження рівня стеатозу у хворих з вихідним «S1» у середньому (0,27±0,08 ум. од.), хоча ця динаміка не була вірогідною. В решті осіб динаміки ознак стеатозу ми не спостерігали.

#### 10.4 Динаміка профілю цитокінів

Аналіз рівня цитокінів у даній групі спостереження свідчив про гіпоадипонектинемію, яка реєструвалася у 33 (70,21±6,67) % осіб, при цьому середній рівень адипонектину становив (14,64±1,23) нг/мл., та гіперлептинемію, яка була визначена у 31 (65,96±6,91) % осіб та складала у середньому (16,73±2,14) нг/мл.

Проведене лікування призвело до виразного, майже у 1,5 рази, зменшення рівня лептину ( $p < 0,05$ ), але, нажаль, на рівень адипонектину даний комплекс лікування суттєвого впливу не надавав (табл. 10.7)

Таблиця 10.7

Динаміка профілю цитокінів під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=47, кількість хворих, %

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	14,64±1,23	15,29±1,28	>0,5
Лептин, нг/мл	16,73±2,14	11,25±1,19	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

## **10.5 Динаміка показників трансабдоминальної ультрасонографії органів черевної порожнини**

При надходженні на лікування, за даними ТУС, гепатомегалію було визначено у 41 (87,23±4,87) % хворих. Диффузне ушкодження печінки характеризувалося дистальним затуханням ехосигналу, дифузною гіперехогенністю паренхіми, нечіткістю судинного малюнку, що різною мірою було виражене у всіх хворих.

Паралельно проводилось ТУС жовчного міхура, внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоків та підшлункової залози з метою визначення супутньої патології органів панкреатобіліарної зони у хворих цієї групи. У 24(51,06±7,29) % пацієнтів було знайдено ознаки хронічного безкам'яного холециститу у вигляді потовщення і ущільнення стінок міхура, посилення його ехогенності, у 12 з цих хворих було визначено наявність негомогенного вмісту у жовчному міхурі. Діаметр внутрішньо- і позапечінкових жовчних протоків до початку та впродовж всього курсу лікування зберігався в межах нормальних величин.

У 20 (42,55±7,21) % пацієнтів були ознаки хронічного запалення підшлункової залози у вигляді нерівномірного посилення ехогенності, нечіткості контурів, неоднорідності її паренхіми.

Наприкінці лікування за даними ТУС ОЧП відмічено зменшення розмірів печінки у переважній частині пацієнтів (26 (55,32±7,25) %) ( $p < 0,003$ ) на тлі зменшення її ехогенності у більшості хворих.

З боку органів панкреатобіліарної системи визначено зменшення проявів біліарного сладжу у 7(14,89±5,19) % пацієнтів та зменшення ехогенності паренхіми підшлункової залози у 10(21,27±5,97) % осіб.



## 10.6 Динаміка бактеріологічного дослідження калу

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження визначив наявність дисбіозу різного ступеня в абсолютній кількості хворих. Насамперед, звертало на себе увагу зниження кількості біфідобактерій, що було визначено у 33 (70,21±6,67) % випадків, лактобактерій – у 28 (59,57±7,16) % осіб. Зниження кількості ешеріхій реєструвалося у 19 (40,43±7,16) % пацієнтів, при цьому реєструвалася поява лактозо негативної *E.coli* (13 (27,66±5,53) % хворих) та гемолізуючої *E.coli* (12 (25,53±6,36) % випадків). Якісний склад інших видів умовно-патогенних та патогенних ентеробактерій характеризувався наявністю варіантів різних поєднань між: *St. aureus*, *Clebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* у (17 (36,17±7,01)%) випадків.

При цьому дисбіоз товстої кишки I ступеня спостерігався у 12 (25,53±6,36) % хворих, дисбіоз II ступеня – у 33 (70,21±6,67) % осіб, дисбіоз III ступеня – 2 осіб (4,26±2,94) %, що аналогічно розподілу на початку терапії.

Проведення бактеріологічного дослідження калу наприкінці лікування не визначило суттєвих змін якісного складу мікрофлори товстої кишки, на жаль майже незмінним залишився склад умовно-патогенних штамів. Але, спостерігалися кількісні зміни у вигляді деякого зростання, на 1-2 порядки КУО, облігатної мікрофлори, а саме, біфідо-та лактобактерій, у половині спостережень (24 (51,06±7,29) %).

## 10.7 Результати оцінки якості життя хворих

Аналіз результатів анкетування щодо оцінки якості життя засвідчив, що до лікування у 37 (78,72±5,97) % якість життя була низькою, при цьому середній показник загальної суми балів складав (68,23±3,18) бала. Про високу якість життя свідчило всього 10 (21,27±5,97) % опитаних осіб, при цьому середній показник загальної суми балів становив (19,87±1,56).

За даними оцінки якості життя після лікування зареєстроване підвищення ЯЖ у частини хворих, що відображує рис. 10.1. Так, відмічено вірогідне збільшення хворих з ВЯЖ (29 (61,70±7,09)% осіб) та зменшення, відповідно, осіб з НЯЖ до 18 (38,30±7,09) (p<0,001) % пацієнтів.

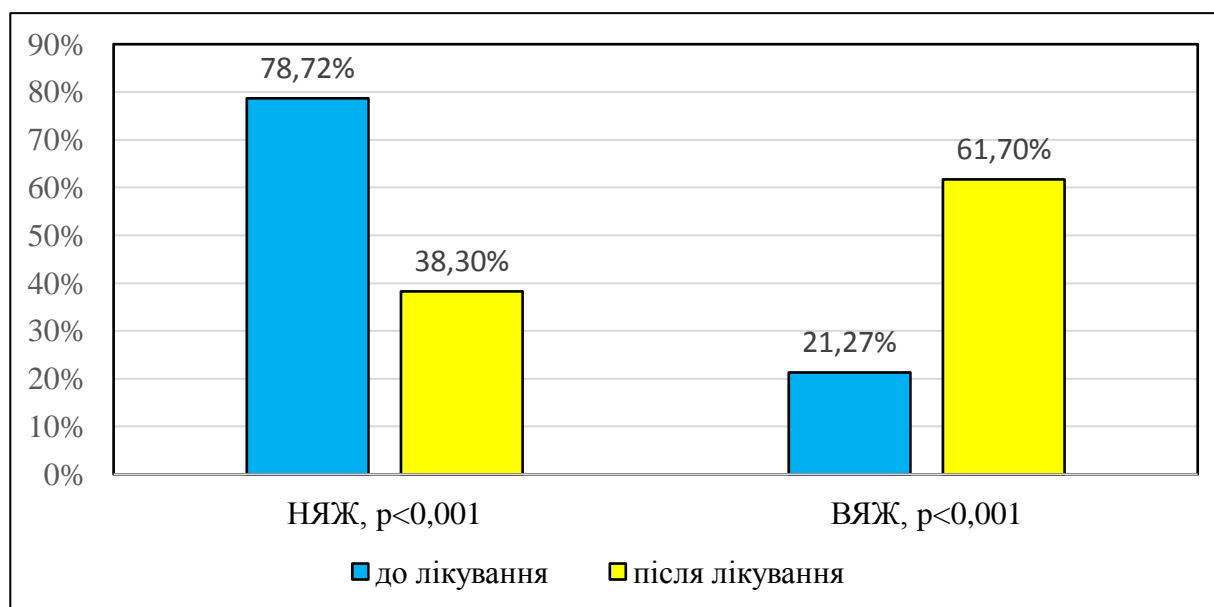


Рис. 10.1. Результати оцінки якості життя під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, n=47, кількість хворих, %

**Висновок.** Отже, застосування внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні у комплексному лікуванні хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП надає позитивної динаміки щодо астеничного синдрому, вірогідних змін больового та диспепсичного синдрому. Біохімічна відповідь отримана у всіх пацієнтів протягом 3 міс лікування.

Паралельно відбувається відновлення метаболічних процесів, а саме, вуглеводного обміну у вигляді зменшення гіперінсулінемії, за рахунок чого, здебільшого, нівелюється інсулінорезистентність, зменшення ознак дисліпідемії у вигляді зниження рівня загального холестерину, ЛПНЩ та β-

ліпопротеїдів. Означені зміни супроводжуються обмеженням процесів вільнорадикального окислення ліпідів на тлі тенденції до зростання ЗАА, суттєвим зниженням рівня лептину, без зрушень адипонектину, а також певним покращенням ультрасонографічної картини печінки, жовчного міхура та підшлункової залози, зростанням на 1-2 порядку КУО облігатної мікрофлори товстої кишки.

Запропоноване лікування сприяло суттєвому зменшенню активності некро-запального процесу у тканині печінки за даними ActiTest та зниженню рівня стеатозу.

За результатами аналізу анкет переважна кількість опитаних пацієнтів відмічала поліпшення якості життя.

Основні положення цього розділу викладені у таких публікаціях автора:

1. Досвід застосування мінеральної води в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Гастроентерологія*. 2016. № 1 (59). С. 48–52. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

2. Драгомирецькая Н. В., Ижа А. Н. Оптимизация лечения больных хроническим вирусным гепатитом С с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроэнтерология*. 2016. № 3/4. С. 11–15. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

3. Izha A. The role of the internal use of mineral water in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 226–235.

## РОЗДІЛ 11

### ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТОТЕРАПІЇ, ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ, КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ У ПОДВОЄННОМУ ДОЗУВАННІ ТА «СУХИХ» ВУГЛЕКИСЛИХ ВАНН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

#### 11.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань

Обстежено 39 хворих на ХВГС (після отримання ВВ) із супутньою НАЖХП, з них 23 жінки – (58,97±7,88) % та 16 чоловіків – (41,03±7,88) %. Всі хворі отримували дієтичне харчування (середземноморська дієта), фізичні навантаження, внутрішній курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у подвоєнному дозуванні та СВВ.

Супутні захворювання органів травлення в даній групі були представлені хронічним некалькульозним холециститом – 19 (48,72±8,00) % хворих та хронічним панкреатитом – 16 (41,02±7,88) % пацієнтів).

Оцінка скарг пацієнтів, що надійшли на лікування визначила наступне. Найчастіше хворі скаржилися на загальну слабкість, зниження працездатності – (29 (74,36±6,99) % осіб), рідше на болі чи дискомфорт у правому підребер'ї (25 (64,10±7,68) %) опитаних хворих), який супроводжувався болісністю при пальпації цієї області (23 (58,97±7,88) % осіб) та гепатомегалією (32 (82,05±6,15) % хворих). Болісність у т. Кера та лівому підребер'ї визначалася, відповідно у 15 ((38,46±7,79) %) та 13 ((33,33±7,55) %) пацієнтів. Болісність епігастральної та пілородуоденальної зони визначена у 9 ((23,07±6,75)). Ознаки

диспепсичного синдрому у вигляді відригу, нудоти, гіркоти у роті тощо непокоїли 22 (56,41±7,94) % пацієнтів (табл. 11.1).

Таблиця 11.1

Динаміка основних ознак клінічного перебігу захворювання під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої мало мінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та «сухих» вуглекислих ванн у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (М±m), n=39, кількість хворих, %.

Скарги та ознаки	До лікування, кількість хворих, %	Після лікування, кількість хворих, %	p
Астенічний синдром	29 (74,36±6,99)	–	<0,001
Больовий синдром	25 (64,10±7,68)	–	< 0,001
Диспепсичний синдром	22 (56,41±7,94)	3 (7,69±4,57)	<0,001
Гепатомегалія	32 (82,05±6,15)	6 (15,38±5,78)	<0,001
Болючість при пальпації правого підребер'я	23 (58,97±7,88)	4 (10,26±4,86)	<0,001

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Явища, що характеризують порушення функції кишечника характеризувалися наявністю закрепів у 10 (25,64±6,99) % осіб, схильністю до проносів – у 8 (20,51±6,47) % пацієнтів, здуттям животу – у 12 (30,77±7,39) % хворих. У 6 (15,38±5,78) % хворих була визначена болючість при пальпації відділів товстої кишки.

Протягом лікування відмічено суттєвий позитивний ефект щодо клінічних ознак захворювання. Так, ні в жодному випадку не відмічено скарг на ознаки астенічного синдрому та суб'єктивні ознаки больового синдрому (p<0,001). Лише у поодиноких хворих відмічено незначну гепатомегалію, що супроводжувалася пальпаторною чутливістю у правому підребер'ї.

У більшості хворих на характер випорожнень даний вид лікування ефекту не справляв, але відмічено зменшення або зникнення здуття животу у всіх пацієнтів та нормалізація частоти випорожнень у 4 (10,25±4,85) % обстежених із схильністю до закрепів.

Результати вимірювання співвідношення ОТ/ОС визначили абдомінальний тип розподілу жирової тканини у переважної кількості хворих даної групи 36 ((92,31±4,27) %).

Середній ІМТ по групі хворих складав (31,92±1,64) кг/м<sup>2</sup>. При цьому надмірну масу діагностовано у 12 (30,77±7,39) % хворих, ожиріння I ступеня – у 21 (53,85±7,98) % випадків, ожиріння II ступеня – у 6 (15,39±5,78) % хворих.

Застосування запропоновано комплексу лікування сприяло суттєвому зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на (3,96±1,24) кг. При цьому ІМТ становив у середньому (31,19±1,08) кг/м<sup>2</sup>.

## 11.2 Динаміка показників загального аналізу крові

Вивчення загального аналізу крові до початку лікування (табл.11.2) продемонструвало наявність підвищення рівня моноцитів та лімфоцитів у 7 ((17,94±6,14) %) хворих, підвищення рівня ШОЕ у 6 ((15,38±5,77) %) осіб, наявність тромбоцитопенії у 4 ((10,25±4,85) %) пацієнтів, лейкоцитопенії у 2 ((5,12±3,53) %) обстежених.

Таблиця 11.2

Динаміка показників загального аналізу крові під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та «сухих» вуглекислих ванн у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (М±m), n=39, кількість хворих, %.

Показник	До лікування	Після лікування	P
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,23±0,08	4,21±0,06	>0,2
Гемоглобін, г/л	125,16±2,32	126,46±2,09	>0,5
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	8,56±0,73	7,17±0,55	>0,2
Лімфоцити, %	35,01±1,89	28,53±1,95	>0,2
Моноцити, %	8,14±0,32	6,42±0,19	>0,2
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> клітин/л	189,46±7,23	209,28±7,34	>0,2
ШОЕ, мм/год	9,76±1,81	6,98±1,46	>0,1

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

При цьому відхилення від норми цих показників були незначними, тому їх середні показники по всій групі хворих відповідали нормальним значенням. Через 3 місяці від початку лікування спостерігалась нормалізація всіх показників крові із відхиленнями від нормальних значень.

### **11.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, ПОЛ та АОЗ, тесту Fibro Max**

При надходженні на лікування результати біохімічного дослідження характеризувався виявленням вірогідних патологічних відхилень з боку функціонального стану печінки (табл.11.3).

Найчастіше реєструвалися ознаки цитолітичного синдрому у вигляді підвищення АлАТ (34 (87,18±5,35) % хворих) та АсАТ (29 (74,35±6,99) % ) у більшості пацієнтів. Підвищення показника тимолової проби реєструвалося у 15 (38,46±7,79) %. Порушення пігментного обміну у вигляді підвищення рівня загального білірубіну за рахунок. Переважно, непрямой фракції, спостерігалось у випадків (12 (30,77±7,39)%), але відхилення загального білірубіну були незначні, середній показник становив (24,13±2,40) мкмоль/л, тому на середні значення по групі це не впливало. Явища холестазу за рахунок підвищення рівня ГГТ та ЛФ до 1,3-2,4N виявлено, відповідно, у 16 (41,02±7,88) % та 13 (33,33±7,55) % пацієнтів.

Порушення ліпідного обміну спостерігалось в абсолютній кількості спостережень, що виражалось у підвищенні рівня холестерину (середній показник – (5,99±0,24) ммоль/л), ліпопротеїдів (середній показник – (61,56±2,41) од.), тригліцеридів (середній рівень – (2,43±0,16) ммоль/л) та ЛПНЩ у середньому до (3,76±0,34) ммоль/л на тлі зниження ЛПВЩ до (1,19±0,12) ммоль/л.

Аналіз функціонального стану печінки наприкінці лікування визначив суттєве поліпшення функціонального стану печінки, а саме – нормалізацію

рівня АлАТ та АсАТ у всіх хворих ( $p < 0,001$ ). Також, в абсолютній кількості хворих наприкінці лікування були відсутні лабораторні ознаки холестазу ( $p < 0,001$ ) та порушень пігментного обміну ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 11.3

Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та «сухих» вуглекислих ванн у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=39$ , кількість хворих, %.

Показники	До лікування	Після лікування	P
Загальний білірубін мкмоль/л	19,22±1,78	12,34±1,56	<0,01
АлАТ, Од./л	92,35±5,78	25,42±2,65	<0,001
АсАТ, Од./л	68,79±4,18	19,86±2,94	<0,001
ЛФ, Од./л	142,05±6,36	74,86±4,07	<0,001
ГГТ, Од./л	85,93± 4,94	21,47± 2,36	<0,001
Тимолова проба, од. (SH)	6,52± 0,31	3,19±0,24	<0,001
Альбумін, г/л	43,85± 3,11	45,64±2,14	>0,2
Загальний холестерин, ммоль/л	5,99±0,24	5,14±0,12	<0,01
В-ліпопротеїди, од.	61,56±2,41	52,03±2,23	<0,01
Тригліцериди, ммоль/л	2,43±0,16	2,02±0,12	<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,76±0,28	3,04±0,14	<0,02
ЛПВЩ, mmol/l	1,19±0,12	1,24±0,15	>0,5
Коефіцієнт атерогенності	4,03±0,32	3,15±0,22	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та післялікування.

Звертає на себе увагу вірогідні позитивні зрушення з боку ліпідного обміну, що проявлялося зниженням рівня загального холестерину ( $p < 0,01$ ), ЛПНЩ ( $p < 0,02$ ), рівня В-ліпопротеїдів ( $p < 0,01$ ), тригліцеридів ( $p < 0,05$ ) та коефіцієнта атерогенності ( $p < 0,05$ ). На рівень ЛПВЩ, нажаль, впливу не визначено.

Ознаки інсулінорезистентності були виявлені у 31 (79,49±6,47) % хворих (табл.11.4), середній показник становив (4,96±0,44) Од. При цьому середній рівень



глюкози по групі належав до референтних значень та становив ( $5,76 \pm 0,23$ ) ммоль/л. Але в третині спостережень (13 ( $33,33 \pm 7,55$ ) %) ми фіксували гіперглікемію у середньому до ( $6,31 \pm 0,24$ ) ммоль/л.

Таблиця 11.4

Динаміка показників інсулінорезистентності під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та «сухих» вуглекислих ванну хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=39$ , кількість хворих, %.

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$5,76 \pm 0,23$	$5,19 \pm 0,18$	$<0,05$
Інсулін, мкОд/л	$19,37 \pm 2,11$	$11,27 \pm 1,65$	$<0,001$
ІндексНОМА-IR	$4,96 \pm 0,36$	$2,67 \pm 0,42$	$<0,001$

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування

Середній рівень інсуліну по групі відповідав значенням – ( $19,37 \pm 2,11$ ) мкОд/л. При цьому, базальна гіперінсулінемія була зареєстрована у 15 ( $38,46 \pm 7,79$ ) % осіб, середній рівень складав ( $23,77 \pm 2,09$ ) мкОд/мл.

Протягом лікування ми спостерігали суттєві зміни стану вуглеводного обміну, що характеризувалося вірогідним зниженням рівня імунореактивного інсуліну ( $p < 0,001$ ), вірогідним зменшенню рівня глюкози крові ( $p < 0,05$ ), що дало можливість суттєво зменшити інсулінорезистентність ( $p < 0,001$ ) під впливом запропонованого лікування.

Оцінка взаємовідносин в системі вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантного захисту визначило переважання процесів ПОЛ (табл. 11.5), що характеризувалося підвищенням рівня МДА у середньому до ( $8,03 \pm 0,76$ ) мкмоль/л та ДК у середньому до ( $1,75 \pm 0,13$ ) ум. од. Ю, при цьому загальна антиоксидантна активність була знижена у середньому до ( $33,15 \pm 2,44$ ) %.

Після лікування ми спостерігали вірогідне зменшення інтенсивності процесів ПОЛ, що виражалось у зниженні рівня МДА та ДК ( $p < 0,02$ ) на тлі підвищення загальної антиоксидантної активності ( $p < 0,01$ ), причому вдалося

досягти референтних значень показників МДА та ЗАА в даній групі спостереження.

Таблиця 11.5

Динаміка показників системи ПОЛ і АОЗ під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та «сухих» вуглекислих ванн у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=39$ , кількість хворих, %.

Показник	До лікування	Післялікування	p
МДА, мкмоль/л	7,28±0,88	4,63±0,69	<0,02
ДК, ум. од. ІО	1,61±0,11	1,27±0,09	<0,02
ЗАА, %	34,23±2,15	43,15± 2,62	<0,01

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування

Оцінка результатів тесту FibroMax засвідчила наступне. Однаково часто, у 13 (33,33±7,55) % випадків та 14 (35,89±7,68) % спостережень, відповідно, зустрічалися хворі з відсутністю фібротичних змін в печінці та з мінімальним фіброзом «F1». При цьому середні значення становили, відповідно, (0,18±0,12) ум. од. та (0,32±0,14) ум. од. Третина хворих (12 (30,77±7,39) %) мала фіброз «F2» з середнім показником (0,51±0,19) од.

Аналіз результатів ActiTest визначив, що 9 (23,07±6,75) % мали мінімальну активність запального процесу («A1») – (0,31±0,09 ум. од.). Помірна активність «A2» спостерігалася у 19 (48,72±8,00) % обстежених та в середньому становила (0,57±0,11 ум. од.). Високою, «A3», активність процесу була у 11 (28,21±7,21) % обстежених із середнім показником – (0,69±0,15 ум. од.).

Оцінка стеатозу за даними SteatoTest визначила стеатоз печінки в абсолютної кількості хворих. З них – у 13 (33,33±7,55) % хворих виявлені ознаки мінімального стеатозу «S1» – (0,33±0,11 ум. од.), майже у половині випадків (18 (46,15±7,98) %) виявлений помірний стеатоз «S2» – (0,56±0,17 ум. од.), у 8 осіб – стеатоз був значний (20,51±6,47) % – (0,77±0,16 ум. од.).

Аналіз результатів методу FibroMax, проведений наприкінці лікування продемонстрував відсутність регресу фіброзу печінки.

Навпаки, з боку активності некро-запального процесу в печінці ми спостерігали виразну позитивну динаміку, коли у всіх хворих з вихідною мінімальною активністю «А1» наприкінці лікування активність була відсутньою ( $p < 0,003$ ). В осіб з помірною активністю («А2»), в 14 випадках ( $35,89 \pm 7,68$ ) активність патологічного процесу не спостерігалася ( $p < 0,003$ ), в решті хворих (5 ( $12,82 \pm 5,35$ )%) вона знизилася до «А1». В осіб з «А3» у 4 ( $10,26 \pm 4,86$ ) % випадках активність знизилася до «А1», в решті осіб була відсутня ( $p < 0,05$ ).

Вивчення показників SteatoTest свідчило про певне зниження рівня стеатозу у хворих з вихідним «S1» до ( $0,27 \pm 0,09$  ум. од.), хоча вірогідної динаміки досягнуто не було. В решті осіб динаміки ознак стеатозу ми не спостерігали.

#### 11.4 Динаміка профілю цитокінів

При оцінці рівня цитокінів гіпоадипонектинемія виявлена у 29 ( $74,36 \pm 6,99$ ) % осіб, при цьому середній рівень адипонектину становив ( $13,25 \pm 2,11$ ) нг/мл., та гіперлептинемію, яка була визначена у 30 ( $76,92 \pm 6,75$ ) % осіб та складала у середньому ( $19,76 \pm 2,55$ ) нг/мл.

Протягом терапії спостерігалось виразне, у 1,5 рази, підвищення рівня адипонектину ( $p < 0,05$ ) та зменшення рівня лептину ( $p < 0,05$ ) в 1,6 раз, але, на жаль, референтних значень досягти не вдалось (табл. 11.6)

Таблиця 11.6

Динаміка профілю цитокінів під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та «сухих» вуглекислих ванн у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=39$ , кількість хворих, %

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	$13,25 \pm 2,11$	$20,46 \pm 3,02$	$< 0,05$
Лептин, нг/мл	$19,76 \pm 2,55$	$12,28 \pm 1,94$	$< 0,05$

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

### **11.5 Динаміка показників трансабдоминальної ультрасонографії органів черевної порожнини**

При надходженні на лікування за даним УЗ-дослідження гепатомегалію визначено у 35 ( $89,74 \pm 4,86$ ) % хворих, ушкодження печінки характеризувалося дифузним дистальним затуханням ехосигналу, гіперехогенністю паренхіми, нечіткістю судинного малюнку, що різною мірою було виражене у всіх хворих.

Серед супутньої патології органів панкреатобіліарної зони найчастіше діагностувались ознаки хронічного безкам'яного холециститу – 22 ( $56,41 \pm 7,94$ ) % хворих, у 10 з цих хворих було визначено наявність неомогенного вмісту в міхурі. У 20 ( $51,28 \pm 8,00$ ) % пацієнтів було діагностовано ознаки хронічного запального процесу в підшлунковій залозі.

Наприкінці лікування, за даними ТУС ОЧП, відмічено зменшення розмірів печінки у переважній частині пацієнтів (30 ( $76,92 \pm 6,75$ )%) ( $p < 0,001$ ) на тлі зменшення її ехогенності у більшості хворих.

З боку органів панкреатобіліарної системи визначено зменшення виразності біліарного складу та зменшення ехогенності паренхіми підшлункової залози.

### **11.6 Динаміка бактеріологічного дослідження калу**

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження визначив наявність дисбіозу різного ступеня в абсолютній кількості хворих. При цьому дисбіоз товстої кишки I та II ступеня спостерігався однаково часто – у 15 ( $38,46 \pm 7,79$ ) % хворих та 16 ( $41,03 \pm 7,88$ ) % осіб відповідно, дисбіоз III ступеня встановлено у 8 осіб ( $20,51 \pm 6,47$ ) %.

На перший план виходило зниження кількості біфідобактерій, що було визначено у 32 ( $82,05 \pm 6,15$ ) % випадків та лактобактерій – у 29 ( $74,36 \pm 6,99$ ) % осіб. Зниження кількості ешеріхій реєструвалося у 18 ( $46,15 \pm 7,98$ ) % пацієнтів,

при цьому однаково часто реєструвалася поява лактозонегативної *E.coli* (10 (25,64±6,99) % хворих) та гемолізуючої *E.coli* (11 (28,21±7,21) % випадків). Якісний склад інших видів умовно-патогених та патогенних ентеробактерій характеризувався наявністю варіантів різних поєднань між: *St. aureus*, *Clebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* у (15 (38,46±7,79)%) випадків.

Проведення бактеріологічного дослідження калу наприкінці лікування засвідчило певне зростання, на 1-2 порядку КУО, облігатної мікрофлори у (21 (53,85±7,98) %) обстежених.

Між тим, на стан умовно-патогенної та патогенної складової частини мікробіому, даний вид лікування не впливав, коли зберігався його якісний та кількісний склад.

### **11.7. Результати оцінки якості життя хворих**

Оцінка якості життя до лікування у переважній кількості осіб засвідчила НЯЖ у більшості хворих (29 (74,36±6,99) %), коли середній показник загальної суми балів складав (75,12±4,19) бала (рис.11.1). Висока якість життя при опитуванні хворих визначена лише у ¼ хворих (10 (25,64±6,99) %), коли середній показник загальної суми балів становив (17,62±2,43). Проведене лікування призвело до суттєвого змінення цього показника, так, відмічено вірогідне збільшення хворих з ВЯЖ до 34 (87,18±5,35) % осіб із середньою кількістю балів (13,28±2,15) та, відповідно, зменшення хворих з НЯЖ до 5 (12,82±5,35) % випадків із середнім балом (46,97±2,14).

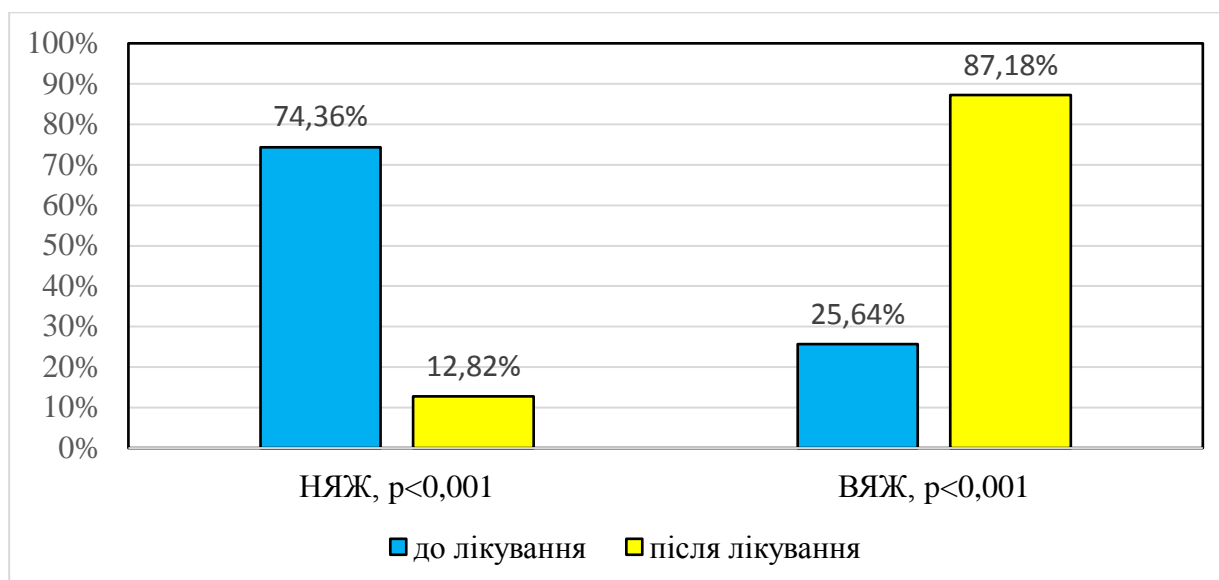


Рис. 11.1. Результати оцінки якості життя під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та «сухих» вуглекислих ванн у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, n=39, кількість хворих, %

**Висновок.** Отже, застосування внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та СВВ у комплексному лікуванні хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП надає вирадної позитивної динаміки щодо клінічних ознак основного та супутнього захворювання, що характеризується усуненням астеничного синдрому, больового та диспепсичного синдрому, отриманням біохімічної відповіді у всіх пацієнтів через 3 міс. лікування. Означені зміни відбувалися на тлі поліпшення сонографічних характеристик гепатопанкреатобіліарної системи, що характеризувалося зменшенням гепатомегалії та її дифузної гіперехогенності у переважній кількості хворих, певним відновленням реології жовчі у вигляді появи гомогенного вмісту у жовчному міхурі, відновленням меж, контурів та ехогенності підшлункової залози.

Крім того, спостерігалось значне відновлення вуглеводного обміну, що виражалось у зменшенні рівня інсулінорезистентності через нівеляцію і гіперглікемії, і гіперінсулінемії.

Паралельно відбувалося зменшення ознак дисліпідемії у вигляді вірогідного зниження рівня загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів та В-ліпопротеїдів. Такі позитивні зміни супроводжувалися різким обмеженням процесів вільнорадикального окислення ліпідів на тлі збільшення ЗАА, тобто відновленням балансу у системі ПОЛ/АОЗ.

Звертають на себе увагу значні зміни з боку вихідного патологічного відхилення адипокінів, коли під впливом лікування спостерігалось вірогідне, у 1,5 рази, зростання концентрації адипонектину та зменшення в 1,6 раз гіперлептинемії. Також ми спостерігали певне зростання, на 1-2 порядку КУО, біфідо- та лактобактерій, без змін якісного та кількісного складу умовно-патогенної та патогенної мікрофлори при проведенні бактеріологічного дослідження.

Запропоноване лікування характеризувалося позитивною динамікою щодо обмеження некро-запального процесу в печінці, коли ми спостерігали суттєве зменшення його активності чи його ліквідацію, за даними ActiTest, також було визначено зменшення ознак стеатозу.

Отримані результати за даними клінічних, лабораторних та інструментальних показників закономірно супроводжувалися виразним підвищенням якості життя серед переважної кількості опитаних пацієнтів.

Основні положення цього розділу викладені у таких публікаціях автора:

1. New opportunities for the use of “dry” carbon dioxide baths in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis with related non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska, I. Zabolotna, S. Gushcha. *International Journal of Current Advanced Research*. 2020. Vol. 9, iss. 06(B). P. 22458–22461. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).
2. Izha A. Prospects for the use of «dry» carbon dioxide baths in patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease (literature

review and own research). *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 6. P. 341–349.

3. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б. Клінічний досвід лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Градостроительное планирование и управление прибрежными территориями* : междунар. науч. -практ. конф. 19–20 сент. 2016 г., пгт. Сергеевка Одесской области : материалы. Сергеевка, 2016. С. 49–50. (*Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез*).

4. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Шевченко Н. О. : пат. 107986 Україна, МПК (2016.01) А61Н 33/14 (2006.01) А61Н 1/00. № u201600142 ; заявл. 04.01.2016 ; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 2. (*Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготованні патенту*).



## РОЗДІЛ 12

### ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТОТЕРАПІЇ, ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ, КРЕМНІЄВОЇ МАЛОМІНЕРАЛІЗОВАНОЇ ГІДРОКАРБОНАТНОЇ НАТРІЄВОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ У ПОДВОЄННОМУ ДОЗУВАННІ ТА БЕНТОНІТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

#### 12.1 Динаміка клінічних проявів основного та супутнього захворювань

Обстежено 46 хворих на ХВГС (після отримання ВВ) із супутньою НАЖХП. Серед загальної кількості хворих було 24 жінки –  $(52,17 \pm 7,37)$  % та 22 чоловіка –  $(59,09 \pm 7,37)$  %. Всі хворі отримували дієтичне харчування (середземноморська дієта), фізичні навантаження, внутрішній курсовий прийом кремнієвої мало мінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у подвоєному дозуванні та внутрішній прийом бентоніту.

Серед супутньої патології органів травлення домінували хронічний некалькульозний холецистит – 23  $(50,00 \pm 7,37)$  % випадків та хронічний панкреатит – 19  $(41,30 \pm 7,26)$  % випадків).

На ознаки астеничного синдрому у вигляді слабкості, підвищеної стомлюваності скаржилося 40  $(86,96 \pm 4,97)$  % хворих (табл. 12.1) на початку лікування. Диспепсичний синдром у опитаних хворих був визначений у 34  $(73,91 \pm 6,47)$  % пацієнтів. Ознаки больового абдомінального синдрому характеризувалися болем або відчуттям важкості у правому підребер'ї 22  $(47,83 \pm 7,37)$  % осіб.

При об'єктивному огляді найчастіше визначалась болісність при пальпації правого підребер'я 35  $(76,09 \pm 6,29)$  % випадків. Гепатомегалія була визначена у 34  $(73,91 \pm 6,47)$  % хворих. Болісність у т. Кера та лівому підребер'ї

визначалася, відповідно у 16 ((34,78±7,02) %) та 14 ((30,44±6,78) %) пацієнтів. Болісність при пальпації гастродуоденальної зони була визначена у 12 ((26,09±6,47) %) обстежених.

Порушення функції кишечника характеризувалися закрепами (6 (13,64±5,17) % осіб) чи схильністю до проносів (12 (26,09±6,47) % хворих), супроводжувалося здуттям животу у (14 (30,43±6,78) % опитаних) та болісністю при пальпації відділів товстої кишки 11 ((23,91±6,29) %) обстежених.

Таблиця 12.1

Динаміка основних ознак клінічного перебігу захворювання під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та розчину бентоніту у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=46, кількість хворих, %

Скарги та ознаки	До лікування, кількість хворих, %	Після лікування, кількість хворих, %	p
Астенічний синдром	40 (86,96±4,97)	5 (10,87±4,59)	<0,001
Больовий синдром	22 (47,83±7,37)	9 (19,57±5,85)	<0,003
Диспепсичний синдром	34 (73,91±6,47)	8 (17,39±5,59)	<0,001
Гепатомегалія	34 (73,91±6,47)	11 (23,91±6,29)	<0,001
Болючість при пальпації правого підребер'я	35 (76,09±6,29)	15 (32,61±6,91)	<0,003

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Оцінка клінічного перебігу основного та супутнього захворювання визначила наступне. Протягом лікування відмічено нівеляцію ознак астенічного синдрому (p<0,001), значне зменшення виразності суб'єктивних (p<0,003) та об'єктивних ознак (p<0,003) больового синдрому, ознак диспепсії (p<0,001), а також вірогідне зменшення гепатомегалії (p<0,001).

Слід відмітити особливий позитивний вплив обраного методу лікування на порушення функції кишечника в хворих із діареєю, коли в 100 % випадків пацієнти відмічали відновлення випорожнень ( $p < 0,001$ ), відсутність здуття животу ( $p < 0,001$ ). Також була визначена нормалізація частоти та характеру випорожнень у 3 ( $6,52 \pm 3,64$ ) % хворих із схильністю до закрепів.

Згідно результатів антропометричного дослідження андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння мала більшість хворих даної групи – 42 ( $91,30 \pm 4,15$ ) %, при цьому ІМТ у середньому становив ( $30,88 \pm 12,13$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

Середній індекс маси тіла по групі хворих складав ( $31,96 \pm 2,24$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ . При цьому надмірну масу діагностовано у 15 ( $32,61 \pm 6,91$ ) % хворих, ожиріння I ступеня — у 24 ( $52,17 \pm 7,37$ ) % випадків, ожиріння II ступеня — у 7 ( $15,22 \pm 5,29$ ) % хворих.

Запропонований комплекс лікування сприяв зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на ( $2,95 \pm 0,36$ ) кг, хоча індекс маси тіла під впливом лікування суттєво не змінився – його показник у середньому дорівнював ( $30,03 \pm 1,14$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

## 12.2 Динаміка показників загального аналізу крові

Дослідження загального аналізу крові до початку лікування визначило підвищення рівня ШОЕ у 8 ( $17,39 \pm 5,58$ ) % обстежених, рівня лімфоцитів у 7 ( $15,21 \pm 5,29$ ) % хворих, рівня моноцитів у 5 ( $10,87 \pm 4,58$ ) % пацієнтів, тромбоцитопенію було діагностовано у 3 ( $6,52 \pm 3,64$ ) % осіб, при цьому відхилення від норми цих показників були незначними, тому їх середні показники по всій групі хворих відповідали нормальним значенням. Всі інші показники гемограми по всій групі хворих знаходились в межах нормальних величин (табл. 12.2). Через 3 місяці від початку лікування спостерігалась нормалізація всіх показників крові із відхиленнями від нормальних значень.

Таблиця 12.2

Динаміка показників загального аналізу крові під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та розчину бентоніту у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=46

Показник	До лікування	Після лікування	P
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,35±0,18	4,29±0,15	>0,5
Гемоглобін, г/л	131,18±3,24	137,55±3,09	>0,5
Лейкоцити, $10^9/л$	5,18±0,76	5,35±0,44	>0,2
Лімфоцити, %	33,15±2,64	29,33±1,14	>0,2
Моноцити, %	9,66±0,78	8,78±0,62	>0,2
Тромбоцити, $10^9$ клітин/л	283,19±2,78	262,44±3,15	>0,2
ШОЕ, мм/год	12,11±1,89	9,46±1,87	>0,1

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

### 12.3 Динаміка біохімічних показників сироватки крові, показників інсулінорезистентності, ПОЛ та АОЗ, тесту FibroMax

Порушення функціонального стану печінки (табл.12.3) було виявлене у переважної більшості хворих даної групи при надходженні на лікування.

На перший план виступали підвищення рівня АлАТ у 35 (76,09±6,29) % хворих та АсАТ у 33 (71,74±6,64) % як ознаки цитолітичного синдрому. Підвищення показника тимолової проби реєструвалося у третини осіб (15 (32,61±6,91) %). Ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня ЛФ та ГГТ до 1,5-2,5N виявлено у 16 (34,78±7,02) % пацієнтів. Зрушення рівня загального білірубіну за рахунок, переважно, непрямой фракції спостерігалися у 13 (28,26±6,64) % випадків, при цьому вони були виражені помірно та, відповідно, середні показники пігментного обміну не виходили за межі референтних значень.

Порушення ліпідного обміну відбувалося у 100 % та проявлялося підвищенням концентрації ЗХ, В-ліпопротеїдів, ТГ, ЛПНЩ та зниженням рівня

ЛПВЩ. Так, рівень загального холестерину становив у середньому ( $6,78 \pm 0,26$ ) ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїдів – ( $66,64 \pm 3,39$ ) од., тригліцеридів – ( $2,28 \pm 0,12$ ) ммоль/л), ЛПНЩ – ( $3,68 \pm 0,33$ ) ммоль/л. Концентрація ЛПВЩ була знижена у середньому до ( $1,18 \pm 0,05$ ) ммоль/л.

Таблиця 12.3

Динаміка показників функціонального стану печінки під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та розчину бентоніту на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=46$

Показники	До лікування	Після лікування	P
Загальний білірубін мкмоль/л	$18,32 \pm 1,93$	$13,17 \pm 1,48$	$<0,05$
АлАТ, Од./л	$96,73 \pm 5,64$	$24,42 \pm 4,15$	$<0,001$
АсАТ, Од./л	$71,09 \pm 3,15$	$22,82 \pm 2,13$	$<0,001$
ЛФ, Од./л	$144,18 \pm 5,21$	$101,77 \pm 4,98$	$<0,001$
ГГТ, Од./л	$77,25 \pm 3,14$	$38,22 \pm 2,58$	$<0,001$
Тимолова проба, од. (SH)	$6,82 \pm 0,88$	$4,23 \pm 0,42$	$<0,01$
Альбумін, г/л	$40,23 \pm 2,07$	$42,15 \pm 2,12$	$>0,2$
Загальний холестерин, ммоль/л	$6,52 \pm 0,31$	$5,49 \pm 0,23$	$<0,01$
$\beta$ -ліпопротеїди, од.	$66,64 \pm 3,39$	$56,28 \pm 2,14$	$<0,02$
Тригліцериди, ммоль/л	$2,28 \pm 0,12$	$1,99 \pm 0,11$	$>0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	$3,68 \pm 0,33$	$3,04 \pm 0,22$	$<0,05$
ЛПВЩ, mmol/l	$1,18 \pm 0,05$	$1,26 \pm 0,09$	$>0,5$
Коефіцієнт атерогенності	$4,74 \pm 0,36$	$3,73 \pm 0,23$	$<0,02$

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Аналіз функціонального стану печінки наприкінці лікування визначив суттєве поліпшення функціонального стану печінки, а саме – нормалізацію рівня АлАТ та АсАТ в абсолютній кількості спостережень ( $p < 0,001$ ). Майже у всіх хворих ми спостерігали відновлення ЛФ та ГГТП ( $p < 0,001$ ).

Звертають на себе увагу вірогідні позитивні зрушення ліпідного обміну, що характеризувалися зниженням концентрації у сироватці крові рівня

загального холестерину ( $p < 0,01$ ),  $\beta$ -ЛП ( $p < 0,02$ ), ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ) та коефіцієнта атерогенності ( $p < 0,02$ ), без впливу на рівень ЛПВЩ ( $p > 0,5$ ).

Ознаки інсулінорезистентності були виявлені у 37 ( $80,44 \pm 5,85$ ) % випадків (табл. 12.4). При цьому і середній показник рівня глюкози і середній показник рівня інсуліну належали до референтних значень та становили, відповідно, ( $5,69 \pm 0,15$ ) ммоль/л та ( $16,23 \pm 0,76$ ) мкОд/л. Втім, у 13 ( $28,26 \pm 6,64$ ) % спостережень визначалася гіперглікемія натще із середнім рівнем глюкози сироватки крові ( $6,44 \pm 0,35$ ) ммоль/л, а гіперінсулінемія спостерігалася у 17 ( $36,96 \pm 7,12$ ) % осіб у середньому до ( $25,19 \pm 0,68$ ) мкОд/мл.

Аналіз показників вуглеводного обміну після лікування продемонстрував зміни у вигляді зменшення базальної гіперглікемії у хворих з вихідним її підвищенням ( $p < 0,05$ ), що позитивно відобразилося на середньому рівні глюкози по групі ( $p > 0,05$ ), а також гіперінсулінемії ( $p < 0,02$ ), за рахунок чого спостерігалася зменшення показника інсулінорезистентності у пацієнтів даної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 12.4

Динаміка показників інсулінорезистентності під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та розчину бентоніту на ХВГС із супутньою НАЖХП, ( $M \pm m$ ),  $n=46$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$5,69 \pm 0,21$	$5,18 \pm 0,17$	$> 0,05$
Інсулін, мкОд/л	$17,23 \pm 1,56$	$12,08 \pm 1,32$	$< 0,02$
ІндексНОМА-IR	$4,38 \pm 0,62$	$2,82 \pm 0,43$	$< 0,05$

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування

Переважаання процесів ПОЛ у даній групі пацієнтів (табл. 12.5) характеризувалося підвищенням рівня МДА у середньому до ( $8,12 \pm 0,64$ ) мкмоль/л та ДК у середньому до ( $1,46 \pm 0,21$ ) ум. од. ІО на тлі

зниження рівня загальної антиоксидантної активності, у середньому до  $(30,77 \pm 2,65) \%$ .

Таблиця 12.5

Динаміка показників системи ПОЛ і АОЗ під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та розчину бентоніту на ХВГС із супутньою НАЖХП,  $(M \pm m)$ ,  $n=46$

Показник	До лікування	Післялікування	p
МДА, мкмоль/л	$8,12 \pm 0,64$	$6,47 \pm 0,32$	$p < 0,05$
ДК, ум. од. ІО	$1,56 \pm 0,14$	$1,18 \pm 0,12$	$p < 0,05$
ЗАА, %	$30,77 \pm 2,15$	$34,94 \pm 1,47$	$> 0,05$

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування

Проведене лікування позитивно впливало на баланс у системі ПОЛ/АОЗ, коли ми спостерігали тенденцію до зростання ЗАА на тлі вірогідного зменшення концентрації МДА та ДК ( $p < 0,05$ ), що детально відображене у таблиці 12.5.

Призначення дослідження FibroMax при надходженні на лікування засвідчило, що у 10 ( $21,74 \pm 6,08$ ) % хворих показники дорівнювали ( $0,13 \pm 0,11$  ум. од.) , тобто фіброз печінки був відсутній. У 16 ( $34,78 \pm 7,02$ ) % осіб показники відповідали рівню «F1» ( $0,26 \pm 0,14$  ум. од.), а в 20 ( $43,48 \pm 7,31$ ) % спостережень показники відповідали рівню «F2» та у середньому становили ( $0,43 \pm 0,16$  ум. од.).

За даними ActiTest тільки 1/4 осіб (12 ( $26,09 \pm 6,47$ ) %) мали мінімальну активність запального процесу («A1») — ( $0,29 \pm 0,12$  ум. од.). Помірна активність «A2» реєструвалася у 18 ( $39,13 \pm 7,20$ ) % обстежених та в середньому становила ( $0,53 \pm 0,17$  ум. од.). В 16 ( $34,78 \pm 7,02$ ) % випадків активність некро-запального процесу була високою «A3» та складала у середньому ( $0,82 \pm 0,24$  ум. од.).

За результатами SteatoTest стеатоз печінки розподілявся наступним чином: у 15 ( $32,61 \pm 6,91$ ) % хворих виявлені ознаки мінімального стеатозу «S1», що

відповідало ( $0,46 \pm 0,13$  ум. од.). Найбільш часто, у 25 ( $54,35 \pm 7,34$ ) % спостережень зустрічався помірний стеатоз «S2» — ( $0,62 \pm 0,18$  ум. од.), у 6 осіб – стеатоз був значний ( $13,04 \pm 4,97$ ) % із середніми значеннями ( $0,80 \pm 0,19$  ум. од.).

Проведене лікування не надавало протифібротичного впливу, що проявлялося зберігання вихідного рівня фіброзу у обстежених пацієнтів. Втім, спостерігався виразний протизапальний ефект призначеного лікування, коли у всіх осіб відмічено зникнення чи суттєве зменшення некро-запальної активності. Так, у всіх пацієнтів з вихідною «A1» ( $p < 0,001$ ) та у 6 ( $13,04 \pm 4,97$ ) % з «A2» спостерігалася її відсутність. В решті випадків за умов «A2» реєструвалося зниження до «A1» протягом лікування. Аналогічна тенденція спостерігалася за умов високої активності, коли у 4 хворих наприкінці лікування активність була відсутня, в решті випадків – становила – «A1».

З боку показників SteatoTest певні зрушення відбувалися лише у пацієнтів з мінімальним стеатозом «S1», коли середній показник знизився до ( $0,32 \pm 0,11$ ), хоча зрушення не були вірогідними. В інших випадках зсувів показників SteatoTest ми не відмічали.

#### **12.4 Динаміка профілю цитокінів**

При оцінці вмісту цитокінів у хворих даної групи визначено зниження рівня адипонектину у 32 ( $69,57 \pm 6,78$ ) % осіб, коли середній його рівень складав ( $13,59 \pm 1,64$ ) нг/мл, на тлі підвищення рівня лептину у 36 ( $78,26 \pm 6,08$ ) % осіб, де його рівень становив ( $17,82 \pm 2,67$ ) нг/мл.

Проведене лікування позитивно визначалося на рівні гіперлептинемії, коли спостерігалася його зниження у 1,46 рази, проте, на рівень адипонектину впливу не відмічено (табл. 8.7).



Таблиця 12.7

Динаміка профілю цитокінів під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та розчину бентоніту на ХВГС із супутньою НАЖХП, (M±m), n=46

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	13,59±1,64	14,02±1,39	>0,5
Лептин, нг/мл	17,82±2,44	12,14±1,53	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

### 12.5 Динаміка показників трансабдоминальної ультрасонографії органів черевної порожнини

До початку лікування у 37 (80,43±5,85) % хворих зареєстроване збільшення розмірів печінки, при цьому у 100 % осіб зафіксована дифузна гіперехогенність паренхіми печінки різного ступеня виразності, а також нечіткість судинного малюнку та дистальне затухання ехосигналу, що відображує ознаки стеатозу.

Ознаки хронічного безкам'яного холециститу визначалися при проведенні УЗД у 29 (63,04±7,12) % пацієнтів, у 15 з цих хворих було визначено наявність негомogeneous вмісту в жовчному міхурі. Сонографічні ознаки хронічного панкреатиту були діагностовані у 18 (39,13±7,20) % хворих. Слід звернути увагу, що діаметр внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток та панкреатичної протоки до початку та протягом лікування зберігався в межах припустимих значень.

Проведення ультразвукового дослідження наприкінці терапії визначило нормалізацію розмірів печінки у (21 (46,65±7,34) % пацієнтів (p<0,003) на тлі певного зменшення її ехогенності, у (13 (28,26±6,63) % хворих було визначено зменшення розмірів осаду в жовчному міхурі, зменшення гіперехогенності підшлункової залози, поліпшення візуалізації її меж та контурів.

## 12.6 Динаміка бактеріологічного дослідження калу

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження калу на початку лікування визначив наявність дисбіозу різного ступеня в абсолютній кількості хворих. Так, дисбіоз товстої кишки I ступеня спостерігався майже у третини осіб (13 (28,26±6,64) %), дисбіоз II ступеня визначався у половини пацієнтів (24 (52,17±7,37) % осіб, решта хворих мала дисбіоз III ступеня (9 (19,57±5,85) %).

Аналізуючи якісний та кількісний склад мікрофлори було визначено пригнічення росту біфідобактерій у 30 (65,21±7,02) % випадків, лактобактерій – у 25 (54,34±7,34) % пацієнтів. Зниження кількості корисних ешеріхій реєструвалося у 26 (56,52±7,30) % пацієнтів, що відбувалося на тлі появи *E.coli* зі слабо вираженими ферментативними властивостями (15 (32,61±6,91) % хворих) та гемолізуючої *E.coli* (11 (23,91±6,29) % випадків).

У 16 (34,78 ±7,02) % випадків були виявлені різні види умовно-патогеної чи патогенної мікрофлори, або їхні асоціації, а саме: *St. aureus*, *Clebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*.

Проведення бактеріологічного дослідження калу наприкінці лікування визначило суттєві зміни якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки. Насамперед, звертало на себе увагу зменшення на 1-2 порядки КУО, а у частини хворих (9 (19,56±5,85) %), навіть, зникнення умовно-патогенної мікрофлори. Здебільшого це стосувалося випадків, коли на початку лікування було визначено наявність одного з видів умовно-патогенних мікроорганізмів, але не їх асоціацій.

На тлі вищезгаданих позитивних змін, відбувалося поліпшення складу облігатної мікрофлори кишечника у вигляді підвищення титрів захисної мікрофлори – біфідо-та лактобактерій на 1-2 порядки КУО, поява кишкової палички з повноцінними ферментативними властивостями у більшості обстежених осіб ( $p < 0,05$ ).

Загалом, у даній групі спостереження відбувалося зниження ступеня дисбіозу, а в 10 (21,74±6,08) % випадків наприкінці лікування реєструвався нормоценоз.

### 12.7. Результати оцінки якості життя хворих

Оцінка якості життя, яка проводилася за даними опитувальника GSRs, визначила наступне. До лікування 31 (67,39±6,91) % опитаних осіб, за даними анкетування, свідчили про низьку якість життя, при цьому середній показник загальної суми балів у цих хворих становив (72,34±3,42) бала. Тільки 1/3 хворих якість життя вважала високою (15 (32,61±6,91) %), при цьому середній показник загальної суми балів становив (19,35±2,44).

Проведене лікування сприяло виразному підвищенню якості життя у більшості хворих, про що свідчили дані відповідних анкет та що відображено на рис. 12.1. Так, кількість хворих з ВЯЖ становила – 35 (76,09±6,29) % пацієнтів, тоді як осіб з НЯЖ – лише 11 (23,91±6,29) (p<0,001) % пацієнтів.

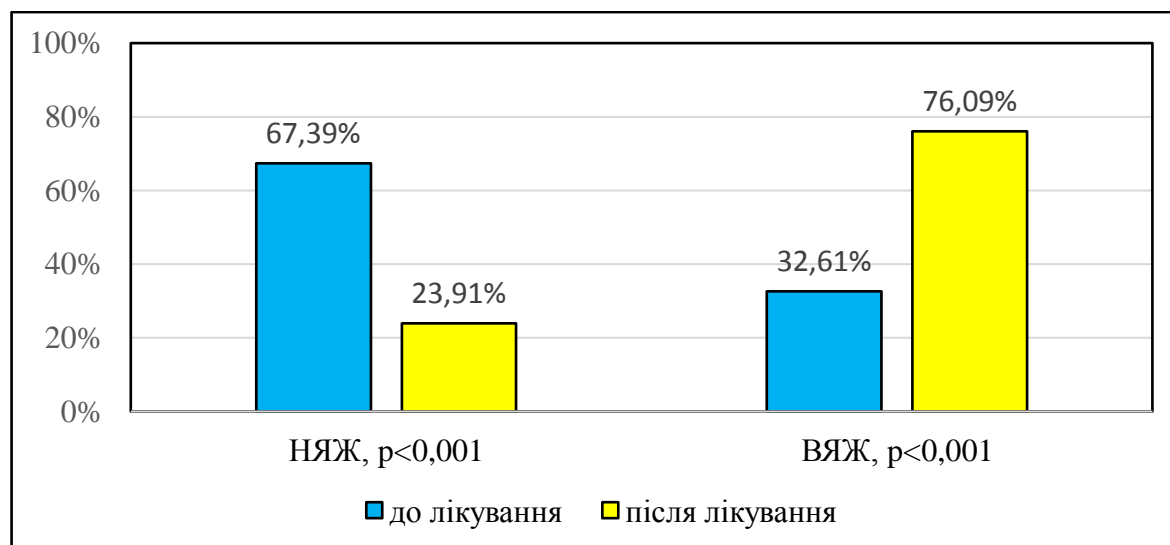


Рис. 12.1. Результати оцінки якості життя хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та розчину бентоніту, n=46

**Висновок.** Таким чином, застосування комплексу лікування із використанням дієтотерапії, фізичних навантажень, внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та розчину бентоніту позитивно відобразилося на динаміці астеничного та диспепсичного синдромів, особливо з боку ознак кишкової диспепсії та порушень функції кишечника; декілька меншою мірою – больового синдрому, але при вірогідній динаміці всіх клінічних показників. Біохімічна відповідь отримана у всіх пацієнтів протягом 3 міс лікування. Такі позитивні результати підтверджувалися даними ультразвукової сонографії органів гепатопанкреатобіліарної системи.

Також, слід звернути увагу на відновлення ліпідного обміну шляхом зниження концентрації загального холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів та ЛПНЩ, що дозволило знизити коефіцієнт атерогенності. Паралельно спостерігалось відновлення вуглеводного обміну шляхом зменшення індексу НОМА, здебільшого, за рахунок гіперінсулінемії. Означені зміни відбувалися на тлі зменшення активності процесів вільнорадикального окислення ліпідів без суттєвого впливу на ЗАА, та зниження гіперлептинемії без динаміки адипонектину.

Запропоноване лікування вірогідно зменшувало активність некро-запального процесу у тканині печінки за даними ActiTest та зменшувало ознаки стеатозу.

Звертає на себе увагу відновлення нормоцинозу кишечника у частини пацієнтів даної групи чи зменшення ступеня дисбіозу наприкінці лікування, що виражалось у відновленні титрів облігатної мікрофлори та зменшення кількості КУО умовно-патогенних ентеробактерій.

Означені зміни відбувалися на тлі поліпшення якості життя у більшості осіб, що знаходились під спостереженням.

Основні положення цього розділу викладені у таких публікаціях автора:

1. Іжа Г. М. Клінічний досвід застосування пробіотичних препаратів у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 3 (87). С. 45–46. (Роль відновлювального та санаторно-курортного лікування у сучасній медицині : VI міжнар. наук. конф. молодих вчених. 29 черв. 2016 р., м. Одеса).

2. Clinical and experimental substantiation of the use of bentonite suspension in the complex rehabilitation of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska, S. Gushcha, A. Plakida. *Balneo Research Journal*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 472–476. doi: 10.12680/balneo.2020.381 (Особистий внесок — брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

## РОЗДІЛ 13

### ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ КОМПЛЕКСІВ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

#### 13.1 Безпосередні результати

**13.1.1 Порівняльна ефективність запропонованих методів корекції неалкогольної жирової хвороби печінки в експерименті.** Згідно проведеним експериментальним дослідженням було представлено детальну характеристику метаболічних та структурно-функціональних змін печінки щурів при моделюванні НАЖХП, було проведено аналіз впливу кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ, вуглекислої МВ свр. № 15-Т, суспензії бентоніту на морфологічні та функціональні характеристики стану печінки.

Підсумовуючи результати експериментальних досліджень, можна стверджувати, що застосування перелічених природних лікувальних чинників здійснює позитивний вплив на стан функціональних систем печінки, метаболічні розлади та структурні характеристики її паренхіми при моделюванні НАЖХП. Під впливом обраних чинників покращується детоксикаційна функція печінки, її білковоутворююча функція, особливо це стосується синтезу простих білків, спостерігається посилення процесів переамінування, суттєвого позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обміну.

При цьому при порівняльному аналізі ефектів кожного з лікувальних чинників були визначені свої особливості.

Суттєвого позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обміну, що більшою мірою виражене при використанні кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ.

Слід зауважити, що курсове застосування вуглекислої МВ свр. № 15-Т навіть у зовнішньому варіанті, характеризується добре підтвердженим позитивним ефектом щодо метаболізму білків, ліпідів та вуглеводів у тварин з моделлю НАЖХП, що можливо пов'язане не тільки з позитивним впливом на гемодинаміку, що притаманно вуглекислим МВ, але й завдяки гальмуванню генерації активних форм кисню, які здійснюють негативний вплив на клітинні мембрани. Тобто, можна припустити, що блокування процесу утворення супероксидіонів вуглекислою, яке покращує стан мембран, зменшує ксенобіотичне навантаження, тому існуючої активності детоксикаційної системи достатньо для підтримки організму.

Внутрішнє курсове введення суспензії бентоніту у піддослідних тварин з моделлю НАЖХП також частково обмежує метаболічні зсуви, що характеризується стійкою тенденцією до відновлення ліпідного та вуглеводного обміну та відбувається на тлі відновлення мембран гепатоцитів, поліпшення детоксикаційної та білковосинтезуючої функції печінки, обмеження інтенсивності прооксидантних процесів та відновлення балансу системи енергозабезпечення.

Структурні зміни у тканині печінки у всіх групах спостереження характеризувалися зменшенням кількості та розмірів ліпідних включень, при зникненні чи зменшенні лімфоцитарної інфільтрації та набряку, як ознак запалення, та відновлення кровонаповнення судин.

Таким чином, кремнієва маломінералізована гідрокарбонатна натрієва МВ, вуглекисла МВ свр. № 15-Т, суспензія бентоніту мають односпрямований позитивний вплив на структурно-функціональні характеристики печінки та метаболічні розлади при моделюванні НАЖХП.

**13.1.2 Порівняльна ефективність запропонованих комплексів відновлювального лікування у хворих на хронічний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки.** У попередніх розділах був проведений детальний аналіз безпосередніх результатів окремих

лікувальних комплексів на підставі вивчення клінічного перебігу основного та супутнього захворювання печінки, показників загальноклінічного дослідження крові, біохімічних показників, що відображують функціональний стан печінки, ліпідний, вуглеводний обмін, показників ПОЛ та АОЗ, молекулярно-генетичних показників (для якісного, кількісного визначення та генотипування вірусу гепатиту С), цитокінового профілю, сонографічних показників гепатопанкреатобіліарної системи, дослідження стану мікробіоценозу кишечника та визначення якості життя хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП.

Як показали спостереження, у переважній більшості хворих після лікування поліпшилося загальне самопочуття, зменшились або зникли ознаки астеничного, больового абдомінального та диспепсичного синдромів. Було визначено позитивну динаміку щодо нормалізації функціонального стану печінки та жовчного міхура, отримання ВВ, зменшення ознак фіброзу у печінці, підвищення якості життя. Проте проведений аналіз ефективності різних лікувальних комплексів курортної терапії продемонстрував суттєві відмінності.

Почали ми з проведення порівняльного аналізу лікувальних комплексів, що увійшли до першого етапу клінічних досліджень, а саме з оцінки безпосередніх результатів I, II, III, IV груп.

Так, аналіз динаміки проявів диспепсичного синдрому виявив, що найменш ефективними були результати у I групи хворих, яка отримувала тільки дієтотерапію та курс ПВТ (альфа-2b інтерферон та рибавірин). Це підтверджувалося зберіганням скарг на нудоту, гіркоту у роті, печію, метеоризм, відриг повітрям у більшості хворих протягом всього курсу лікування ( $p > 0,05$ ), що пов'язано з появою низки побічних ефектів ПВТ. На порушення функції кишечника проведене лікування не впливало, що характеризувалося зберіганням проносів у 9 ( $21,42 \pm 6,33$ ) % хворих, закріпів у 7 ( $16,66 \pm 5,75$ ) % хворих, вздуття живота у 10 ( $23,81 \pm 6,50$ ) % обстежених I групи хворих.

Додавання кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої (II група) МВ до базисного комплексу лікування (дієтичне харчування та



протівірусна терапія) у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП сприяло вірогідній ліквідації ознак диспепсичного синдрому ( $p < 0,05$ ) на третьому місяці лікування, майже аналогічний терапевтичний ефект було отримано в IV групі хворих, які додатково до базисного комплексу 1, МВ отримували процедури НВЧ-терапії. Найскоріший ефект щодо нівеляції ознак диспепсичного синдрому ми побачили у III групі хворих із додатковим застосуванням процедур вітафонтерапії (ВТ, в яких була визначена вірогідна нівеляція диспепсичних проявів, яка відбувалась наприкінці першого місяця лікування ( $p < 0,05$ ).

Майже односпрямованим був вплив обраних комплексів лікування щодо суб'єктивних та об'єктивних проявів абдомінального больового синдрому та астеничного синдрому. Так, наприкінці лікування була визначена вірогідна динаміка вищезазначених синдромів у хворих I, II, III, IV груп. Але порівняльний аналіз визначив одну суттєву відмінність, тільки у хворих, які додатково до БК 1 отримували ВТ було досягнуто найскорішого ефекту зменшення або ліквідації астеничного та больового абдомінального синдромів наприкінці першого місяця лікування ( $p > 0,05$ ).

Дослідження антропометричних показників показало, що майже однакових ефектів щодо зниження ваги було досягнуто у II, III та IV групах хворих, в яких у середньому наприкінці лікування маса тіла знизилась на 5,03 кг, 5,32 кг та 5,48 кг відповідно. У групі контролю цей показник був найменшим та в середньому складав 4,89 кг.

Особливо важливим вважаємо вплив запропонованих лікувальних комплексів на динаміку виникнення побічних ефектів ПВТ, таких як грипоподібний синдром, анемічний синдром, тромбоцитопенічний синдром, лейкопенічний синдром.

Порівняльний аналіз динаміки виникнення грипоподібного синдрому визначив, що у хворих I, II та IV груп вищезазначений синдром виникав з різною частотою протягом першого місяця лікування, що погіршувало переносимість ПВТ. На відміну від цього тільки в групі хворих, що отримувала

додатково до БК 1 процедури ВТ вдалося запобігти виникненню грипоподібного синдрому у всіх обстежених, що дозволило хворим цієї групи більш комфортно пройти курс ПВТ без додаткового застосування препарату «Парацетамол», який застосовували пацієнти I, II та IV груп задля ліквідації ознак грипоподібного синдрому.

Проведений аналіз виникнення анемічного, тромбоцитопенічного та лейкопенічного синдромів під впливом запропонованих лікувальних комплексів визначив наступні відмінності (рис.13.1) у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. У більшості обстежених хворих I, II та III груп протягом лікування ми спостерігали виникнення вищезазначених побічних ефектів ПВТ. Тільки додавання процедур НВЧ-терапії (IV група) до БК 1 попереджало виникнення у хворих анемічного, тромбоцитопенічного, лейкопенічного синдромів протягом всього лікування, що значно покращувало переносимість ПВТ та якість життя хворих.

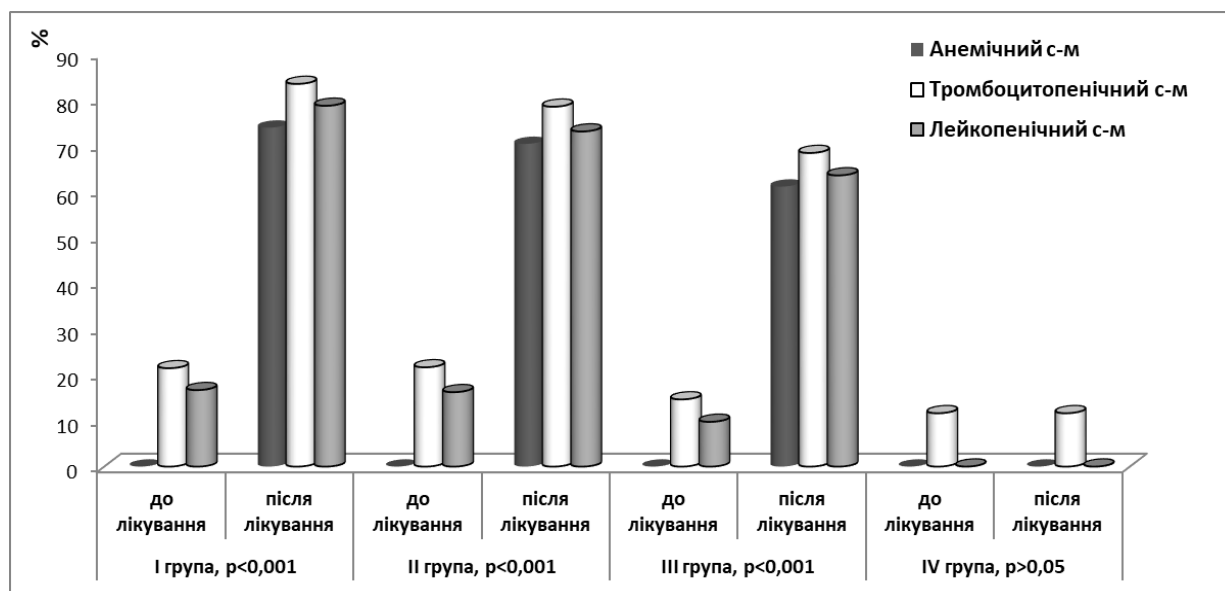


Рис. 13.1 Частота виникнення побічних ефектів ПВТ (анемічного, тромбоцитопенічного, лейкопенічного синдромів) у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП під впливом запропонованих лікувальних комплексів першого етапу клінічних спостережень.

Порівняльний аналіз визначив односпрямований вплив запропонованих лікувальних комплексів щодо відновлення функціонального стану печінки, так у більшості хворих I, II, III, IV груп наприкінці лікування ми спостерігали вірогідну ( $p < 0,001$ ) нівеляцію цитолітичного, холестатичного та мезенхімально-запального синдромів.

Однаково невірогідним ( $p > 0,05$ ) був вплив запропонованих комплексів лікування щодо відновлення показників ліпідного, вуглеводного обмінів, цитокінів, ПОЛ та АОЗ, відхилення від нормальних значень вищезазначених показників ми спостерігали наприкінці лікування у всіх хворих I, II, III, IV груп.

Порівняльний аналіз даних РНК НСV ПЛР щодо частоти отримання ВВ визначив наступні результати. Так, найбільша кількість пацієнтів з ВВ після лікування була діагностована в IV групі хворих – 62,79 %, які додатково до БК 1 отримували процедури НВЧ-терапії, по іншим групам хворим вона була дещо меншою та складала відповідно – 60,97 % (III група), 54,05 % (II група) та 52,38 % хворих (I група).

У всіх хворих, які отримали ВВ (I, II, III, IV групи) ми спостерігали односпрямовану позитивну динаміку щодо вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження рівня активності некрозапального процесу в печінці та рівня фібротичних змін в ній на один порядок, за даними ActiTest та FibroTest.

Порівняльний аналіз результатів SteatoTest, проведений через рік лікування, не визначив вірогідних змін ( $p > 0,05$ ) у хворих I, II, III, IV груп, тобто у всіх обстежених хворих ми спостерігали збереження ознак жирової дистрофії печінки.

Проведений аналіз даних ТУС ОЧП щодо динаміки ультрасонографічних показників гепатобіліарної системи визначив наступні результати. У всіх хворих I, II, III, IV груп, які отримали ВВ наприкінці лікування спостерігалось зменшення ехогенності ( $p < 0,001$ ) та розмірів печінки ( $p < 0,001$ ). Додавання маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ до запропонованих лікувальних комплексів (II, III, IV групи) сприяло позитивним змінам з боку органів панкреатобіліарної зони, так у хворих із супутнім ураженням біліарної

системи спостерігалась поява гомогенного вмісту у жовчному міхурі ( $p < 0,001$ ), на відміну від хворих I групи. Також, була відмічена тенденція до зниження ехогенності паренхіми підшлункової залози, що є відображенням зниження запального процесу її паренхіми, у хворих II, III, IV груп, на відміну від хворих I групи, в яких аналогічної динаміки не спостерігали протягом всього лікування.

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження калу, проведений через рік визначив односпрямований невірогідний ( $p > 0,05$ ) вплив запропонованих лікувальних комплексів щодо нормалізації дисбіотичних розладів кишечника у всіх хворих I, II, III, IV груп, в яких залишались кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстої кишки.

Окремо досліджували безпосередні результати лікування V групи хворих, що було пов'язано з іншими препаратами ПВТ (ПППД), що входили до складу цього лікувального комплексу та іншою тривалістю терапії у порівнянні з хворими I, II, III, IV груп.

Проведений аналіз ефективності лікування із застосуванням дієтотерапії та ПППД (V група) визначив наступні результати. Так, спостерігався виразний позитивний ефект щодо ліквідації ознак астенічного синдрому ( $p < 0,001$ ) вже на першому місяці лікування, але, слід відмітити, що динаміка больового та диспепсичного синдрому була повільною та основні клінічні ознаки цих синдромів зникали лише наприкінці третього місяця лікування. Антропометричне дослідження визначило зниженню маси тіла у середньому на  $(2,75 \pm 0,36)$  кг, що відбувалося наприкінці 3-го місяця лікування у хворих V групи.

Протягом лікування було досягнуто відновлення функціонального стану печінки, а саме нівеляцію ознак цитолітичного ( $p < 0,001$ ), холестатичного ( $p < 0,001$ ), мезенхімально-запального ( $p < 0,02$ ) синдромів.

Застосування ПППД у хворих V групи супроводжувалося отриманням ВВ у 100% хворих, на відміну від хворих I, II, III, IV груп. Також ПППД не викликали протягом терапії жодного побічного ефекту, тобто означені препарати володіють високим профілем безпеки, забезпечують добру переносимість терапії, є комфортними та зручними у застосуванні.

За даними тесту FibroMax, запропоноване лікування вірогідно знижувало активність некрозапального процесу у тканині печінки ( $p < 0,003$ ).

За даними ТУС ОЧП, у 52,27 % обстежених V групи діагностовано вірогідне ( $p < 0,001$ ) зменшення розмірів печінки, але вірогідної динаміки щодо зменшення розмірів біліарного складжу у жовчному міхурі, зниження ехогенності паренхіми підшлункової залози ми не спостерігали протягом 3 місяців лікування ( $p > 0,5$ ).

Також не спостерігали вірогідного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну ( $p > 0,5$ ), стан системи ПОЛ та АОЗ ( $p > 0,2$ ), рівень цитокінів ( $p > 0,5$ ), динаміку показників фіброзу та стеатозу печінки ( $p > 0,5$ ), дисбіотичні порушення ( $p > 0,5$ ).

Узагальнюючи результати безпосередніх результатів лікування запропонованих лікувальних комплексів, що увійшли до першого етапу клінічних спостережень наводимо порівняльний аналіз динаміки якості життя хворих згідно опитувальника GSRС (рис.13.2).

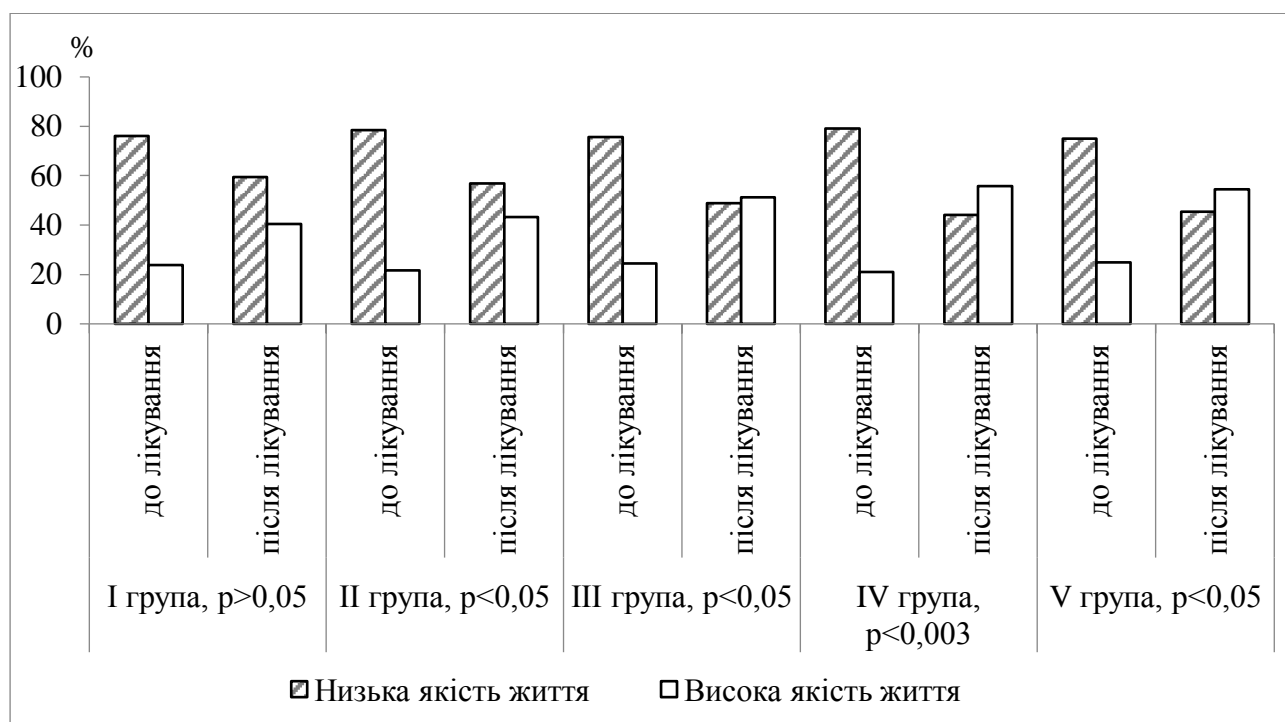


Рис. 13.2 Вплив лікувальних комплексів, запропонованих на першому етапі клінічних спостережень, на динаміку якості життя хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП

Так, згідно представленим даним, ми бачимо, що комплекси лікування із включенням БК 1 та МВ (II група), БК 1 та ВТ (III група), БК 1 та НВЧ-терапії (IV група), БК 2 (V група) однонаправлено позитивно впливали на якість життя, суттєво зменшуючи виразність основних клінічних синдромів, що призводило до підвищення якості життя більшості хворих. На відміну від цього, результати оцінки якості життя у I групі свідчили про меншу ефективність проведеного лікування.

Тобто, отримані результати дозволили зробити висновок, що успішна елімінація HCV-інфекції не впливала на патологічні ознаки подальшого прогресування НАЖХП, ми спостерігали збереження порушень ліпідного, вуглеводного обмінів, дисбаланс системи ПОЛ та АОЗ, цитокінів, дисбіотичні порушення, що сприяло збереженню патогенетичного субстрата жирової хвороби печінки.

Усе перелічене спонукало нас до проведення другого етапу клінічних досліджень, до якого увійшло 132 хворих на ХВГС зі стійкою ВВ та супутньою НАЖХП.

Усі хворі були розподілені на три групи (VI, VII, VIII) рандомізовано по статі та віку, стадії основного захворювання, супутньої патології органів травлення, метаболічним розладам.

Аналіз безпосередніх результатів лікування у переважної більшості хворих VI, VII, VIII груп визначив поліпшення загального самопочуття, а саме у хворих зменшились або зникли ознаки астеничного, больового абдомінального та диспепсичного синдромів. Також було визначено позитивну динаміку щодо нормалізації функціонального стану печінки та жовчного міхура, відновлення метаболічних розладів, балансу системи ПОЛ та АОЗ, профілю цитокінів, мікрофлори кишечника, отримання ВВ, зменшення ознак стеатозу та фіброзу у печінці, підвищення якості життя. Проте проведений аналіз ефективності різних лікувальних комплексів курортної терапії продемонстрував суттєві відмінності.

Односпрямованим був вплив обраних комплексів лікування щодо усунення проявів астеничного синдрому, суб'єктивних та об'єктивних проявів абдомінального больового синдрому, основних проявів диспепсичного синдрому. Так, наприкінці лікування була визначена вірогідна динаміка ( $p < 0,001$ ) вищезазначених синдромів у хворих VI, VII, VIII груп. Але порівняльний аналіз визначив одну суттєву відмінність, тільки у хворих, які додатково до БК 1 отримували внутрішній прийом бентоніту (VIII група), вдалось нормалізувати ознаки кишкової диспепсії наприкінці першого місяця лікування, так усі хворі із схильністю до рідких випорожнень частого характеру в 100 % випадків відмічали відновлення випорожнень ( $p < 0,001$ ) та відсутність здуття животу ( $p < 0,001$ ), на відміну від хворих VI та VII груп, в яких зберігались вищезазначені ознаки кишкової диспепсії.

Дослідження антропометричних показників показало, що усі запропоновані лікувальні комплекси односпрямовано позитивно впливають на зниження маси тіла, але порівняльний аналіз довів, що найбільшого ефекту було досягнуто у VII групі хворих, в яких у середньому наприкінці лікування маса тіла знизилась на 3,96 кг. У VI групі цей показник в середньому складав 3,08 кг, у VIII групі – 2,95 кг відповідно.

Порівняльний аналіз визначив односпрямований вплив запропонованих лікувальних комплексів щодо відновлення функціонального стану печінки, так у більшості хворих VI, VII, VIII груп наприкінці лікування ми спостерігали вірогідну ( $p < 0,001$ ) нівеляцію цитолітичного, холестатичного та мезенхімально-запального синдромів.

Вищезазначений позитивний ефект щодо відновлення функціонального стану печінки підтверджувався виразною позитивною динамікою щодо нормалізації показників ліпідного обміну (рис. 13.3). Але порівняльний аналіз ефективності між групами визначив, що при застосуванні у комплексному лікуванні СВВ (VII група) вдається досягти нормалізації більшості показників ліпідного профілю, а саме було досягнуто зниження рівня загального холестерину ( $p < 0,01$ ), ЛПНЩ ( $p < 0,02$ ), рівня  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $p < 0,01$ ), ТГ

( $p < 0,05$ ) та коефіцієнту атерогенності ( $p < 0,05$ ). Однаково невірогідним ( $p > 0,5$ ) був вплив запропонованих лікувальних комплексів щодо підвищення рівня ЛПВЩ.

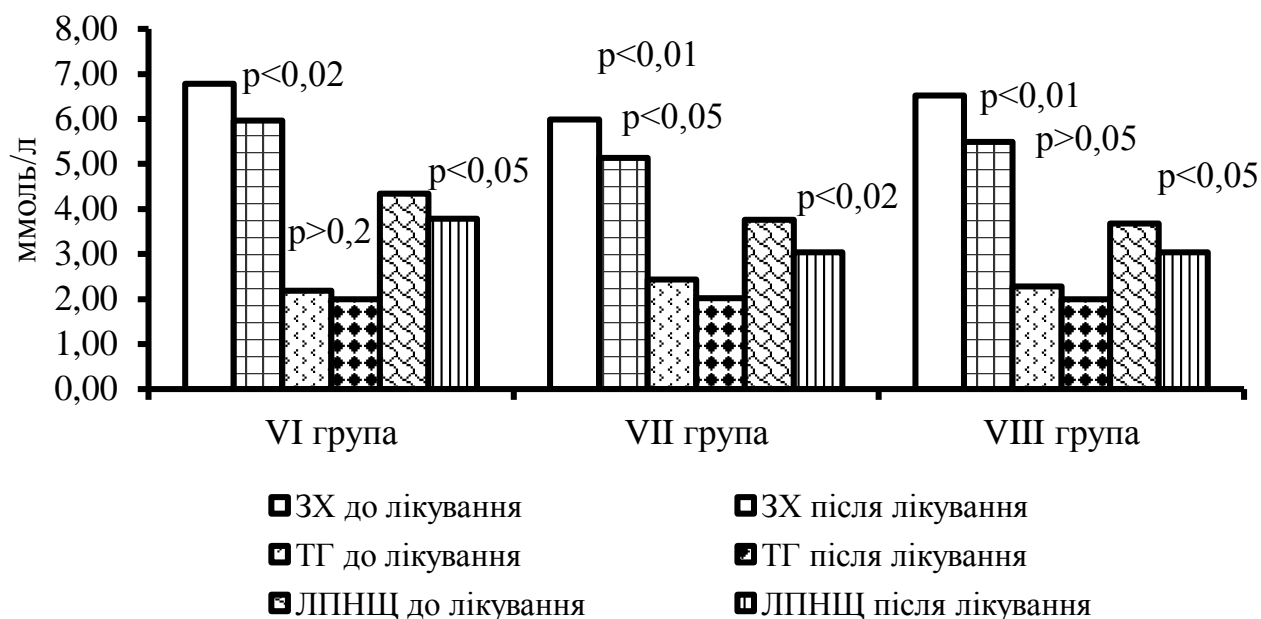


Рис. 13.3 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку показників ліпідного обміну у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП

Паралельно спостерігалось відновлення вуглеводного обміну шляхом зменшення індексу НОМА (рис.13.4), але порівняльний аналіз визначив переваги у хворих VII групи, в яких протягом лікування ми спостерігали суттєві зміни стану вуглеводного обміну, що характеризувалося вірогідним зниженням рівня імунореактивного інсуліну ( $p < 0,001$ ), вірогідним зменшенню рівня глюкози крові ( $p < 0,05$ ), що дало можливість суттєво зменшити інсулінорезистентність ( $p < 0,001$ ) під впливом запропонованого лікування.

Означені зміни відбувалися на тлі відновлення балансу в системі ПОЛ та АОЗ, що більшою мірою було виражене у хворих VII групи. Саме цей комплекс лікування із включенням СВВ сприяв вірогідному відновленню балансу у системі ПОЛ–АОЗ, а саме обмеженню процесів ПОЛ ( $p < 0,02$ ) та підвищенню ЗАА ( $p < 0,01$ ), чого не спостерігали у хворих VI групи та VIII групи, в яких була визначена лише тенденція до зростання ЗАА ( $p > 0,05$ ).



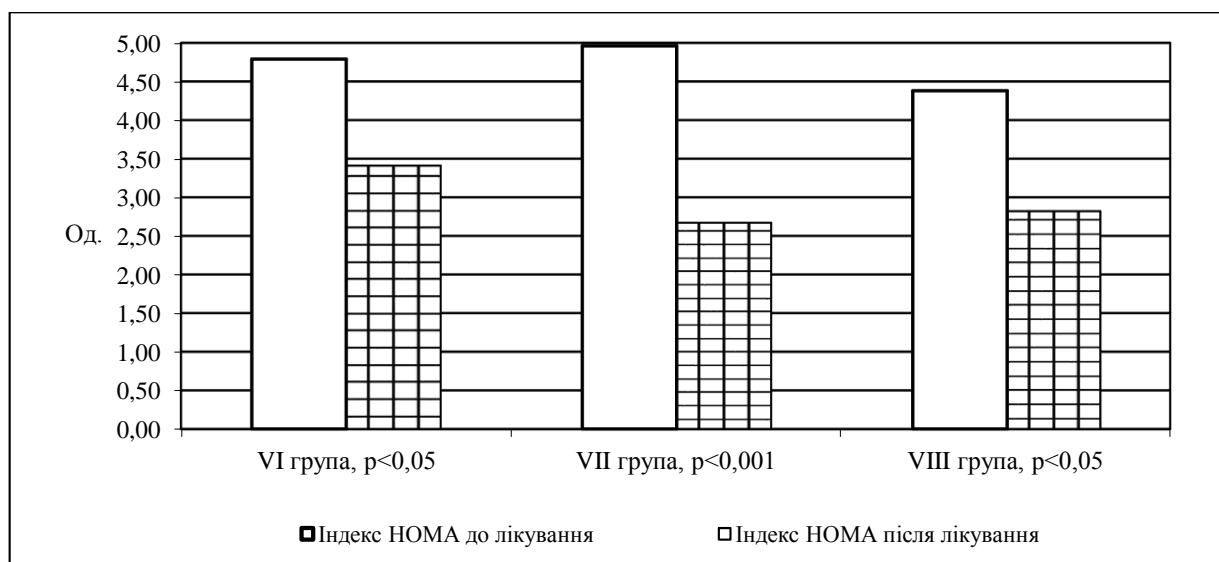


Рис. 13.4 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку індексу НОМА у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП

Порівняльний аналіз результатів ActiTest та SteatoTest визначив односпрямовану позитивну динаміку щодо вірогідного ( $p<0,001$ ) зниження рівня активності некрозапального процесу в печінці та рівня стеатозу на один порядок у хворих VI, VII, VIII груп.

Дослідження у порівняльному аспекті динаміки профілю адипокінів (рис.13.5) визначило сприятливий вплив запропонованих лікувальних комплексів щодо нормалізації рівня лептину та адипонектину, але найвиразливішого терапевтичного ефекту було досягнуто у хворих VII групи, коли під впливом лікування в них спостерігалось вірогідне, у 1,5 рази, зростання концентрації адипонектину та зменшення в 1,6 рази гіперлептинемії ( $p<0,05$ ), на відміну від хворих VI та VIII групи, в яких спостерігалось лише вірогідне зниження рівня лептину ( $p<0,05$ ).

Проведений аналіз даних ТУС ОЧП щодо динаміки ультрасонографічних показників визначив односпрямований позитивний вплив обраних лікувальних комплексів на стан гепатопанкреатобіліарної системи та визначив наступні результати. У більшості хворих VI, VII, VIII груп наприкінці лікування спостерігалось зменшення ехогенності ( $p<0,001$ ) та розмірів печінки ( $p<0,001$ ), розмірів біліарного складжу, була визначена тенденція до зниження ехогенності паренхіми підшлункової залози.

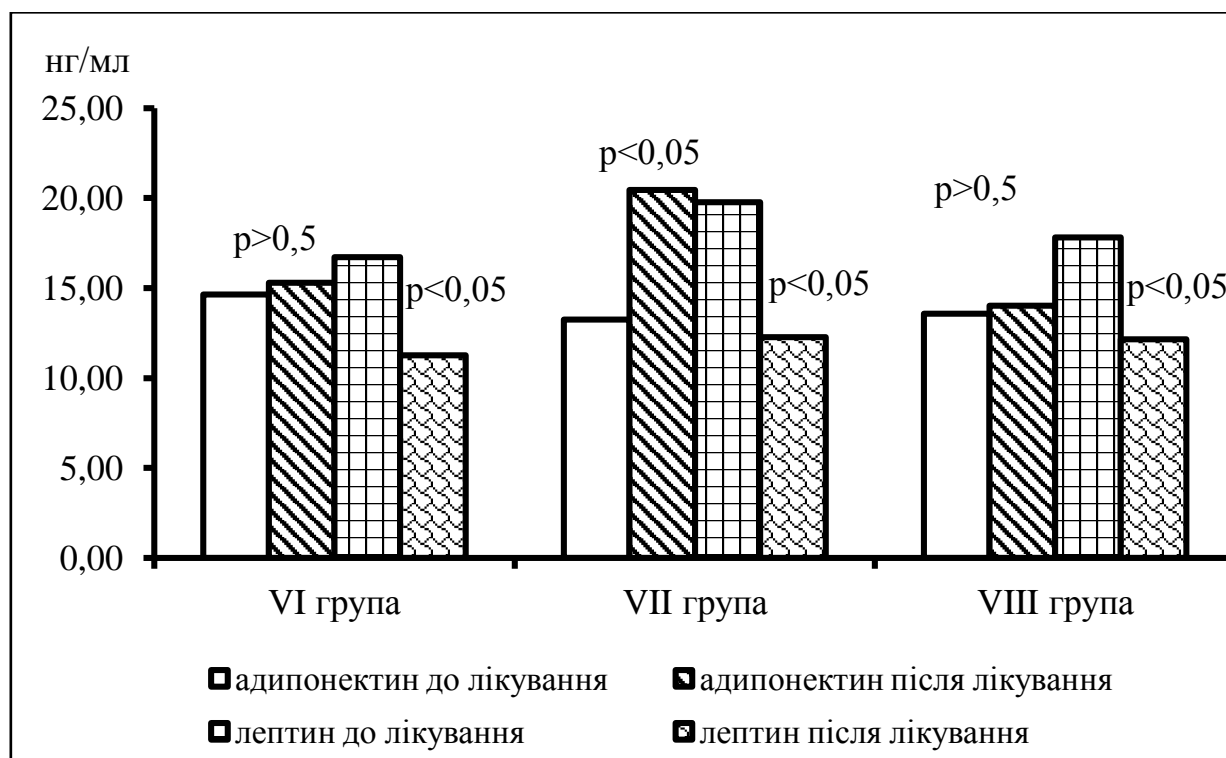


Рис. 13.5 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку адипоцитокінів у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП

Порівняльний аналіз результатів бактеріологічного дослідження калу, проведений через рік визначив односпрямований позитивний вплив запропонованих лікувальних комплексів щодо нормалізації дисбіотичних розладів кишечника у всіх хворих, але були визначені деякі відмінності. Звертає на себе увагу вірогідне ( $p < 0,05$ ) зменшення ступеня дисбіозу у всіх обстежених, що виражалось у відновленні титрів облигатної мікрофлори та зменшенні кількості умовно-патогенних ентеробактерій у хворих VIII групи, які отримали внутрішній прийом бентоніту. Аналогічної динаміки у хворих VI та VII груп ми не спостерігали, тобто на стан умовно-патогенної та патогенної складової частини мікробіоти кишечника вірогідного впливу не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

Підсумовуючи результати безпосередніх результатів лікування запропонованих лікувальних комплексів, що увійшли до другого етапу клінічних спостережень нами було зроблено порівняльний аналіз динаміки якості життя хворих згідно опитувальника GSRS.

Так, було визначено, що запропоновані лікувальні комплекси із включенням МВ у подвоєному дозуванні, процедур СВВ, внутрішнього прийому бентоніту однонаправлено позитивно впливали на якість життя, суттєво зменшуючи виразність основних клінічних синдромів, що призводило до підвищення якості життя більшості хворих ( $p < 0,001$ ).

Узагальнюючи вищевикладене, можна вважати, що врахування основних аспектів формування та прогресування НАЖХП, а саме: метаболічних розладів, порушення профілю цитокінів, ПОЛ, стану кишкової мікробіоти — сприяє підвищенню ефективності лікування НАЖХП, запобігає прогресуванню фібротичних змін у тканині печінки. Позитивний вплив МВ у подвоєному дозуванні, СВВ та розчину бентоніту на стан ліпідного профілю, інсулінорезистентність, баланс адипоцитокінів, показників ПОЛ та АОЗ, кишкову мікробіоту визначає можливість запобігання прогресуванню жирової хвороби печінки у даної категорії пацієнтів.

Це підтверджувалося вивченням віддалених результатів лікування.

### **13.2 Віддалені результати**

Віддалені результати різних комплексів лікування було оцінено у 114 хворих на НАЖХП через 1 рік. Дослідження включали клінічний огляд з визначенням суб'єктивних та об'єктивних проявів основного та супутніх захворювань, дослідження функціонального стану печінки, у тому числі ліпідного та вуглеводного обміну, сонографічне дослідження органів травлення, діагностичну панель FibroMax.

Долідження, проведені у 26 пацієнтів I (12 осіб) та V (14 осіб) груп, які отримували різні варіанти протівірусної терапії, через рік продемонстрували зберігання рівня фіброзу та зворотне відновлення активності запального процесу за даними тесту FibroMax на тлі сталого стеатозу печінки, незалежно від виду лікування у 1/3 хворих (рис. 13.6). Означені зміни супроводжувалися

поглибленням метаболічних зрушень з боку ліпідного та вуглеводного обміну у 34,62 % хворих. У третини (30,77 %) пацієнтів спостерігалось навіть подальше наростання активності запального процесу на 1 бал.

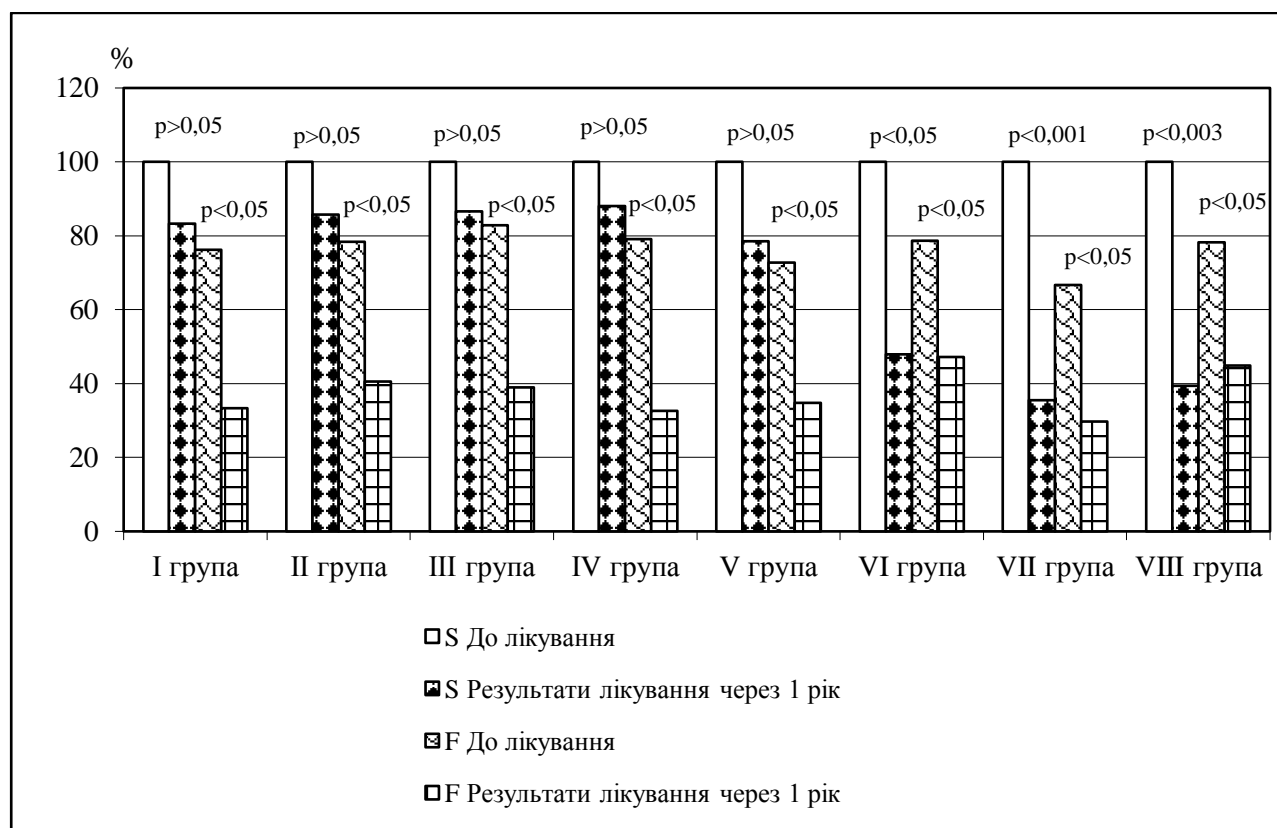


Рис. 13.6 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку ознак фіброзу та стеатозу, за даними діагностичної панелі Fibro Max у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП

Відстеження віддалених результатів лікування у хворих II групи (21 особа) продемонструвало збереження колишнього рівня стеатозу у всіх хворих. Проте слід наголосити, що ми спостерігали зниження рівня фіброзу у межах 1 бала у 40,00 % пацієнтів. Посилення активності запального процесу у печінці в межах 1 бала спостерігалось у поодиноких випадках (14,28 %). Решта осіб мали вихідну запальну активність. Тобто отримані результати майже аналогічні даним групи контролю. Втім, вивчення біохімічних показників ліпідного та вуглеводного обміну визначило позитивну динаміку щодо стабілізації метаболічних процесів. А саме, інсулінорезистентність визначено у 23,81 %

осіб ( $p < 0,001$ ), дисліпідемію — у 38,09 % ( $p < 0,05$ ), але вони були виражені меншою мірою, ніж на початку лікування.

Дослідження, проведені у групі, що додатково отримувала ВТ (III група, 15 хворих), засвідчило, згідно з результатами FibroTest, зменшення рівня фіброзу у межах 1 бала у більшості осіб (73,33 %), що відбувалося завдяки стимуляції інтерферогенезу. На жаль, фіксувалося стале збереження стеатозу, що зумовило зворотне підвищення показника активності запального процесу у печінці у 33,33 % хворих.

З боку метаболічних показників реєструвалося певне збереження позитивних ефектів щодо дисліпідемії та ІР. Ці порушення були визначені у 26,67 та 40,00 % випадків відповідно.

Аналогічними були віддалені результати у групі хворих, що додатково отримували НВЧ-терапію (IV група, 25 осіб). Рівень фіброзу знизився у межах 1 бала протягом року у 76,00 % випадків, проте рівень стеатозу, за даними SteatoTest, не змінився. Саме тому, ми спостерігали збереження активності запального процесу за даними ActiTest у 44,00 % осіб, хоча вираженого меншою мірою, аніж на початку лікування. З боку показників ліпідного обміну ми спостерігали повернення та посилення явищ дисліпідемії у 36,00 % хворих, ІР — у 40,00 % осіб.

Аналіз віддалених результатів лікування з використанням курсового внутрішнього прийому мінеральної кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у подвоєному дозуванні (VI група) проведено у 19 осіб. Так, через 1 рік після отриманого лікування за даними FibroTest тесту рівень фіброзу знизився на 1 бал у 31,58 % хворих, рівень активності був підвищений у 26,32 % осіб, в інших пацієнтів активність патологічного процесу не спостерігалася. SteatoTest зазнавав зниження показника в межах 1 бала у 42,11 % пацієнтів. Ознак подальшого прогресування порушень вуглеводного та ліпідного обміну не визначено. Тільки у 21,05 % осіб відбувалося зворотне наростання дисліпідемії та ІР, у решти осіб ці показники знаходилися у межах референтних значень.

Вивчення віддалених результатів у VII групі (27 осіб), де були використані СВВ, продемонструвало, що у  $(66,67 \pm 10,73)$  % пацієнтів показники ліпідного обміну відповідали показникам безпосередніх результатів. Меншою мірою відмічено збереження позитивного впливу на ознаки ІР. Так, у половини пацієнтів відмічено погіршення вуглеводного обміну із поверненням до вихідних показників.

Натомість результати FibroTest характеризувалися регресом в межах 1 бала у всіх пацієнтів, активності запального процесу не виявлено. Регрес стеатозу в межах 1 бала відмічено у 44,44 % осіб.

Віддалені результати лікування у VIII групі вивчені у 21 пацієнта. Оцінка стану ліпідного обміну засвідчила збереження нормальних показників у  $(38,09 \pm 9,34)$  % спостережень, у решті випадків спостерігалось незначне зворотне підвищення значень ЗХ,  $\beta$ -ЛП, ТГ, ЛПНЩ, вони не досягнули вихідних величин. Динаміка ІР протягом року засвідчила зворотне підвищення значень індексу НОМА до вихідних значень у середньому до  $(3,12 \pm 0,22)$  од. у більшості осіб ( $(61,90 \pm 9,33)$  %). Аналіз результатів тесту показав зменшення рівня фіброзу в межах 1 бала у частини пацієнтів – 33,33 % хворих, стеатозу — у 28,57 % осіб. Активність запального процесу у межах А0–А1 реєструвалася у 19,05 % пацієнтів, у решти хворих активності не спостерігалось (рис. 13.5).

Таким чином, узагальнюючи безпосередні та віддалені результати проведених експериментальних та клінічних спостережень у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП можна стверджувати, що розроблено нові, патогенетично обґрунтовані підходи до комплексного лікування та профілактики означеної категорії хворих із включенням ПВТ, дієтотерапії, фізичних навантажень, кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, ВТ, НВЧ-терапії, процедур СВВ, препарату на основі бентоніту. За рахунок додавання МВ, ВТ, НВЧ-терапії вдається підвищити ефективність стандартної ПВТ (альфа-2b інтерферон та рибавірин) за рахунок попередження розвитку або нівеляції основних побічних ефектів ПВТ, а саме - грипоподібного синдрому, анемічного, тромбоцитопенічного, лейкопенічного синдромів, підвищення

рівня ВВ. За рахунок комплексного використання дієтотерапії, МВ, процедур СВВ, препарату на основі бентоніту у хворих на НАЖХП після отримання ВВ вдається позитивно вплинути на метаболічні розлади, відновити баланс системи ПОЛ та АОЗ, профіль цитокінів, стан мікрофлори кишечника, зменшити рівень стеатозу печінки та запобігти подальшому прогресуванню НАЖХП до термінальних стадій.

## РОЗДІЛ 14

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дифузні захворювання печінки залишаються важливою соціально-економічною проблемою охорони здоров'я всіх країн світу. Вірусний гепатит С домінує в структурі етіологічних чинників розвитку дифузних захворювань печінки. Проблема ХВГС останнім часом є надзвичайно актуальною як для економічно розвинутих, так і для країн, що розвиваються за рахунок неухильного зростання кількості інфікованих. В нашій країні кількість інфікованих вірусом гепатиту С перевищує розповсюдженість ВІЛ-інфекції приблизно в 4-6 разів, в середньому 3-5 % населення України інфіковані вірусом гепатита С [114, 162, 165, 218, 291, 301].

Як відомо, хворі на ХВГС знаходяться в групі високого ризику розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Цироз печінки розвивається у 10-20 % хворих на ХВГС та виявляється, як правило, через 10-20 років від початку захворювання.

Основою лікування хворих на ХВГС є ПВТ із застосуванням різних груп препаратів, метою якої є елімінація HCV-інфекції, попередження прогресування захворювання та розвитку ГЦК. Останніми роками терапія ХВГС суттєво змінилась, так інтерферонотерапія поступається місцем ПППД. Розробка та впровадження ПППД в клінічну діяльність суттєво вплинули на перебіг HCV-інфекції. Так, застосування цих препаратів дозволило досягти СВВ більш ніж у 95 % хворих. Крім того, ПППД володіють високим профілем безпеки у порівнянні із схемами лікування на основі інтерферонів та рибавірину. Клінічний досвід застосування ПППД довів високу частоту елімінації вірусу гепатита С, однак ХВГС – це системне захворювання, яке потребує особливого спостереження за коморбідною патологією печінки, яка виступає на перший план після досягнення СВВ.

Однією з таких коморбідних патологій печінки є НАЖХП, яка здатна призводити до подальшого прогресування фіброзу, цирозу печінки та



гепатоцелюлярної карциноми. На сьогодні НАЖХП є найпоширенішим захворюванням серед хронічної патології печінки. Так, захворюваність на НАЖХП називають пандемією XXI століття: близько мільярда хворих мають цю патологію.

У зв'язку з широкою розповсюдженістю ХВГС та НАЖХП можна очікувати, що ці дві патології печінки будуть сумісно визначатися у значній кількості хворих. Так, середня частота виявлення НАЖХП, асоційованої з ХВГС, в середньому складає 55 % при цьому ця частота зростає до 80 % в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому [283, 295, 296].

Повертаючись до проблеми коморбідної патології печінки як фактору ризику подальшого прогресування фіброзу у хворих після досягнення СВВ, треба наголосити на обмежених варіантах терапії таких станів. Згідно Європейських рекомендацій, стратегія лікування спрямована на модифікацію способу життя, але фармакотерапія рекомендована тільки хворим з ознаками неалкогольного стеатогепатиту за наявності у них стадії фіброзу F2 та вище. Серед рекомендованих препаратів залишаються лише вітамін Е та піоглітазон, а нові препарати ще знаходяться на стадії клінічних досліджень та не рекомендовані до застосування в клінічній практиці. Високі дози вітаміну Е та піоглітазон мають низку побічних ефектів, у зв'язку з чим не завжди можуть бути рекомендованими для довгострокового використання у хворих на НАЖХП.

Враховуючи усе перелічене, стає очевидним той факт, що не дивлячись на наявний прогрес в лікуванні хворих на ХВГС до теперішнього часу залишається багато відкритих питань. Після елімінації HCV-інфекції та досягнення СВВ залишається відкритою проблема комплексного лікування коморбідної патології печінки, а саме НАЖХП, яка виступає на перший план у хворих після успішного лікування вірусного гепатиту С та здатна призводити до подальшого прогресування фіброзу печінки та низки метаболічних порушень.

Таким чином, розробка нових ефективних комплексів відновлювального лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, заснованих на використанні ПВТ, дієтотерапії, фізичних навантажень, природних і преформованих фізичних факторів, спрямованих на основні патогенетичні ланки означеної патології печінки, є актуальним напрямком сучасної медичної науки.

Тому метою роботи була розробка нових підходів лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП на основі застосування ПВТ, внутрішнього прийому природної кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ, НВЧ-терапії, ВТ, СВВ, внутрішнього застосування бентоніту.

Дана дисертаційна робота заснована на клінічних, лабораторно-інструментальних дослідженнях, що були проведені у 339 хворих та експериментальних дослідженнях, які були проведені у 140 щурів лінії Вістар з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки.

Серед обстежених хворих переважали жінки – 172 ((50,73±2,71)%) осіб, а чоловіків було – 167 ((49,26±2,71)%) осіб. Середній вік пацієнтів, залучених до дослідження, коливався від 32 до 58 років і в середньому становив (42,13±8,64) роки.

Найчастіше серед супутньої патології органів травлення у пацієнтів визначався хронічний некалькульозний холецистит – 186 ((54,86±2,70) %) осіб. Доведено, що запальний процес в жовчному міхурі у хворих на ХВГС знаходиться в тісному взаємозв'язку з активністю хронічного гепатиту. Хронічний холецистит у поєднанні з HCV-інфекцією супроводжується підвищенням літогенності міхурової жовчі у порівнянні із хворими з ізольованим хронічним холециститом. Зміни літогенності жовчі прямо пропорційні вираженості запальних (за даними біохімічних та морфологічних досліджень) і фіброзних змін в гепатобіоптатах і препаратах жовчного міхура [14]. З іншого боку, наші результати співпадають з дослідженнями інших авторів [24, 109] щодо частоти зустрічаємості біліарної патології у хворих на НАЖХП, так встановлено взаємозв'язок між частими загостреннями

патологічного процесу в жовчному міхурі та погіршенням перебігу НАЖХП та прискоренням трансформації стадії стеатозу до стадії стеатогепатиту.

Дещо рідше серед супутньої патології органів травлення у обстежених хворих діагностували хронічний панкреатит – 144 ((42,47±2,68) % випадків).

На початку лікування у хворих переважали суб'єктивні ознаки астеничного синдрому ((87,61±1,83) % осіб), дещо рідше діагностували ознаки диспепсичного ((68,73±2,51) % осіб) та больового абдомінального ((60,17±2,65) % осіб) синдромів. При об'єктивному обстеженні найчастіше визначались гепатомегалія ((77,87±2,25) %) та болючість при пальпації правого підребер'я ((68,14±2,53) %).

За результатами антропометричного дослідження було визначено, що середній ІМТ обстежених хворих до початку лікування становив (31,97±1,32) кг/м<sup>2</sup>. При цьому надмірну масу діагностовано у 82 ((24,18±2,32) %) хворих, ожиріння I ступеня – у 210 ((61,94±2,63) %) пацієнтів, ожиріння II ступеня – у 45 ((13,27±1,84) %) хворих. Вимірювання співвідношення ОТ/ОС засвідчило, що більшість пацієнтів – 288 ((84,95±1,94) %) мали андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння. Відомо, що абдомінальний тип ожиріння має пряме відношення до розвитку ІР, так надлишок жирової тканини сприяє розвитку дисбалансу адипоцитокінів (підвищення рівня лептину, адипсину, резистину, зниженню адипонектину), підвищенню синтезу та секреції прозапальних цитокінів, що веде до зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну [54, 277].

Дослідження загального аналізу крові до початку лікування визначило такі зміни: у 62 ((18,28±2,10) %) хворих було підвищення рівня лімфоцитів, у 54 ((15,92±1,98) %) діагностовано підвищення рівня ШОЕ, у 53 ((15,63±1,97) %) підвищення рівня моноцитів. Наявність тромбоцитопенії було діагностовано у 42 ((12,38±1,78) %) пацієнтів, а лейкоцитопенія у 31 ((9,14±1,56) %) осіб. Отже, відхилення загального аналізу крові, що були діагностовані притаманні хронічному запальному процесу печінки, обумовленому, насамперед HCV-інфекцією [150].

Аналіз результатів біохімічного дослідження сироватки крові на початку лікування у більшості хворих визначив порушення функціонального стану печінки. Серед обстежених хворих домінували явища цитолітичного синдрому, більше за рахунок підвищення рівня АлАТ у 294 ((86,72±1,84) %) хворих, у 267 ((78,76±2,22) %) пацієнтів визначено збільшення рівня АсАТ. Прояви мезенхімально-запальної реакції у вигляді підвищення показників тимолової проби були діагностовані у 144 ((42,47±2,68) %) хворих. У 122 ((35,98±2,60) %) пацієнтів було виявлено ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня ЛФ та ГГТ. Порушення пігментного обміну були виражені помірно, що позначалося зсувами рівня загального білірубіну за рахунок переважно непрямой фракції у 104 ((26,79±2,18) %) осіб. Діагностовані відхилення основних біохімічних показників пошкодження печінкової тканини свідчили про порушення основних функцій печінки, що пов'язано з наявністю у хворих двох захворювань печінки одночасно – хронічної HCV-інфекції та жирової дистрофії печінки.

Порушення ліпідного обміну виявлені у 100 % обстежених, що характеризувалося підвищенням концентрації ЗХ, β-ліпопротеїдів, ТГ, ЛПНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ. В структурі вірусу гепатита С присутні «стеатозогенні» білки, що відповідають за порушення ліпідного обміну в гепатоциті. Шляхом експресії HCV-core протеїну вірус гепатита С пригнічує активність мікосомального білка, який бере участь в секреції ТГ, ЛПНЩ, зменшує синтез аполіпопротеїнів, які приймають участь у виведенні ліпідів з печінки, все перелічене сприяє поглибленню жирових змін гепатоцитів, а також сприяє розвитку атеросклерозу [274].

Дослідження стану вуглеводного обміну, згідно з індексом НОМА-IR, виявило ознаки ІР у переважної кількості – 279 ((82,30±2,07) %) хворих, базальна гіперінсулінемія була виявлена у 127 ((38,09±7,49) %) осіб, підвищення рівня глюкози спостерігалось у 99 ((28,57±6,97) %) обстежених. За даними багатьох дослідників [137, 279] порушення вуглеводного обміну при НАЖХП зустрічаються в середньому у 74 % хворих з НАЖХП. У нашому

дослідженні ми діагностували, що у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП наявність ІР діагностується частіше за традиційні показники, тобто НСV-інфекція поглиблює порушення вуглеводного обміну. Відомо [348], що ІР (як вірус-індукована, так і метаболічна) призводить до розвитку гіперінсулінемії, яка є важливим аспектом формування фіброзу печінки. Все це визначає важливу роль ІР у хворих на ХВГС як фактора, що впливає на перебіг патологічного процесу.

Аналіз стану системи ПОЛ і АОЗ встановив переважання процесів ПОЛ, що виражалося у підвищенні рівня МДА та дієнових кон'югатів (ДК) у всіх хворих. При цьому кількість ДК у мембранах еритроцитів знаходилась в прямій залежності від активності АлаТ обстежених хворих, було встановлено прямий кореляційний зв'язок високої сили між ДК та АлаТ ( $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ). Динаміка концентрації МДА була аналогічною. Також було встановлено прямий кореляційний зв'язок високої сили між МДА й АлаТ ( $r=0,87$ ,  $p<0,001$ ). Отримані результати близькі до даних інших дослідників [138, 288]. Рівень загальної антиоксидантної активності (ЗАА) як один із показників тяжкості патологічного процесу у печінці на початку лікування був зниженим та у середньому становив  $(35,17 \pm 1,02)$  %. Таким чином, у патогенезі ушкодження печінки, зумовленого вірусом гепатиту С та НАЖХП, важливу роль відіграють порушення рівноваги системи ПОЛ і АОЗ із накопиченням токсичних форм вільних радикалів та реактивних метаболітів.

Вивчення профілю цитокінів до початку лікування визначило наявність гіперлептинемії у 249  $((73,45 \pm 2,39)$  %) хворих, у 236  $((69,61 \pm 2,49))$  % обстежених було діагностовано гіпоадипонектинемію. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників [254, 277]. Так відомо, що у хворих на ХВГС рівень лептину нижче, ніж при інших захворюваннях печінки, при цьому визначено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину та вірусом генотипу 1b. Рівень адипонектину у хворих на ХВГС знижується в залежності від прогресування стадій фіброзу та ступеня гістологічної

активності печінки. Тобто адипонектин представляє собою тригер запального процесу, що сприяє посиленню морфологічних змін у тканині печінки та прогресуванню метаболічного синдрому у хворих на ХВГС.

У 207 хворих до початку лікування виявлялась активна реплікація HCV (позитивна ПЛР HCV РНК), з них низький рівень ( $\leq 800\,000$  МО/мл) вірусологічного навантаження відмічався у 124 ((59,90 $\pm$ 3,40) %) обстежених, а високий рівень вірусологічного навантаження ( $>800\,000$  МО/мл) – у 83 ((40,09 $\pm$ 3,40) %) хворих. У всіх цих хворих було діагностовано генотип 1b.

Для визначення ступеня гістологічної активності у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП застосували діагностичну панель Fibro Max. Так, аналіз показників FibroTest показав такі результати: у більшості – 142 ((41,88 $\pm$ 2,68) %) осіб показники відповідали рівню F1, у 118 ((34,80 $\pm$ 2,58) %) осіб – рівню F2, у 79 ((23,30 $\pm$ 2,29) %) хворих – значенням F0 (за шкалою METAVIR). За даними ActiTest у 151 ((44,54 $\pm$ 2,69) %) обстежених активність запального процесу в печінці була помірною «A2», у 98 ((28,90 $\pm$ 2,46) %) – високою «A3», у 80 ((23,59 $\pm$ 2,30) %) – мінімальною «A1». У всіх обстежених було діагностовано наявність стеатозу печінки. Так, у 113 ((33,33 $\pm$ 2,56) %) хворих за результатами SteatoTest виявлені ознаки мінімального стеатозу “S1”, у 164 ((48,37 $\pm$ 2,71) %) – помірного стеатозу “S2”, у 62 ((18,28 $\pm$ 2,10) %) хворих – значного стеатозу “S3”.

За даними ТУС ОЧП, у всіх хворих були визначені ознаки стеатозу печінки та підвищення ехогенності тканини печінки, у 286 ((84,36 $\pm$ 1,97) %) осіб – збільшення розмірів печінки як у косо-вертикальному, так і краніо-каудальному напрямках. У 195 ((57,52 $\pm$ 2,68) %) пацієнтів було знайдено ознаки хронічного безкам'яного холециститу, у 114 з цих хворих визначено наявність негомогенного вмісту у жовчному міхурі. У 146 ((43,06 $\pm$ 2,68) %) пацієнтів виявлені ознаки хронічного запалення підшлункової залози.

За даними бактеріологічного дослідження калу на дисбактеріоз, до лікування у 100 % обстежених хворих були виявлені кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстої кишки. Так, у 208 ((61,35 $\pm$ 2,64) %) хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 89 ((26,25 $\pm$ 2,39) %) пацієнтів

– дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 42 ((12,38±1,78) %) осіб – дисбіоз товстої кишки III ступеня. Наші результати співпадають з дослідженнями авторів [266], які стверджують, що порушення кількісного та якісного складу мікрофлори знижують детоксикаційну функцію кишечника та збільшують токсичне навантаження на печінку, що, в свою чергу негативно впливає на розвиток основної та супутньої патології печінки. Циркуляція ендотоксинів кишкових бактерій в організмі таких хворих сприяє формуванню додаткового навантаження на купферовські клітини печінки, підтримує запальний процес, що значно ускладнює функціонування та регенерацію клітин печінки.

Вищезазначені методи дослідження хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП доповнювали оцінкою якості життя, яка передусім допомагає визначити суб'єктивне сприйняття хворим стану свого здоров'я. За допомогою опитувальника GSRС було визначено, що у 256 ((75,51±2,33) %) пацієнтів на початку лікування рівень якості життя був низьким. Так, середній показник загальної суми балів за 15 пунктами опитувальника становив 59,5 бали. Лише у 83 ((24,48±2,33) %) хворих середній показник загальної суми балів сягав 19,21, що відповідало високій якості життя. Отримані результати збігаються з дослідженнями інших авторів[126,340], які доводять, що у хворих на хронічні захворювання печінки різко зменшується фізична та соціальна активність, емоційний статус, суб'єктивні оцінки емоційного стану, настрою і в цілому загального стану здоров'я.

Було визначено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між показниками фіброзу та рівнем якості життя хворих ( $r=-0,68$ ;  $p<0,05$ ), показниками стеатозу та рівнем якості життя хворих ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ).

За допомогою проведених клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень було визначено, що хворим на ХВГС із супутньою НАЖХП притаманні різноманітні розлади – порушення функціонального стану печінки, порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, дисбаланс цитокінової системи та показників ПОЛ–АОЗ, порушення мікробіоценозу кишечника, наявність гістологічної та некрозапальної активності у печінці, зниження якості життя,

що потребує застосування патогенетичного та комплексного підходу до лікування цих хворих.

Залучення природних та преформованих фізичних чинників до комплексного медикаментозного лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП вважаємо одним із важливих шляхів підвищення ефективності терапії даної категорії пацієнтів насамперед за рахунок протизапальної та імуномодулюючої дії цих факторів, у результаті сумації та взаємного потенціювання досягається ефективність терапевтичного впливу курортних чинників на основні патогенетичні ланки, що беруть участь у виникненні, розвитку і хронізації патологічного процесу в печінці [84, 85, 87, 88, 176].

Для цього 207 обстеженим хворим на ХВГС із супутньою НАЖХП було запропоновано різні комплекси лікування з урахуванням виявлених патологічних змін з метою підвищення ефективності терапії.

I група (контрольна 1, базисний комплекс 1 (БК 1)) була представлена 42 пацієнтами з ХВГС та супутньою НАЖХП, яким призначали стандартну інтерфероновмісну схему ПВТ (альфа-2b інтерферон «Альфарекін» 3 000 000 МО через день підшкірно та рибавірин «Лівел» 1000–1200 мг/добу протягом 12 міс.) і дієтичне харчування (середземноморська дієта).

II група – 37 осіб, яким додатково до БК 1 призначали стандартний курсовий питний прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води.

III група – 41 особа, які додатково до БК 1 отримували стандартний курсовий питний прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води та ВТ.

IV група – 43 хворих, які додатково до БК 1 отримували стандартний курсовий питний прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води та НВЧ-терапію.

V група (контрольна 2, базисний комплекс 2 (БК 2)) була представлена 44 пацієнтами з ХВГС та супутньою НАЖХП, яким призначали комплекс



лікування із включенням ПППД (софосбувір 400 мг/добу та ледіпасвір 90 мг/добу протягом 12 тиж.) і дієтичне харчування (середземноморська дієта).

Усі хворі були розподілені на групи та рандомізовано по статі та віку, стадії основного захворювання, супутньої патології органів травлення, метаболічним розладам.

Проведений аналіз ефективності запропонованих комплексів лікування продемонстрував суттєві відмінності.

У хворих I групи, які отримували БК 1, не вдалося досягти усунення ознак диспепсичного синдрому ( $p > 0,05$ ) протягом усього курсу лікування, ознаки астеничного ( $p < 0,001$ ) та больового абдомінального синдромів ( $p < 0,001$ ) вірогідно зменшились лише наприкінці 3-го місяця лікування. Маса тіла під впливом даного комплексу лікування знизилась у середньому на  $(4,89 \pm 0,21)$  кг. Слід відзначити, що біохімічна відповідь у пацієнтів відбувалася повільно, вірогідного впливу на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, ПОЛ і АОЗ, рівень цитокінів, нормалізацію стану біліарної системи, дисбіотичні розлади, показники якості життя не визначено ( $p > 0,05$ ). Запропоноване лікування супроводжувалося розвитком таких побічних ефектів ПВТ, як грипоподібний синдром (78,57 % хворих) і анемічний синдром, тромбоцитопенії та лейкоцитопенії ( $p < 0,001$ ) у більшості обстежених протягом усього курсу ПВТ. За даними діагностичної панелі Fibro Max, у 52,38 % хворих, які отримали вірусологічну відповідь, було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок та вірогідне зниження активності некрозапального процесу у печінці ( $p < 0,001$ ), але у всіх хворих зберігались ознаки жирової дистрофії печінки.

Застосування БК 1 та кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (II група) у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП сприяло вірогідному усуненню ознак диспепсичного ( $p < 0,05$ ), астеничного ( $p < 0,001$ ) та больового абдомінального ( $p < 0,05$ ) синдромів наприкінці 3-го місяця лікування. Аналогічною за строками була динаміка щодо нормалізації функціонального стану печінки, яка характеризувалась зменшенням ознак цитолітичного

( $p < 0,01$ ), мезенхімально-запального ( $p < 0,05$ ) та холестатичного синдромів ( $p < 0,001$ ). Проведений курс лікування сприяв зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на  $(5,03 \pm 0,27)$  кг. За даними діагностичної панелі Fibro Max, у 54,05 % хворих, які досягли ВВ, було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок, за даними SteatoTest у всіх хворих зберігались ознаки жирової дистрофії печінки. За даними ТУС ОЧП, у хворих, що отримали СВВ, спостерігалось вірогідне ( $p < 0,001$ ) зменшення ехогенності та розмірів печінки, у 37,83 % обстежених зафіксована поява гомогенного вмісту у жовчному міхурі ( $p < 0,001$ ). Отримані результати підтверджувалися вірогідним ( $p < 0,05$ ) підвищенням якості життя хворих даної групи після запропонованого лікування. Слід визначити, що вірогідного ( $p > 0,05$ ) впливу на показники вуглеводного, ліпідного обміну, ПОЛ та АОЗ, рівень цитокінів, дисбіотичні розлади не визначено. Додаткове застосування МВ до БК 1 не було достатньо ефективним для повного усунення токсичного впливу протівірусних препаратів та супроводжувалося розвитком грипоподібного синдрому, анемічного синдрому, лейко- і тромбоцитопенії.

У хворих III групи, що отримували БК 1, МВ та процедури віброакустичної терапії, спостерігали вірогідне ( $p < 0,05$ ) та швидке усунення ознак диспепсичного, астеничного та больового синдромів вже наприкінці 1-го місяця лікування, зниження маси тіла у середньому на  $(5,32 \pm 0,14)$  кг. Поліпшення функціонального стану печінки характеризувалось зменшенням ознак цитолітичного ( $p < 0,001$ ), мезенхімально-запального ( $p < 0,05$ ) та холестатичного ( $p < 0,001$ ) синдромів та відбувалось на 3-му місяці лікування. Додавання процедур ВТ до БК 1 та внутрішнього прийому МВ сприяло усуненню побічних ефектів ПВТ, насамперед запобігало розвитку грипоподібного синдрому у хворих цієї групи. У 60,97 % обстежених цієї групи вдалось досягти ВВ, саме в цих хворих, за даними FibroTest, було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок у порівнянні із початковим рівнем та зниження активності некрозапального процесу у печінці ( $p < 0,001$ ). За даними ТУС ОЧП, у 36,58 % хворих із супутнім ураженням біліарної системи

спостерігалась поява гомогенного вмісту у жовчному міхурі, у 60,97 % осіб визначалось вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження ехогенності та розмірів печінки. Усе вищезазначене супроводжувалося вірогідним ( $p < 0,05$ ) підвищенням якості життя у хворих даної групи. Але запропонований комплекс лікування не надавав вірогідного ( $p > 0,05$ ) впливу щодо нормалізації показників вуглеводного, ліпідного обмінів, показників ПОЛ та АОЗ, рівня цитокінів, кількісного та якісного складу мікрофлори товстого кишечника. Також не було визначено позитивної динаміки щодо запобігання розвитку лейко- та тромбоцитопенії на тлі застосування ПВТ. За даними ТУС ОЧП та SteatoTest, у всіх хворих зберігались ультразвукові ознаки стеатозу печінки.

Проведене лікування із застосуванням БК 1, МВ та процедур НВЧ-терапії (IV група) сприяло вірогідному усуненню ознак диспепсичного, астенічного ( $p < 0,001$ ) та больового абдомінального синдромів ( $p < 0,003$ ) наприкінці 3-го місяця лікування. Антропометричне дослідження пацієнтів цієї групи визначило зменшення маси тіла у середньому на  $(5,48 \pm 0,36)$  кг протягом курсу лікування. Поліпшення функціонального стану печінки характеризувалось зменшенням ознак цитолітичного ( $p < 0,01$ ), мезенхімально-запального ( $p < 0,05$ ) та холестатичного синдромів ( $p < 0,001$ ) та відбувалось на 3-му місяці лікування. Додаткове застосування процедур НВЧ-терапії до БК 1 запобігало розвитку анемічного, лейкопенічного та тромбоцитопенічного синдромів протягом усього курсу лікування. У 62,79 % хворих було отримано ВВ, згідно з даними РНК HCV ПЛР, у цих хворих зареєстровано регрес фібротичних змін у печінці на один порядок у порівнянні з початковим рівнем згідно з даними Fibro Max. Покращання динаміки клінічних та лабораторних ознак основного захворювання відбувалось на тлі вірогідного ( $p < 0,003$ ) зростання якості життя хворих. За даними ТУС ОЧП, було діагностовано вірогідне ( $p < 0,001$ ) зменшення розмірів та зменшення ехогенності тканини печінки у хворих з ВВ, появу гомогенного осаду в жовчному міхурі у 37,20 % осіб. Слід зауважити, що вірогідного впливу на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, показники ПОЛ і АОЗ, рівень цитокінів, дисбіотичні розлади не визначено ( $p > 0,05$ ).

Процедури НВЧ не були достатньо ефективними для повної ліквідації токсичного впливу противірусних препаратів і не запобігали розвитку грипоподібного синдрому. За даними ТУС ОЧП у всіх хворих зберігались ультразвукові ознаки стеатозу печінки.

Застосування БК 2 (V група) привело до вірогідного усунення суб'єктивних проявів астеничного ( $p < 0,001$ ), диспепсичного ( $p < 0,05$ ), больового абдомінального ( $p < 0,05$ ) синдромів, зниження маси тіла у середньому на  $(2,75 \pm 0,36)$  кг, що відбувалося наприкінці 3-го місяця лікування. Також діагностовано відновлення функціонального стану печінки, а саме нівеляцію ознак цитолітичного ( $p < 0,001$ ), холестатичного ( $p < 0,001$ ), мезенхімально-запального ( $p < 0,02$ ) синдромів. Застосування препаратів прямої противірусної дії у хворих V групи привело до отримання ВВ у 100 % обстежених без розвитку побічних реакцій ПВТ, на відміну від хворих попередніх груп. За даними тесту Fibro Max, запропоноване лікування вірогідно знижувало активність некрозапального процесу у тканині печінки ( $p < 0,003$ ). За даними ТУС ОЧП, у 52,27 % обстежених діагностовано вірогідне ( $p < 0,001$ ) зменшення розмірів печінки. Отримані результати підтверджувалися вірогідним ( $p < 0,05$ ) підвищенням якості життя хворих даної групи після завершення лікування. Втім, ми не спостерігали вірогідного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну ( $p > 0,5$ ), стан системи ПОЛ та АОЗ ( $p > 0,2$ ), рівень цитокінів ( $p > 0,5$ ), динаміку показників фіброзу та стеатозу печінки ( $p > 0,5$ ), стан біліарної системи ( $p > 0,5$ ), дисбіотичні порушення ( $p > 0,5$ ).

Аналіз отриманих результатів продемонстрував переваги використання природних та преформованих фізичних чинників у вищезазначених комплексах лікування.

Так, у пацієнтів II групи, що одержували курсовий внутрішній прийом маломінералізованої кремнієвої гідрокарбонатної натрієвої МВ спостерігалася вірогідна динаміка ( $p < 0,05$ ) щодо усунення всіх ознак диспепсичного синдрому та нівеляції ознак біліарного сладжу у жовчному міхурі ( $p < 0,001$ ), на відміну від хворих I групи. Отримані результати пояснюються механізмами дії гідрокарбонатної води. Так, відомо, що питний прийом подібної води має

протизапальну дію у хворих на хронічні гепатити, нормалізує антитоксичну, пігментну, білковосинтезуючу функції печінки, має холеретичну та холекінетичну дії, позитивно впливає на моторну діяльність жовчного міхура, тонус сфінктера Одді, біохімічний склад міхурової та печінкової жовчі [221, 143].

Також гідрокарбонатна вода володіє кислотонейтралізуючим та системним олузнюючим ефектами, сприяє покращенню моторно-евакуаторної функції шлунку і дванадцятипалої кишки, і, як наслідок, зниженню внутрішньодуоденального та внутрішньошлункового тиску [172, 176].

Таким чином, включення МВ до комплексного лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП із використанням дієтотерапії, ПВТ дозволяє відновити або покращити функціональний стан органів травлення у хворих із супутньою біліарною патологією та нівелювати усі клінічні ознаки диспепсичного синдрому.

Застосування у комплексному лікуванні процедур ВТ (ІІІ група) призводило до швидкого зникнення усіх клінічних синдромів, а саме астеничного, диспепсичного, больового абдомінального ( $p < 0,05$ ) вже наприкінці першого місяця лікування, чого не спостерігалось у хворих І, ІІ, ІV, V груп, в яких подібна динаміка клінічного перебігу захворювання була визначена наприкінці третього місяця лікування.

Також, саме у хворих ІІІ групи ми спостерігали відсутність розвитку такого побічного ефекту ПВТ як грипоподібний синдром, що пояснюється особливостями дії ВТ.

Усе перелічене сприяло тому, що в ІІІ групі хворих ВВ була отримана у 60,97 % обстежених хворих, що було дещо вище за показники ВВ у хворих І (52,38 %) та ІІ (54,05 %) груп відповідно.

Головний механізм дії ВТ полягає в можливості мікровібраційних хвиль знижувати гідродинамічний опір судин. За рахунок цього посилюється осмотичний рух рідини та поліпшуються реологічні властивості крові, що призводить до внутрішньоорганного збільшення капілярного кровотоку та

лімфотоку в радіусі 7–10 см від центру віброфона, відбувається розсмоктування запального набряку та реваскуляризація тканин, поліпшується доставка лікарських засобів (у випадку лікування ХВГС– це противірусні препарати) до вогнища запалення, відбувається активація інтерферогенезу за рахунок підвищеного виходу імунокомпетентних клітин у інтерстицій печінки та збільшення частоти їх контактів між собою та гепатоцитами. Це призводить до прискорення та посилення очікуваного ефекту запрограмованого апоптозу інфікованих гепатоцитів та активації вірус-елімінаційної функції організму [32, 33, 49, 50].

Додаткове застосування процедур НВЧ-терапії до БК 1 (IV група) запобігало розвитку анемічного, лейкопенічного та тромбоцитопенічного синдромів протягом всього курсу лікування, на відміну від хворих I, II, III груп, в яких ми спостерігали вищезазначені побічні ефекти ПВТ. Наприкінці лікування ВВ була отримана у 62,79 % хворих IV групи, що за результатом майже аналогічно кількості хворих з ВВ у III групі (60,97 %).

Отже, отримані результати у хворих IV групи доводять саме вплив процедур НВЧ-терапії на репопуляційний потенціал стовбурових клітин, що особливо важливо у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП для попередження розвитку анемічного, лейкопенічного та тромбоцитопенічного синдромів внаслідок застосування інтерферонотерапії. Під впливом міліметрових хвиль на локальні зони, рефлексогенні зони, біологічно активні точки змінюється діяльність вегетативної нервової системи, ендокринної системи, корегується гуморальний та клітинний імунітет, реактивність організму [61, 268, 269].

Також, слід наголосити на тому, що НВЧ терапія є економічним методом лікування, особливо якщо привернути увагу на вартість терапії хворих означеної категорії із застосуванням інтерферонів та рибаверину. Так у разі виникнення побічних ефектів ПВТ, а саме розвитку анемічного, лейкопенічного, тромбоцитопенічного синдромів до високої вартості ПВТ добавляється вартість препаратів задля стимуляції гемопоезу протягом курсу лікування, що значно підвищує загальну вартість терапії таких хворих.

Застосування ПППД у хворих V групи супроводжувалося отриманням ВВ у 100% хворих, на відміну від хворих I, II, III, IV груп. Також ПППД не викликали протягом терапії жодного побічного ефекту, тобто означені препарати володіють високим профілем безпеки, забезпечують добру переносимість терапії та прихильність хворих до лікування, що збігається з результатами інших дослідників [358]. Однією з головних переваг такої терапії є тривалість курсу, яка складала взагалі 3 місяці, на відміну від тривалості терапії хворих I, II, III, IV груп, яка складала 12 місяців. Дуже комфортним та зручним був прийом ПППД, а саме – 1 таблетка один раз на добу, на відміну від попередніх груп хворих, де застосовувалися підшкірні ін'єкції інтерферону через день та щоденний прийом 5 або 6 таблеток рибаверину в залежності від маси тіла хворого, тобто за рахунок зручності прийому ПППД ми досягали комплаєнсу з нашими пацієнтами.

Вищевикладене дозволяє зробити висновок, що у більшості хворих I, II, III, IV груп та у 100 % хворих V групи була досягнута успішна елімінація HCV-інфекції та отримана стійка ВВ, але усі запропоновані комплекси лікування не надавали терапевтичного впливу щодо корекції метаболічних розладів (ліпідного, вуглеводного обмінів, профілю цитокинів), дисбіотичних порушень, відновлення балансу системи ПОЛ-АОЗ, що сприяло збереженню ознак жирової дистрофії печінки та підтвержувалося вивченням віддалених результатів лікування.

Дослідження, проведені у 26 пацієнтів I (12 осіб) та V (14 осіб) груп, які отримували різні варіанти ПВТ, через рік продемонстрували збереження рівня фіброзу та зворотне відновлення активності запального процесу за даними тесту FibroMax на тлі сталого стеатозу печінки, незалежно від виду лікування у 1/3 хворих.

Відстеження віддалених результатів лікування у хворих II групи (21 особа) продемонструвало збереження колишнього рівня стеатозу в усіх хворих.

Дослідження, проведені у групі, що додатково отримувала ВТ (III група, 15 хворих), засвідчило, згідно з результатами FibroTest, зменшення рівня фіброзу у

межах 1 бала у більшості осіб (73,33 %), збереження стеатозу, що зумовило зворотне підвищення показника активності запального процесу у печінці у 33,33 % хворих.

Аналогічними були віддалені результати у групі хворих, що додатково отримували НВЧ-терапію (IV група, 25 осіб). Рівень фіброзу знизився у межах 1 бала протягом року у 76,00 % випадків, проте зберігався попередній рівень стеатозу, що сприяло збереженню активності запального процесу за даними ActiTest у 44,00 % осіб.

Таким чином, стає зрозумілим, що отримані результати безпосередніх та віддалених досліджень спонукають до розробки методів лікування НАЖХП у хворих, що досягли ВВ.

Для цього нами було розпочато наступний етап досліджень.

Згідно з експериментальними дослідженнями, відтворення у піддослідних тварин моделі НАЖХП характеризується такими патологічними структурними змінами, як поява ліпідних включень, грудчастість цитоплазми у гепатоциті, набряк та лімфоцитарна інфільтрація, порушення кровонаповнення судин. Це відбувається в результаті певних розладів метаболічних процесів, характерних для НАЖХП, у вигляді підвищення рівня ТГ та глюкози сироватки крові, що виникають внаслідок порушення йонозалежних процесів енергозабезпечення трансмембранного транспорту (патологічні зміни активності АТФ-аз) ( $p > 0,05$ ), посилення процесів ПОЛ (підвищення рівня МДА та зниження рівня каталази) ( $p > 0,2$ ), як тригера розвитку та прогресування стеатогепатиту, порушення білоксинтезуючої та детоксикаційної функцій печінки і як результат цих процесів – руйнування мембран гепатоцитів.

Під впливом обраних чинників покращується детоксикаційна функція печінки, її білоксинтезуюча функція, особливо це стосується синтезу простих білків, спостерігається посилення процесів переамінування, суттєвого позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обміну, що більшою мірою виражене при використанні кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ.



Слід зауважити, що курсове застосування вуглекислої МВ свр. № 15-Т, навіть у зовнішньому варіанті, характеризується добре підтвердженим позитивним ефектом щодо метаболізму білків, ліпідів та вуглеводів у тварин з моделлю НАЖХП, що, можливо пов'язане не тільки з позитивним впливом на гемодинаміку, притаманним вуглекислим МВ, але й завдяки гальмуванню генерації активних форм кисню, які здійснюють негативний вплив на клітинні мембрани.

Внутрішнє курсове введення суспензії бентоніту у піддослідних тварин з моделлю НАЖХП також частково обмежує метаболічні зсуви, що характеризується стійкою тенденцією до відновлення ліпідного та вуглеводного обміну та відбувається на тлі відновлення мембран гепатоцитів, поліпшення детоксикаційної та білоксинтезуючої функції печінки, обмеження інтенсивності прооксидантних процесів та відновлення балансу системи енергозабезпечення.

Структурні зміни у тканині печінки в усіх групах спостереження характеризувалися зменшенням кількості та розмірів ліпідних включень при зникненні чи зменшенні лімфоцитарної інфільтрації та набряку як ознак запалення та відновленням кровонаповнення судин.

Таким чином, враховуючи дані щодо позитивного впливу обраних природних чинників у корекції структурних, функціональних і метаболічних зрушень при моделюванні НАЖХП у піддослідних тварин, ми вирішили доцільним започаткувати другий етап клінічних досліджень щодо вивчення ефективності курсового прийому маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ, процедур СВВ, суспензії бентоніту у 132 хворих на ХВГС зі стійкою ВВ та супутньою НАЖХП.

Усі хворі були розподілені на групи рандомізовано по статі та віку, стадії основного захворювання, супутньої патології органів травлення, метаболічним розладам.

VI група – 47 пацієнтів, яким після досягнення стійкої ВВ призначали дієтичне харчування (середземноморська дієта), фізичні навантаження та

внутрішній курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у подвоєному дозуванні.

VII група – 39 хворих, яким після досягнення стійкої ВВ призначали фізичні навантаження, внутрішній курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та курсовий прийом процедур СВВ.

VIII група – 46 пацієнтів, яким після досягнення стійкої ВВ застосовували фізичні навантаження, внутрішній курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та внутрішній прийом бентоніту.

Проведений клінічний аналіз продемонстрував, що практично в усіх хворих після запропонованих комплексів лікування відбувалося поліпшення перебігу НАЖХП, проте порівняльний аналіз міжгрупової ефективності виявив суттєві відмінності.

Використання дієтотерапії, фізичних навантажень, маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні (VI група) сприяло нівеляції ознак диспепсичного ( $p < 0,001$ ), астеничного ( $p < 0,001$ ) та больового абдомінального синдромів ( $p < 0,003$ ). Антропометричне дослідження пацієнтів цієї групи визначило зменшення маси тіла у середньому на  $(3,08 \pm 0,29)$  кг протягом курсу лікування. Паралельно спостерігалось відновлення функціонального стану печінки, а саме: нормалізація пігментного обміну ( $p < 0,02$ ), ліквідація цитолітичного ( $p < 0,001$ ) та холестатичного ( $p < 0,001$ ) синдромів, зменшення ознак гіперінсулінемії ( $p < 0,02$ ) та ІР ( $p < 0,05$ ), зниження рівня загального холестерину ( $p < 0,02$ ), ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ),  $\beta$ -ліпопротеїдів та КА ( $p < 0,05$ ). Проведене лікування привело до вираженого, майже у 1,5 рази, зменшення рівня лептину ( $p < 0,05$ ).

Також було визначено вірогідне зменшення концентрації МДА та ДК ( $p < 0,05$ ) на фоні тенденції до зростання ЗАА ( $p > 0,05$ ). Позитивна динаміка клінічних та лабораторних ознак підтверджувалася даними ТУС ОЧП, а саме вірогідним зменшенням розмірів та відновленням ехогенності печінки ( $p < 0,003$ ), підшлункової залози, зменшенням вираженості біліарного сладжу ( $p < 0,05$ ). За даними ActiTest, запропоноване лікування вірогідно знижувало активність

некрозапального процесу у тканині печінки ( $p < 0,001$ ). За даними SteatoTest, було визначене деяке зменшення рівня стеатозу у хворих з вихідним  $S_1$ . Зазначені зміни відбувалися на фоні зростання у половини обстежених рівня біфідо- та лактобактерій на 1–2 порядки. Отримані результати підтверджувалися вірогідним ( $p < 0,001$ ) підвищенням якості життя хворих даної групи. Водночас запропоноване лікування не сприяло нормалізації рівня ТГ, ЛПВЩ, адипонектину, не позначалося на динаміці ознак фіброзу печінки, на стан умовно-патогенної та патогенної складової частини мікробіому даний вид лікування не впливав.

Таким чином, за рахунок розробленої нами методики застосування кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні, із врахуванням маси тіла хворого, вдалося досягти більш переважних терапевтичних ефектів щодо нормалізації стану ліпідного та вуглеводного обмінів, зниження рівня лептину, у порівнянні із результатами, що ми отримали у хворих, які отримували внутрішній курсовий прийом означеної МВ у стандартному дозуванні.

Також за рахунок кислотонейтралізуючого ефекту обраної МВ, за рахунок зниження рівня лептину майже в 1.5 рази вдалося досягти зменшення патологічного апетиту у цих хворих та епізодів вживання їжі вночі, тобто можливо припустити, що курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ зменшує лептинрезистентність та впливає на харчову поведінку хворого. Отриманий ефект МВ узгоджується з результатами [105].

При комплексному застосуванні дієтотерапії, фізичних навантажень, внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та СВВ (VII група) була досягнута найбільша ефективність лікування у порівнянні з попередніми групами хворих, що визначалась такими результатами. Так, була доведена виражена позитивна динаміка щодо ліквідації проявів астеничного, диспепсичного, больового абдомінального синдромів ( $p < 0,001$ ). Проведений курс лікування сприяв зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на  $(3,96 \pm 1,24)$  кг. Нормалізація функціонального стану печінки характеризувалася нівеляцією ознак цитолітичного синдрому ( $p < 0,001$ ), холестази ( $p < 0,001$ ), нормалізацією пігментного обміну ( $p < 0,01$ ) у всіх хворих наприкінці лікування.

Крім того, спостерігалось значне відновлення вуглеводного обміну, що виражалось у зменшенні рівня IP ( $p < 0,001$ ), через нівеляцію і гіперглікемії ( $p < 0,05$ ), і гіперінсулінемії ( $p < 0,001$ ).

Паралельно відбувалося зменшення ознак дисліпідемії у вигляді вірогідного зниження рівня загального холестерину ( $p < 0,01$ ), ЛПНЩ ( $p < 0,02$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ), В-ліпопротеїдів ( $p < 0,01$ ), КА ( $p < 0,05$ ). Слід наголосити, що саме цей комплекс лікування сприяв вірогідному відновленню балансу у системі ПОЛ-АОЗ, а саме обмеженню процесів ПОЛ ( $p < 0,02$ ) та підвищенню ЗАА ( $p < 0,01$ ). Звертають на себе увагу значні зміни з боку вихідного патологічного відхилення адипокінів, коли під впливом лікування спостерігалось вірогідне, у 1,5 рази, зростання концентрації адипонектину та зменшення в 1,6 рази гіперлептинемії ( $p < 0,05$ ).

Застосування процедур СВВ надало виразного терапевтичного ефекту щодо відновлення основних показників ПОЛ-АОЗ, рівня лептину та адипонектину, нівеляцію ознак і гіперглікемії і гіперінсулінемії. Отримані результати можна пояснити особливостями механізму дії СВВ. Так,  $CO_2$  в процесі нормальної життєдіяльності стимулює обмін речовин, окисно-відновні процеси в клітині та гормональну регуляцію. Вплив  $CO_2$  на периферичну гемодинаміку, покращення кровопостачання м'язових тканин судин сприяє більш активної взаємодії інсуліну з трансмембранними IR-рецепторами, що знижує рівень глюкози в сироватці крові [167, 192, 259].

За даними ТУС ОЧП, було діагностовано вірогідне зменшення розмірів та відновлення ехогенності печінки ( $p < 0,001$ ), підшлункової залози, зниження вираженості біліарного сладжу ( $p < 0,05$ ). Аналіз даних Fibro Max визначив вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження активності некрозапального процесу у тканині печінки, певне зниження рівня стеатозу у хворих з вихідним "S1" до  $(0,27 \pm 0,09)$  ум. од., відсутність регресу ознак фіброзу. Бактеріологічне дослідження калу наприкінці лікування засвідчило певне зростання, на 1–2 порядки, КУО, облигатної мікрофлори у 53,85 % обстежених, на стан умовно-патогенної та патогенної складової частини мікробіому даний вид лікування не впливав. Такий позитивний ефект обраного комплексу лікування підтверджувався вірогідним ( $p < 0,001$ ) покращанням якості життя хворих VII групи.

Проведене лікування із застосуванням дієтотерапії, фізичних навантажень, внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та бентоніту (VIII група) сприяло вірогідній нівеляції ознак астеничного та диспепсичного синдромів ( $p < 0,001$ ), особливо з боку ознак кишкової диспепсії та порушень функції кишечника, дещо меншою, але теж вірогідною ( $p < 0,003$ ) була динаміка ознак больового абдомінального синдрому. Запропонований комплекс лікування сприяв зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на  $(2,95 \pm 0,36)$  кг. Поліпшення функціонального стану печінки характеризувалось ліквідацією ознак цитолітичного та холестатичного синдромів ( $p < 0,001$ ), нормалізацією пігментного обміну ( $p < 0,05$ ). Паралельно спостерігалось відновлення вуглеводного обміну шляхом зменшення індексу НОМА ( $p < 0,05$ ), здебільшого за рахунок зменшення гіперінсулінемії ( $p < 0,02$ ). Звертають на себе увагу вірогідні позитивні зрушення ліпідного обміну, що характеризувалися зниженням концентрації у сироватці крові рівня ЗХ ( $p < 0,01$ ),  $\beta$ -ЛП ( $p < 0,02$ ), ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ) та КА ( $p < 0,02$ ), без впливу на рівень ЛПВЩ ( $p > 0,5$ ). Проведене лікування позитивно впливало на баланс системи ПОЛ–АОЗ. Так, було визначено вірогідне зменшення концентрації МДА та ДК ( $p < 0,05$ ) на фоні тенденції до зростання ЗАА ( $p > 0,05$ ). Протягом лікування спостерігали вірогідну динаміку ( $p < 0,05$ ) зниження рівня лептину.

Аналіз ActiTest свідчив про вірогідне  $p < 0,001$  зниження активності некрозапального процесу печінці. За даними ТУС ОЧП, було діагностовано вірогідний вплив на стан гепатопанкреатобіліарної системи ( $p < 0,003$ ). За даними SteatoTest, було визначене незначне зниження рівня стеатозу у хворих з вихідним S<sub>1</sub>.

Звертає на себе увагу вірогідне ( $p < 0,05$ ) зменшення ступеня дисбіозу у всіх обстежених, що виражалось у відновленні титрів облігатної мікрофлори та зменшенні кількості КУО умовно-патогенних ентеробактерій. Отримані результати щодо нормалізації кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника у хворих VIII групи пояснюються особливостями мінерального та мікроелементного складу бентонітової глини. Коллоїдні частинки бентоніту створюють полівалентні зв'язки

з глікопротеїнами слизу, завдяки чому внутрішній прийом препарату глини захищує слизову оболонку стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки від подразнюючої дії шлункового соку, солей, жовчних кислот. Завдяки бентоніту реалізується адсорбція, нейтралізація та елімінація з організму токсичних речовин як екзогенного, так і ендогенного походження, бактерій, що виробляють токсини та продукти їх метаболізму [82]. При додаванні до харчування бентоніту знижується діяльність патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у кишечнику, наслідком чого є нівеляція ознак кишкової диспепсії та зменшення виразності дисбіотичних розладів [123].

Отримані результати підтверджувалися вірогідним ( $p < 0,001$ ) підвищенням якості життя хворих даної групи. Втім, даний вид лікування не надавав вірогідного впливу на ознаки фіброзу печінки, рівень тригліцеридів та адипонектину.

Узагальнюючи вищевикладене, можна вважати, що врахування основних аспектів формування та прогресування НАЖХП, а саме: метаболічних розладів, порушення профілю цитокінів, ПОЛ, стану кишкової мікробіоти – сприяє підвищенню ефективності лікування НАЖХП, запобігає прогресуванню фібротичних змін у тканині печінки. Позитивний вплив МВ у подвоєному дозуванні, СВВ та розчину бентоніту на стан ліпідного профілю, інсулінорезистентність, баланс адипоцитокінів, показників ПОЛ та АОЗ, кишкову мікробіоту визначає можливість запобігання прогресуванню жирової хвороби печінки у даної категорії пацієнтів.

Це підтверджується вивченням віддалених результатів лікування.

Так, через 1 рік після отриманого лікування у 19 хворих VI групи, за даними FibroTest, рівень фіброзу знизився на 1 бал у 31,58 % хворих, рівень активності був підвищений у 26,32 % осіб, в інших пацієнтів активність патологічного процесу не спостерігалася. SteatoTest зазнавав зниження показника в межах 1 бала у 42,11 % пацієнтів.

Вивчення віддалених результатів у VII групі (27 осіб), де були використані СВВ, продемонструвало, що результати FibroTest характеризувалися регресом в межах 1 бала у всіх пацієнтів, активності запального процесу не виявлено. Регрес стеатозу в межах 1 бала відмічено у 44,44 % осіб.

Віддалені результати лікування у VIII групі вивчені у 21 пацієнта. Аналіз результатів FibroTest показав зменшення рівня фіброзу в межах 1 бала у частини пацієнтів – 33,33 % хворих, стеатозу – у 28,57 % осіб. Активність запального процесу у межах A0–A1 реєструвалася у 19,05 % пацієнтів, у решти хворих активності не спостерігалось.

Узагальнюючи результати проведених спостережень, можна стверджувати, що на основі експериментальних, клініко-лабораторних та інструментальних досліджень створено концептуально нові, патогенетично обґрунтовані, підходи до лікування та профілактики хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, що, по-перше, дало змогу обмежити та запобігти виникненню тяжких побічних реакцій стандартної ПВТ (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), а по-друге, підвищити рівень ВВ, позитивно вплинути на метаболічні розлади, запальний процес у печінці, стеатоз, стеатогепатит та запобігти виникненню цирозу печінки (рис. 13.1).

Таким чином, безпосередні та віддалені результати лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП свідчать на користь доцільності використання природних і преформованих фізичних чинників (МВ, ВТ, НВЧ-терапія, СВВ, бентоніт) у комплексі етапного лікування із застосуванням ПВТ задля підвищення ефективності лікування та покращання якості життя хворих.

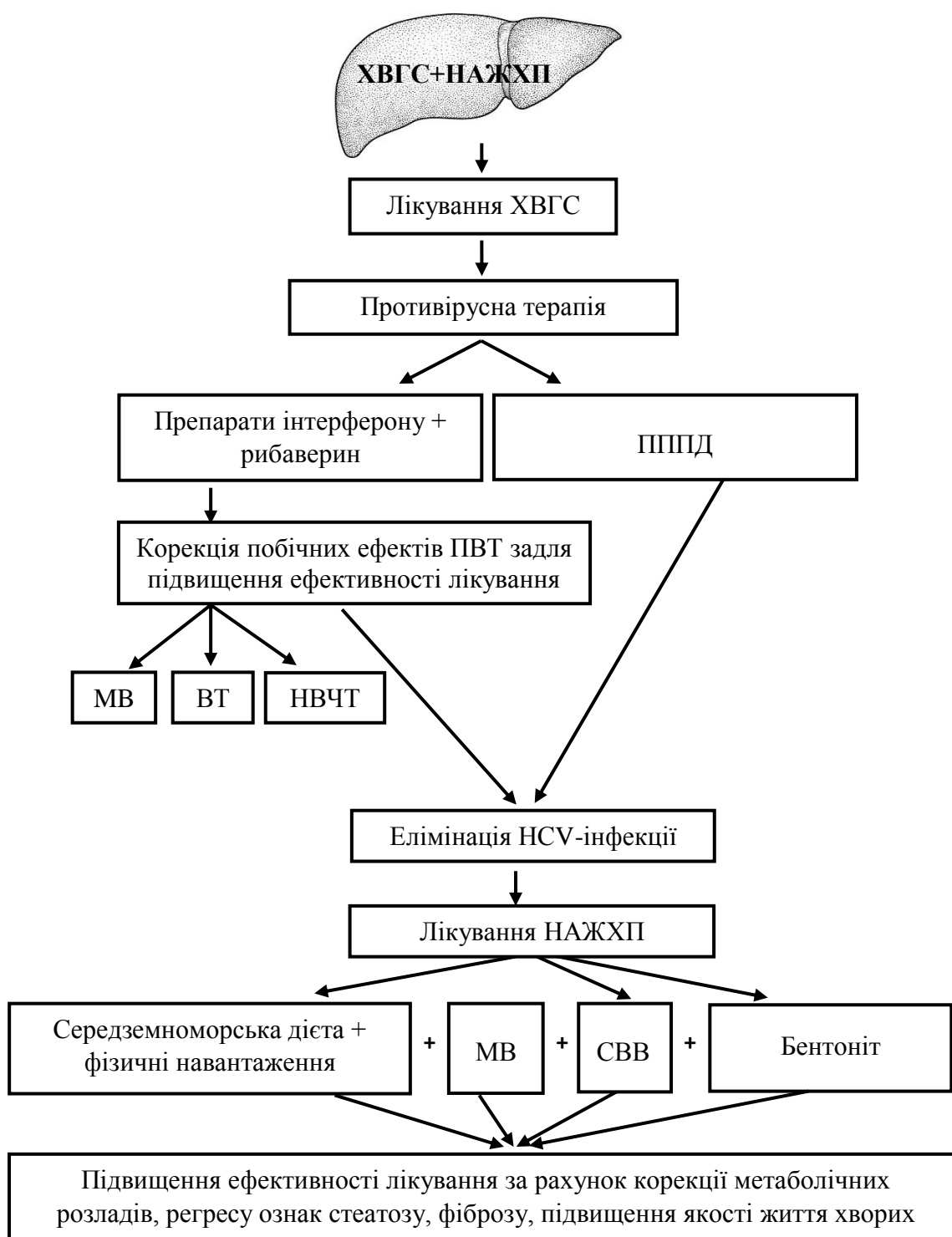


Рис. 14.1 Нова концепція етапного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки на основі застосування противірусної терапії, природних і преформованих фізичних чинників



## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування результатів експериментально-клінічного дослідження та запропонований новий науковий напрям щодо підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки шляхом використання в комплексах лікування кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, надвисокочастотної та віброакустичної терапії, «сухих» вуглекислих ванн, внутрішнього застосування бентоніту.

1. Застосування базисного комплексу 1 (дієтичне харчування та противірусна терапія (альфа-2b інтерферон і рибавірин)) дозволило вірогідно ( $p < 0,001$ ) зменшити ознаки астеничного, больового абдомінального синдромів, цитолітичного, мезенхімально-запального, холестатичного синдромів ( $p < 0,001$ ). У 52,38 % пацієнтів, які отримали вірусологічну відповідь, було досягнуто регрес фібротичних змін на один порядок, вірогідне зниження активності запального процесу в печінці ( $p < 0,001$ ). Однак відбувався розвиток побічних ефектів противірусної терапії (грипоподібний синдром, анемічний синдром, тромбоцитопенія та лейкоцитопенія). Запропоноване лікування не надавало вірогідного впливу щодо диспепсичного синдрому, показників ліпідного та вуглеводного обмінів, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, рівня цитокінів, ознак стеатозу печінки, дисбіозу кишечника.

2. Додаткове включення кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води до базисного комплексу 1 приводить до вірогідного зменшення ознак астеничного, больового та диспепсичного синдромів ( $p < 0,001$ ), прискорює відновлення функціонального стану печінки. За даними Fibro Max, у 54,05 % пацієнтів, які досягли вірусологічної відповіді, було визначено регрес рівня фіброзу на один порядок та зниження активності запального процесу ( $p < 0,001$ ). Зазначений комплекс не запобігає виникненню цитопенічного синдрому, має недостатній вплив на показники ліпідного профілю, інсулінорезистентність,

профіль цитокінів, показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, ознаки стеатозу печінки, дисбіотичні зміни мікрофлори кишечника.

3. Комплексне застосування базисного комплексу 1, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, віброакустичної терапії сприяє вірогідному зменшенню усіх клінічних ознак захворювання ( $p < 0,001$ ), нормалізації функціонального стану печінки ( $p < 0,001$ ), вірогідному ( $p < 0,001$ ) зменшенню підвищеної ехогенності та розмірів печінки, запобігає розвитку грипоподібного синдрому ( $p < 0,001$ ), сприяє елімінації вірусу гепатиту С у 60,97 % хворих, у яких спостерігається регрес фібротичних змін у печінці на один порядок та зниження активності запального процесу у печінці ( $p < 0,001$ ). Під впливом даного комплексу не досягнуто вірогідного впливу на показники SteatoTest, стан ліпідного профілю, показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, зменшення інсулінорезистентності, нормалізацію профілю цитокінів, відновлення мікрофлори кишечника.

4. Застосування базисного комплексу 1, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, надвисокочастотної терапії сприяє вірогідній ліквідації всіх клінічних ознак захворювання ( $p < 0,001$ ), відновленню функціонального стану печінки ( $p < 0,001$ ), запобігає розвитку анемічного, лейкопенічного та тромбоцитопенічного синдромів. У 62,79 % пацієнтів, які отримали вірусологічну відповідь, було досягнуто регрес фібротичних змін на один порядок та вірогідне зниження активності запального процесу у печінці ( $p < 0,001$ ). Зазначений комплекс має недостатній вплив на показники ліпідного профілю, стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, ознаки інсулінорезистентності, показники стеатозу печінки, рівень цитокінів, відновлення дисбіотичних змін мікрофлори кишечника.

5. Доведено, що застосування базисного комплексу 2 (дієтичне харчування та протівірусна терапія препаратами прямої протівірусної дії (софосбувір та

ледіпасвір)) сприяє вірогідній ліквідації суб'єктивних проявів астеничного ( $p < 0,001$ ), диспепсичного ( $p < 0,05$ ), больового абдомінального ( $p < 0,05$ ) синдромів, цитолітичного ( $p < 0,001$ ), мезенхімально-запального ( $p < 0,001$ ) синдромів, зниженню активності запального процесу у тканині печінки, регресу фіброзу ( $p < 0,05$ ). Застосування препаратів прямої противірусної дії привело до отримання вірусологічної відповіді у 100 % обстежених без розвитку побічних реакцій противірусної терапії. Запропоноване лікування не надавало вірогідного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну ( $p > 0,5$ ), стан системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту ( $p > 0,2$ ), рівень цитокінів ( $p > 0,5$ ), динаміку показників стеатозу печінки ( $p > 0,5$ ), дисбіоз кишечника ( $p > 0,5$ ).

6. Експериментальні дослідження показали, що відтворення у піддослідних тварин моделі неалкогольної жирової хвороби печінки характеризується дистрофічними змінами в паренхімі печінки з накопиченням ліпідних включень, формуванням набряку та лімфоцитарної інфільтрації гепатоцитів, порушенням кровонаповнення судин, зменшенням білкового синтезу ( $p < 0,001$ ), порушенням процесів енергозалежного трансмембранного транспорту ( $p < 0,01$ ), посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів ( $p < 0,001$ ) та зниженням активності антиоксидантного захисту ( $p < 0,02$ ). Під впливом обраних лікувальних чинників (кремнієва маломінералізована гідрокарбонатна натрієва вода, вуглекисла мінеральна вода свр. № 15-Т, суспензія бентоніту) покращується детоксикаційна функція печінки, її білокутворювальна функція, особливо це стосується синтезу простих білків, спостерігається посилення процесів переамінування, суттєвого позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримані дані обґрунтували можливість використання цих лікувальних чинників у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

7. Комплексне застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень та внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні) сприяє вірогідному ( $p < 0,001$ ) зменшенню клінічних ознак захворювання, відновленню функціонального стану печінки ( $p < 0,001$ ), зменшенню ознак гіперінсулінемії ( $p < 0,02$ ) та інсулінорезистентності

( $p < 0,05$ ), зниженню рівня загального холестерину ( $p < 0,02$ ), ліпопротеїдів низької щільності ( $p < 0,05$ ),  $\beta$ -ліпопротеїдів та коефіцієнта атерогенності ( $p < 0,05$ ), обмеженню перекисного окиснення ліпідів ( $p < 0,05$ ), зменшенню рівня лептину ( $p < 0,05$ ), зниженню активності некрозапального процесу у тканині печінки ( $p < 0,001$ ), регресу фіброзу ( $p < 0,05$ ), зменшенню рівня стеатозу ( $p < 0,05$ ), зростанню у половини обстежених рівня біфідо- та лактобактерій на 1–2 порядки. Запропоноване лікування не сприяло нормалізації рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, адипонектину, системи антиоксидантного захисту, не позначалося на зменшенні кількості показників умовно-патогенної та патогенної мікрофлори кишечника.

8. Застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні), «сухих» вуглекислих ванн сприяє вірогідному ( $p < 0,001$ ) зменшенню всіх клінічних ознак захворювання печінки, нормалізації її функціонального стану ( $p < 0,001$ ), зменшенню рівня інсулінорезистентності ( $p < 0,001$ ) через нівеляцію і гіперглікемії ( $p < 0,05$ ), і гіперінсулінемії ( $p < 0,001$ ), вірогідному зниженню рівня загального холестерину ( $p < 0,01$ ), ліпопротеїдів низької щільності ( $p < 0,02$ ), тригліцеридів ( $p < 0,05$ ),  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $p < 0,01$ ), коефіцієнта атерогенності ( $p < 0,05$ ), обмеженню процесів перекисного окиснення ліпідів ( $p < 0,02$ ) на тлі підвищення загального антиоксидантного захисту ( $p < 0,01$ ), вірогідному зростанню концентрації адипонектину та зменшенню гіперлептинемії ( $p < 0,05$ ), відновленню облігатної мікрофлори за відсутності впливу щодо умовно-патогенних ентеробактерій. За даними Fibro Max, було визначено вплив даного лікування щодо вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження активності запального процесу у печінці, зниження рівня стеатозу ( $p < 0,001$ ), зменшення рівня фіброзу ( $p < 0,05$ ), що дозволило вірогідно підвищити якість життя хворих ( $p < 0,001$ ).

9. Комплекс лікування із застосуванням дієтичного харчування, фізичних навантажень, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні), внутрішнього

прийому бентоніту сприяв вірогідній нівеляції клінічних ознак захворювання ( $p < 0,001$ ), особливо кишкової диспепсії, відновленню функціонального стану печінки ( $p < 0,001$ ), вуглеводного обміну шляхом зменшення індексу НОМА ( $p < 0,05$ ), зниженню концентрації рівня загального холестерину ( $p < 0,01$ ),  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $p < 0,02$ ), ліпопротеїдів низької щільності ( $p < 0,05$ ) та коефіцієнта атерогенності ( $p < 0,02$ ), обмеженню процесів перекисного окиснення ліпідів ( $p < 0,05$ ), зниженню рівня лептину ( $p < 0,05$ ), вірогідному ( $p < 0,001$ ) зменшенню активності запального процесу в печінці, зниженню рівня стеатозу ( $p < 0,003$ ), зменшенню рівня фіброзу ( $p < 0,05$ ), підвищенню якості життя хворих ( $p < 0,001$ ). Проведене лікування сприяло вірогідному ( $p < 0,05$ ) відновленню нормоценозу кишечника на тлі зменшення умовно-патогенних ентеробактерій ( $p < 0,05$ ). Запропоноване лікування не надавало вірогідного впливу на рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності та адипонектину, не сприяло підвищенню рівня загальної антиоксидантної активності ( $p > 0,05$ ).

10. Аналіз безпосередніх і віддалених результатів лікування продемонстрував, що розроблені патогенетично обґрунтовані методи комплексного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки сприяють підвищенню ефективності лікування (стійка вірусологічна відповідь, нормалізація показників ліпідного та вуглеводного обмінів, відновлення балансу цитокінів, врівноваження системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, відновлення мікрофлори кишечника, значне зменшення ознак стеатозу та стеатогепатиту, запобігання подальшому розвитку фібротичних змін у печінці, підвищення якості життя пацієнтів).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікування НАЖХП у хворих із супутнім ХВГС необхідно проводити після отримання безпосередньої вірусологічної відповіді протягом 6–12 міс. задля запобігання прогресуванню фіброзу та стеатозу печінки, які перебігають за принципом взаємозв'язку та взаємообтяження. При цьому суттєву позитивну роль можуть відіграти природні та преформовані чинники, тому що вони володіють не тільки лікувальною, а й саногенетичною та превентивною спрямованістю дії. Для підвищення ефективності лікування у хворих на ХВГС (після елімінації вірусу) із супутньою НАЖХП у комплексі терапевтичних заходів на санаторно-курортному та амбулаторному етапах можуть бути використані кремнієва маломінералізована гідрокарбонатна натрієва вода у подвоєному застосуванні, СВВ, внутрішній прийом бентоніту, адже вони впливають на основні патогенетичні ланки формування та прогресування патологічного процесу.

2. За умов неможливості користування сучасними препаратами протівірусної дії (софосбувір та ледіпасвір), у лікуванні хронічного вірусного гепатиту С у фазі реплікації можна використовувати протівірусну терапію (альфа-2b інтерферон та рибавірин протягом 12 міс. за стандартною схемою), але для нівеляції побічних ефектів (грипоподібного синдрому, панцитопенії тощо) доцільно застосовувати вітафонтерапію або НВЧ-терапію згідно із запропонованими методиками.

*Методика відпуску вітафонтерпії така:* процедури вітафонтерпії від апарата «Вітафон-ІК»: фонування зони проєкції печінки проводиться один раз на день з перервою на два дні (режим «4» з поступовим збільшенням експозиції процедури з 10 до 20 хв; методика «гойдалки»; між сеансами впливу на зону проєкції печінки проводиться фонування зони нирок (режим «4», експозиція процедури 20 хв, 2 рази на день) та проєкції зони жовчного міхура (режим «1», експозиція процедури 10 хв, 2 рази на день). За такою схемою процедури проводяться щодня, крім вихідних. Загальний курс лікування — 12 міс.

*Методика відпуску НВЧ-терапії така:* процедури НВЧ-терапії проводять від апарата «МІТ-1» за акупунктурною методикою: **1-й день:** т. F<sub>8</sub> (цюй-цюань)

праворуч — 5 хв, R<sub>10</sub> (інь-гу) ліворуч — 5 хв, P<sub>7</sub> (ле-цює) праворуч — 5 хв, C<sub>6</sub> (інь-сі) ліворуч — 5 хв, GI<sub>11</sub> (цюй-чі) праворуч — 5 хв, F<sub>3</sub> (тай-чун) ліворуч — 5 хв та додатково на проекцію виличкової залози — 10 хв. **2-й день:** т. F<sub>8</sub> (цюй-цюань) ліворуч — 5 хв, R<sub>10</sub> (інь-гу) праворуч — 5 хв, P<sub>7</sub> (ле-цює) ліворуч — 5 хв, C<sub>6</sub> (інь-сі) праворуч — 5 хв, GI<sub>11</sub> (цюй-чі) ліворуч — 5 хв, F<sub>3</sub> (тай-чун) праворуч — 5 хв та додатково на проекцію виличкової залози — 10 хв.

Процедури НВЧ-терапії проводять щодня, експозиція 40 хв, протягом 14 днів. Лікування призначається на 6 курсів по 14 сеансів з перервою на 1 міс. Загальний курс лікування — 12 міс.

3. Кремнієву маломінералізовану гідрокарбонатну натрієву мінеральну воду («Шаянська») у хворих на НАЖХП слід призначати на стадії стеатозу та стеатогепатиту мінімального ступеня активності, при помірних явищах дисліпідемії, гіперлептинемії, за наявності ІР з гіперінсулінемією, гіперглікемією натще, наявності осаду у жовчному міхурі.

*Методика прийому мінеральної води така:* мінеральна вода призначається з розрахунку 3 мл на 1 кг маси тіла за 30–40–60 хв до їжі, залежно від кислотності шлунка, та ж сама доза після їжі тричі на день (курс — 2 міс., перерва — 2 міс., повторний курс — 2 міс.).

4. «Сухі» вуглекислі ванни призначаються на стадії стеатозу та стеатогепатиту мінімального ступеня активності, при помірних явищах дисліпідемії, гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії, за наявності ІР.

*Методика відпуску ванн така:* «сухі» вуглекислі ванни проводяться при температурі 28–30 °С і швидкості подачі газу від 5 до 20 л/хв. Курс лікування становить 10 процедур щодня на перший курс, перерва — 10 днів, 10 процедур на другий курс, тривалість процедури 15–20 хв.

5. Розчин Симбіогелю призначається всередину на стадії стеатозу, при помірних явищах дисліпідемії, гіперлептинемії, за наявності ІР.

*Методика прийому бентоніту (Симбіогель) така:* Симбіогель призначається шляхом вживання 1 дози (10 г) 3 рази на день, яку розчиняють у 15–30 мл води, протягом 1 міс. в проміжках між їжею.

6. Найбільш ефективним є використання вибраних чинників одночасно у комплексному лікуванні, оскільки комплекс цих лікувальних заходів надасть максимального позитивного впливу на функціональний стан печінки, метаболічні процеси та відновлення мікробіоти, тобто основні патогенетичні ланки формування та прогресування патологічного процесу, що сприятиме регресу стеатозу та фіброзу печінки.

7. Оскільки досягнуті безпосередні результати при дотриманні всіх лікарських рекомендацій, за результатами наших досліджень, тривають від 6 до 12 міс., можна рекомендувати повторне використання запропонованих методів лікування 1–2 рази на рік.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдукадырова М. А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С. *Иммунология*. 2002. № 1. С. 47–50.
2. Адипонектин и показатели метаболизма глюкозы и липидов на разных клинико-морфологических стадиях неалкогольной жировой болезни печени у больных абдоминальным ожирением / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина, Е. В. Ершова и др. *Терапевтический архив*. 2014. № 10. С. 27–32
3. Аксентийчук Х. Б. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, фактори ризику, методи неінвазивної діагностики : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук Львів, 2013. С. 20.
4. Алексеєнко Н. О., Павлова О. С., Насібуллін Б. А., Ручкіна А. С. Посібник з методів досліджень природних та преформованих лікувальних засобів: мінеральні природні лікувальностолові та лікувальні води, напої на їхній основі; штучномінералізовані води; полоїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі. Одеса, 2002. Ч. 3: Експериментальні та доклінічні дослідження. 120 с.
5. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-4 и ИЛ-10 как один из возможных механизмов, способствующих хронизации вирусных гепатитов / Н. В. Рязанцева, И. О. Наследникова, В. И. Коненков и др. *Иммунология*. 2007. № 2. С. 68–71.
6. Аль Таххан І. Г. Вірусні гепатити : сучасні погляди на патогенез та нові засоби лікування. *Вісник Сумського державного університету. Сер. Медицина*. 2005. № 3. С. 148–155.
7. Альберти А. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно или стойко нормальным уровнем АЛТ. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 2 (28). С. 45–53.

8. Аляви А. Л., Каримов М. М., Собирова Г. Н., Остроумова И. А. Применение озонотерапии при комплексном лечении больных хроническими гепатитами. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2007. № 4. С. 34–35.
9. Андрейчин М. А. Досягнення і перспективи фармакотерапії вірусних гепатитів. *Інфекційні хвороби*. 1996. № 3. С. 5–12.
10. Андрейчин М. А., Господарський І. Я. Ефективність індукторів синтезу інтерферону в лікуванні на гострі гепатити В і С. *Журнал АМН України*. 2002. № 1. С. 191–196.
11. Андрейчин М. А., Рябоконт О. В. Вплив урсофальку в комбінації з лафероном на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С. *Інфекційні хвороби*. 2004. № 4. С. 26–30.
12. Андрейчин М. А., Рябоконт О. В. Урсодезоксихолева кислота ("Урсохол") в патогенетичній терапії хронічних захворювань печінки. *Сучасні інфекції*. 2007. № 1. С. 13–16.
13. Андронати С. А., Литвинова С. А., Головенко Н. Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги : обзор. *Журнал АМН Украины*. 1999. Т. 5, № 1. С. 53–66.
14. Антонян А. А. Особенности течения хронического холецистита в сочетании с хроническим гепатитом: клинико-биохимические и морфологические аспекты: дис. ...канд. мед. наук. Саратов, 2003. 167 с.
15. Арбузова Е. К., Запашня О. В., Книжник Т. А., Городин В. Н. Исследования полиморфизма гена интерлейкина 28В по материалам специализированной клинической инфекционной больницы министерства здраво охранения Краснодарского края у пациентов с хроническим гепатитом С. *Инфекционные болезни*. 2014. Т. 12, № S1. С. 19–20.
16. Ариненко Р. Ю., Аникин В. Б., Головкин В. И. Система интерферона: первая линия защиты организма. *Terra Medika nova*. 1997. № 4. С. 11–14.
17. Афанасьев А. Ю. Индикация антител к вирусу гепатита С с разделением на классы IgM и IgG и её клиническое значение. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999. № 2. С. 43–44.

18. Ахмедов Н. Р. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях. *Клиническая медицина*. 1994. № 1. С. 24–26.

19. Бабак О. Я. Е. В. Колесникова, К. А. Сытник Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 3. С. 103–108.

20. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Цирроз печени и его осложнения. Київ, 2011. 576 с.

21. Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Дубров К. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени — «аккорд метаболических нарушений». *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 1. С. 5–11.

22. Бабак О. Я., Лапшина Е. А. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2 (88). С. 15–21.

23. Бабак О. Я., Лапшина Е. А., Черняк А. М. Комплексне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: досвід застосування гепатопротекторів. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 2 (100). С. 32–36.

24. Бабак О. Я., Фадєєнко Г. Д., Фролов В. М., Круглова О. В. Значение билиарной дисфункции в развитии неалкогольной жировой болезни печени у лиц пожилого возраста. *Сучасна гастроентерологія*. 2012. № 1 (63). С. 19–24.

25. Бабичева О. О. Вплив дисбалансу амінокислот та біоелементного обмінів на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки при поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. Харків, 2012. 24 с.

26. Багиров Р. Н. Клинико–инструментальная характеристика взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и холестероза желчного пузыря больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. Тюмень, 2012. 16 с.

27. Бажора Ю. И., Кресюн В. И., Сервецкий К. Л., Годзиева И. Н. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы. Одесса, 2001. 192 с.
28. Бажора Ю. И., Запорожан В. М., Кресюн В. Й. Клінічна імунологія. Одеса : Одес. держ. мед. ун-т., 2000. 384 с.
29. Бази́ка А. Д., Вовк А. Д., Ніколаєнко О. М. Характеристика фенотипу імунокомпетентних клітин у хворих на хронічний гепатит С у динаміці лікування препаратом Ербісол Ультрафарм. *Ліки*. 2004. № 5/6. С. 118–122.
30. Байжанова Ж. Ж., Игнатова Т. М. Метаболический синдром у больных хроническим гепатитом С. *Клиническая медицина Казахстана*. 2011. № 3-4 (22, 23). С. 257–265.
31. Барбакадзе Г. Г., Пипия Г. В., Камкамидзе Г. К. Лечение пегилированными интерферонами-□ больных хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2005. № 2. С. 73–75.
32. Бегляров М. И., Алекперов И. И., Аллахвердиева Т. Х., Бахрамова Г. Х. Виброакустическое воздействие в лечении артериальной гипертензии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2004. № 2. С. 22–24.
33. Белокриницкий В. С. Электромагнитные волны и новые технологии оздоровления человека. Одесса, 2008. 316 с.
34. Бивалькевич Н. В., Денисенко Ю. К., Новгородцева Т. П. Методические подходы к экспериментальному моделированию неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. № 4. С. 39–45.
35. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум / Г. А. Артюнов, Л. И. Кафарская, В. К. Власенко и др. *Сердечная недостаточность*. 2004. Т. 5, № 5. С. 224–229.
36. Блюм Х. Е. Гепатит С : современное состояние проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2005. № 1. С. 20–25.

37. Боброва І. А., Шевчук В. Б., Боброва Г. О. Особливості терапії пегасисом при гепатиті С. *Інфекційні хвороби – загально медична проблема: матеріали VII зїзду інфекціоністів України* (Миргород, 27–29 верес. 2006 р.). Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. С. 10–11.

38. Боброва І. А., Шевчук В. Б., Матяш В. І. Автоімунні зрушення у хворих на гепатит С. *Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України* (Тернопіль, 30 трав.–1 черв. 2005 р.). Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. С. 237–239.

39. Бондаренко А. Л., Барамзина С. В., Савиных М. Е. Иммунопатогенез гепатита С. Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29–31 окт. 2003 г.). СПб., 2003. С. 45.

40. Ботвинева Л. А., Самсонова Н. А., Купцова Е. Н. Обоснование перспективности лечения и профилактики метаболического синдрома курортными факторами. *Курортная медицина*. 2015. № 2. С. 73–75.

41. Буеверов А. О. Иммунологические механизмы повреждения печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998. № 5. С. 18–21.

42. Буеверов А. О., Богомолов П. О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012. № 5. С. 12–19

43. Буеверов А. О., Богомолов П. О., Кузьмина О. С., Мациевич М. В. Влияние метформина на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с 3–м генотипом вируса. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010. № 4. С. 32–38.

44. Бурдули Н. М., Крифариди А. С. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели гемокоагуляции у больных хроническим вирусным гепатитом. *Лазерная медицина*. 2009. Т. 13, № 3. С. 8–14.

45. Бурневич Э. З., Лопаткина Т. Н., Никулкина Е. Н. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С. *Гепатологический форум*. 2005. № 1. С. 23–31.

46. Верба Н. В., Сервецький К. Л., Чабан Т. В. Показники тромбоцитарної ланки гемостазу та перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний гепатит С. *Гепатологія*. 2014. № 4. С. 27–32.

47. Ветров Т. А. Клиническое значение определения антител к поверхностным белкам вируса гепатита С: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 14 с.

48. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма (обзор литературы) / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, А. О. Буеверов [и др.] *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001. № 7. С. 45–48.

49. Виброакустика в медицине : сб. докл. по виброакустической терапии. СПб.: Вита Нова, 2003. 240 с.

50. Виброакустическая терапия : сб. метериалов за 2003–2004 гг. СПб.: Вита Нова, 2005. 192 с.

51. Виброакустическое воздействие в комплексном лечении больных : пособие для врачей / ред. А. И. Куртов. СПб., 2003. 91 с.

52. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции / Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова, Е. В. Кабанова и др. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006. № 7. С. 109–156.

53. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов) / М. И. Михайлов, Н. Д. Ющук, Е. Ю. Малинникова и др. *Вестник ВШОУЗ*. 2018. № 2 (12). С. 20–29. DOI:10.24411/2411-8621-2018-12002

54. Висцеральное ожирение как предиктор атерогенеза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Д. Фадеенко, Т. А. Соломенцева, К. А. Сытник и др. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 2 (82). С. 22–27.

55. Відновлювальне лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з внутрішнім застосуванням водного розчину бішофіту Полтавського родовища : інформ. лист № 146–2015 / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна. – Київ, 2015. – 4 с.

56. Вірстюк Н. Г. Діагностичне значення інтерлейкіну-10 у хворих на хронічний гепатит С. *Вірстюк Н. Г. Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы*. Киев, 2001. С. 87–90.

57. Вірстюк Н. Г. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Івано-Франківськ, 2002. 43 с.

58. Влияние амиксина – отечественного аналога тилорона – на показатели интерферонового и иммунного статуса человека / Е. П. Селькова, Т. А. Семененко, Н. Н. Носик и др. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2001. № 4. С. 31–35.

59. Вовк Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. *Русский медицинский журнал*. 2017. № 2. С. 68–79.

60. ВОЗ. Всемирный день борьбы с гепатитом 2019 г. Информационный бюллетень. Июль 2019. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1093/27/lang,ru/> (дата звернення: 3.09.2021).

61. Вопросы использования электромагнитных излучений малой мощности крайне высоких частот : (миллиметровые волны) в медицине. Ижевск: ИКАР, 1992. Т. 3. 172 с.

62. Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Липницкий Е. М. и др. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта у человека в норме и при патологии. *Вестник РАМН*. 2004. № 2. С. 43–47.

63. Гаврилов Б. В., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК. *Вопросы медицинской химии*. 1987. Т. 33, № 1. С. 118–123.

64. Гайдук А., Гайдук І., Гланц С. Вірусний гепатит С: роль у виникненні хронічної печінкової патології. *Галицький лікарський вісник*. 1997. Т. 4, № 1. С.111–112.

65. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування: Методичні рекомендації / Л. Л. Громашевська, А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський та ін. Київ, 2007. 33 с.

66. Гепатит С: механизмы многолетней персистенции вируса и фазы инфекционного процесса / С. Н. Соринсон, Н. А. Селиванов, О. В. Корочкина и др. *Клиническая медицина*. 1997. Т. 75, № 10. С. 27–30.

67. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. М.: Практика, 1999. 460 с.

68. Голубовская О. А. Международные усилия в преодолении эпидемии гепатита С и место Украины в глобальной стратегии ВОЗ по элиминации гепатитов в Европе. *Гепатология*. 2018, № 3(41). С. 6–12.

69. Голубовская О. А. Современная противовирусная терапия хронического гепатита С в Украине: доступность и эффективность. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015. № 4 (15). С. 7–16.

70. Голубовська О. А., Пронюк Х. О. Стеатоз, інсулінорезистентність і хронічний гепатит С: патогенетичні механізми та клінічне значення. *Сучасна гастроентерологія*. 2012. № 1(63). С. 102–109.

71. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса: Экология, 2005. 608 с.

72. Господарський І. Я., Андрейчин М. А. Цитокиновий баланс у хворих на хронічний гепатит С зі супутньою кріопатією. *Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, (Харків, 31 берез.–1 квіт. 2005 р.). Харків, 2005. С. 67–68.

73. Гріднєв О. Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка. *Сучасна гастроентерологія*. 2005. № 5. С. 80–83.

74. Громашевская Л. Л. Вирусные гепатиты как полиорганная системная патология. *Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы*. Киев, 2001. С. 97–101.



75. Громашевська Л. Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів. *Лабораторна діагностика*. 2006. № 1 (35). С. 3–12.

76. Громашевська Л. Л. Рівень цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-6 та нітратів і нітритів у плазмі крові хворих на вірусні гепатити та цироз печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2001. № 1. С. 66–68.

77. Громова А. Ю., Симбирцев А. С. Полиморфизм генов семейства ІЛ-1 человека. *Цитокины и воспаление*. 2005. Т. 4, № 2. С. 3–12.

78. Губергриц Н. Б. Хронические гепатиты и циррозы печени: Современная классификация, диагностика и лечение. Донецк: Лебедь, 2002. 166 с.

79. Гулинская О. В., Цыркунов В. М. Влияние инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа на течение и эффективность лечения хронического гепатита С. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013. № 1(41). С. 22–25.

80. Гураль А. Л., Мариевский В. Ф., Ариева Т. Н. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / *Профілактична медицина*. 2011. № 1. С. 9–18.

81. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике. *Цитокины и воспаление*. 2003. Т. 2, № 3. С. 20–33.

82. Дильбарханов Р. Д., Сакипова З. Б. Изучение антимикробной активности многокомпонентной мази с левомецетином на основе бентонитовой глины. *Фармацевтический бюллетень*. 1999. № 4. С. 20.

83. Донцов Д. В. Роль иммуногематологических нарушений в патогенезе хронического гепатита С. *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5516> (дата звернення: 31.07.2021).

84. Драгомирецкая Н. В., Бондарчук Г. Ф., Малыгина Т. И., Заболотная И. Б. Коррекция скрытых нарушений углеводного обмена минеральными

водами у больных с патологией органов пищеварения. *Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини: наук.-практ. конф. з міжнар. участю* (Одеса, 28–29 трав. 2003 р.). Одеса, 2003. С. 179–180.

85. Драгомирецкая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Новые возможности немедикаментозного лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроентерологія*. 2014. № 2 (52). С. 42–45.

86. Драгомирецкая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Перспективы применения природных лечебных факторов у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия*. 2017. № 1/2 (89/90). С. 65 (Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні: наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Одеса, 26–27 трав. 2016 р.)

87. Драгомирецкая Н. В., Малыхина Т. И., Заболотная И. Б. Скрытые нарушения углеводного обмена у больных с патологией органов пищеварения и их коррекция минеральными водами. *Сучасні аспекти курортології та відновлювального лікування* : матеріали наук.–практ. конф. (м. Хмільник, 6–7 трав. 2003 р.). Хмільник, 2003. С. 49–50.

88. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Динаміка ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки під впливом немедикаментозної терапії. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2017. № 2. С. 114 (Здобутки кафедри фізіотерапії, курортології та відновлювальної медицини та її роль в становленні та розвитку реабілітаційної медицини: наук.-практ. конф. Харків, 2–3 жовт. 2017 р.: матеріали)

89. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Роль внутрішнього застосування мінеральної води курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю,

присвяч. 140-річчю курорту Моршин, 27–28 верес. 2018 р., Моршин : зб. тез. Моршин, 2018. С. 24–25.

90. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Шевченко Н. О. Можливості використання лужних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 6. С. 31–36.

91. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Чернова Е. М., Попова И. Р. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени. *Российские медицинские вести*. 2012. Т. 17, № 3. С. 19–24.

92. Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – *современный взгляд на проблему*. *Лечащий врач*. 2010. № 5. С. 52–54.

93. Драпкина О. М., Шифрина Ю. О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности. *Артериальная гипертензия*. 2010. Т. 16, № 5. С. 436–440.

94. ДСТУ ISO 5479:2009. Статистичне опрацювання даних. Критерії відхилення від нормального розподілу (ISO 5479:1997, IDT).

95. Дьяченко А. А., Красовицкий З. И., Дьяченко А. Г. Вирусный гепатит С: этиопатогенез и иммунопатология. *Сучасні інфекції*. 2001. № 2. С. 66–75.

96. Дьяченко А. А., Красовицкий З. И., Дьяченко А. Г. Продукция цитокинов при инфекции вирусом гепатита С. *Сучасні інфекції*. 2001. № 3. С. 17–25.

97. Ежов В. В., А. Ю. Царёв, Т. Е. Платунова. Применение сухих углекислых ванн в клинической практике. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2017. №2. С. 63–80.

98. Експериментальне обґрунтування використання мінеральних вод курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / І. Б. Заболотна, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща та ін. *Art of medicine*. 2018. № 3 (7). С. 186–189.

99. Ершов Ф. И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов. *Вестник РАМН*. 2006. № 9–10. С. 45–50.

100. Жданов К. В., Гусев Д. А., Шахманов Д. М. Взаимосвязи между АлАТ, виремией и некоторыми субпопуляциями лимфоцитов при ХГС / К. В. Жданов. *Материалы Юбилейной Российской научной конференции с международным участием, посвященной 175-летию со дня рождения С. П. Боткина* (Санкт-Петербург, 29-31 мая 2007 г.). СПб., 2007. С. 239.

101. Жилина А. А. Клинические и патогенетические особенности различных форм неалкогольной жировой болезни печени : автореф. дис. ...канд. мед. наук. Чита, 2012. 18 с.

102. Журавлева Л. В., Лахно О. В., Цивенко О. И. Опыт применения пробиотиков при неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 6 (80). С. 105–112.

103. Журкин А. Т., Фирсов С. А., Маркова М. В. Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2001. № 5. С. 28–31.

104. Журкин А. Т., Фирсов С. А., Тюренкова Н. В. Особенности функционирования иммунной системы у больных различными формами гепатита С. *Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов* (Санкт-Петербург, 29–31 окт. 2003 г.). СПб., 2003. С. 139.

105. Заболотна І. Б. Диференційовані методи відновлювального лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі використання природних та преформованих чинників (експериментально-клінічні дослідження): автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Одеса, 2019. 22 с.

106. Заболотная И. Б. Новые немедикаментозные технологии в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Містобудівне планування і управління прибережними територіями: матеріали міжнар. наук.-практ. конф.* (смт. Сергіївка, Одеська обл., 12–13 жовт. 2017 р.). Сергіївка, 2017. С. 27–28.

107. Завелевич М. П., Деев В. А., Рыбалко С. Л. Современные представления о системе интерферона. *Лабораторная диагностика*. 2004. № 4. С. 65–72.

108. Зайцев И. А., Потий В. В. Биопсия печени и неинвазивный мониторинг степени активности и стадии заболевания у лиц с хроническими заболеваниями печени. *Consilium medicum*. 2012. С. 2–8.

109. Значение билиарной дисфункции в развитии неалкогольной жировой болезни печени у лиц пожилого возраста / М. Е. Дорофеев, Е. Д. Ли, О. О. Кузнецов и др. *Клиническая геронтология*. 2012. № 1/2. С. 23–26.

110. Значення імунологічних показників для активності процесу у хворих на хронічний гепатит С / В. М. Козько, Г. О. Соломенник, О. Є. Бондар [та ін.]. *Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів* : зб. праць наук.-практ. конф. (Харків, 2005 р.). Харків, 2005. С. 104–105.

111. Знойко О. О. Практические аспекты применения первой безинтерфероновой схемы лечения хронического гепатита С в России – 3D-терапия (паритапревир / ритонавир + омбитасвир + дасабусвир). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015. № 3. С. 96–103.

112. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Лапшин А. В., Павлов Ч. С. Стандартный интерферон- $\alpha$  в лечении больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. Т. 17, № 1. С. 14–19.

113. Игнатов В. А. Профиброгенные цитокины и их связь с маркерами фиброза у больных хроническим гепатитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2001. № 3. С. 59–61.

114. Игнатова Т. М. Естественное течение хронической HCV-инфекции. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2002. Т. 12, № 2. С. 20–30.

115. Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной тяжести / О. В. Масалова,

А. Г. Абулмеджидова, К. В. Моргунов [и др.]. *Вопросы вирусологии*. 2003. № 4. С. 15–19.

116. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1 $\beta$  человека / В. Г. Конусова, Е. С. Романова, И. В. Чурилова [и др.]. *Цитокины и воспаление*. 2003. Т. 2, № 1. С. 20–27.

117. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина, Т. И. Серова [и др.]. *Терапевтический архив*. 2003. № 2. С. 7–9.

118. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите / А. С. Логинов, Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина [и др.]. *Терапевтический архив*. 2001. № 2. С. 17–20.

119. Іваннікова О. Є. Стан глутатіонової протиперекисної системи й інтерферогенезу у вагітних, хворих на хронічний гепатит С. *Одеський медичний журнал*. 2010. № 3. С. 43–46.

120. Кадиев А. М. Клиническое значение интерлейкинов с противовоспалительной активностью у больных хроническим гепатитом и циррозом печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2000. 22 с.

121. Калинина О. В. Мукомолов С. Л. Молекулярная эпидемиология гепатита С. *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы*. 2000. № 3. С. 9–15.

122. Калмыкова Е. А. Изменение характера иммунологических нарушений в процессе комплексной терапии хронического вирусного гепатита С. *Вестник восстановительной медицины*. 2006. № 2 (16). С. 36–38.

123. Капсалямова Э. Н., Ерекешова Г. К., Сакипова З. Б. Возможности бентонитов в разработке лекарственных форм. *Вестник КазНМУ*. 2014. № 5. С. 60–62.

124. Карімов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології. *Лабораторна діагностика*. 2005. № 1 (31). С. 7–13.

125. Карпов С. Ю., Крель П. Е. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности. *Клиническая медицина*. 2005. № 1. С. 14–19.

126. Качество жизни лиц молодого возраста, больных хроническим гепатитом С / Д. А. Лиознов, С. Л. Николаенко, О. В. Горчакова, А. Г. Дьячков. *Журнал инфектологии*. 2012. Т. 4, № 2. С. 56–59.

127. Кетлинский С. А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. *Иммунология*. 2002. № 2. С. 77–79.

128. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение пациентов с гепатитом С. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015. № 2 (11). С. 112–130.

129. Козлова И. В., Сафонова М. В. Клинико-морфологические особенности поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при хронических гепатитах. *Клиническая медицина*. 2008. № 9. С. 46–50.

130. Козько В. М., Бондар О. Є., Соломенник Г. О., Вінокурова О. М. Динаміка показників імунної відповіді у хворих на хронічний гепатит С. *Хіміотерапія та імунотерапія інфекційних хвороб* : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 30 трав.–1 черв. 2005 р.). Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. С. 40–42.

131. Козько В. Н., Бондарь А. Е., Соломенник А. О. Содержание CD4-позитивных лимфоцитов периферической крови как прогностический фактор эффективности терапии больных хроническим гепатитом С. *Врачебная практика*. 2002. № 5. С. 54–58.

132. Козько В. Н., Соломенник А. О., Бондарь А. Е. Прогностическое значение некоторых иммунологических показателей у больных вирусным гепатитом С. *Лабораторная диагностика*. 2004. № 1. С. 25–31.

133. Колесник Ю. М., Рябоконе Е. В. Показатели иммунного статуса у больных HCV-инфекцией в зависимости от репликативной активности вируса. *Запорожский медицинский журнал*. 2002. № 5. С. 10–14.

134. Колеснікова О. В., Дубров К. Ю., Крахмалова Е. О. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентністю та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому. *Український терапевтичний журнал*. 2013. № 3. С. 81–84.

135. Колиуш О. И. Иммунологические механизмы в патогенезе хронического вирусного гепатита С. *Сучасні інфекції*. 2001. № 3. С. 110–115.

136. Комплексное лечение больных вирусным гепатитом с включением озонотерапии / А. Л. Чернышов, Р. М. Филимонов, А. В. Карасев и др. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2008. № 3. С. 19–22.

137. Комшилова К. А., Трошина Е. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2015. Т. 12, № 2. С. 35–39.

138. Константинов Д. Ю., Суздальцев А. А. Состояние и роль перекисного окисления липидов у пациентов с хроническим гепатитом с (генотип 1b) до и после проведения противовирусной терапии. *Казанский медицинский журнал*. 2014. Т. 95, № 5. С. 736–739.

139. Корой П. В. Система протеина С при хронических заболеваниях печени и противовирусная терапия. *Клиническая медицина*. 2008. № 2. С. 63–66.

140. Корой П. И. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ставрополь, 2010. 41 с.

141. Корочкина О. В., Собчак Д. М., Михайлова Е. А., Монакова Э. А. Показатели цитокиновой регуляции иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С. *Клиническая медицина*. 2003. № 9. С. 49–53.

142. Красавцев Е. Л., Мицура В. М., Жаворонок С. В. Содержание некоторых цитокинов у больных хроническим гепатитом С с различным спектром антител к вирусу гепатита С и морфологическими изменениями. *Юбилейная Российская научная конференция, посвящ. 175-летию со дня*



рождения С.П. Боткина: материалы (Санкт-Петербург, 29–31 мая 2007 г.). СПб., 2007. С. 257–258.

143. Куликов А. Г., Воронина Д. М. Питьевые минеральные воды в лечении и реабилитации. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2017. № 3. С. 116–120.

144. Куртуков М. В. Дисбиоз кишечника у больных вирусными циррозами печени с печеночной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013. 16 с.

145. Кушнир И. Э. Роль цитокинов в развитии хронических вирусных гепатитов. *Врачебная практика*. 2001. № 3. С. 59–62.

146. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Нилов Т. В., Черкашова Е. А. Роль метаболитов кишечной микрофлоры в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 11. С. 124–133.

147. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2001. 408 с.

148. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. 443 с.

149. Леонова Л. М. Особенности иммуногематологического статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 17 с.

150. Лишневская А. Г., Чемич Н. Д. Изменения клинико-биохимических, иммунологических и интегративных показателей у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса и степени активности. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 485–494.

151. Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Волжанин В. М., Гусев Д. А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. СПб.: ФОЛИАНТ 2006. 192 с.

152. Маев И. В., Андреев Д. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы, медикаментозная коррекция. *Consilium medicum*. 2012. № 2. С. 36–39.

153. Маев И. В., Ивашкина И. Ю., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 3. С. 125–129.

154. Маев И. В., Полунина Т. Е., Полунина Е. В. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение. *Клиническая медицина*. 2009. № 11. С. 12–17.

155. Маевская Е. А., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии. *Лечащий врач*. 2014. № 8. С. 14–20.

156. Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. № 28 (5). С. 105–116.

157. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита : практ. рук. / под ред. А. А. Шептулина; пер. с нем. М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА. 1999. 432 с.

158. Макашова В. В., Флоряну А. И. Вирусологический ответ и состояние системы интерферона и цитокинов у больных хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2008. Т. 80, № 11. С. 7–10.

159. Малий В. П. Вірусний гепатит С. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2014. № 4 (73). С. 11–16.

160. Малий В. П., Гололобова О. В. Стан цитокінової регуляції у хворих на хронічний гепатит С. *Сучасні інфекції*. 2007. № 2. С. 13–17.

161. Малий В. П., Швайченко А. О., Пеньков Д. Б., Танчук Ю. В. Оцінка показників імунного статусу у хворих на гепатит С. *Інфекційні хвороби – загально медична проблема: матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 27–29 верес. 2006 р.)*. Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. С. 74–76.

162. Малый В. П. Хронический гепатит С: клиника, диагностика, лечение. *Лікування та діагностика*. 2004. № 2. С. 18–24.
163. Малый В. П., Звягинцева Т. Д., Титовский С. П. HCV-инфекция (острая и хроническая). Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. Киев, 2005. 292 с.
164. Маммаев С. Н. Динамика показателей цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении  $\alpha$ -интерфероном. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001. № 1. С. 39–43.
165. Мансуров Х. Х., Мироджов Г. К., Мансурова Ф. Х., Сатарова М. И. Хронические гепатиты вирусной этиологии (клиника, диагностика и лечение). *Проблемы гастроэнтерологии*. 2002. № ½ (22). С. 17–32.
166. Маркушева Л. И., Самсонов В. А., Саруханова А. Г. Содержание интерлейкинов ИЛ-2 и ИЛ-4 в сыворотке крови больных псориазом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001. № 10. С. 17.
167. Махова Г. Е., Лобачёва А. В., Семёнова С. В. «Сухие» углекислые ванны на этапе реабилитации в условиях кардиологического санатория. *Физические факторы и здоровье человека: 5-й Всерос. съезд физиотерапевтов и курортологов*; Рос. науч. форум: труды. Москва, 2002. С. 222–223.
168. Машков О. Л., Леонов Б. И., Бочкарев В. К. Восстановление психосоматического состояния человека при воздействии резонансно-акустических колебаний. *Курортные новости*. 2008. № 5. С. 34–38.
169. Мезенцева М. В., Наровлянский А. Н., Оспельникова Т. П., Ершов Ф. И. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии. *Вопросы вирусологии*. 2002. Т. 47, № 1. С. 44–47.
170. Мельниченко Г. А., Елисеева А. Ю., Маевская М. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. Т. 21, № 2. Р. 45–53.

171. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, А. О. Буеверов и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000. № 5. С. 7–13.

172. Минеральные воды в реабилитации больных с неалкогольными поражениями печени на стационарном этапе / Н. В. Ефименко, А. С. Кайсинова, З. В. Мецаева и др. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012. № 1. С. 17–20.

173. Минушкин О. Н. Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы. *Лечащий врач*. 2012. № 2. С. 45–49.

174. Мицура В. М., Красавцев Е. Л. Специфический гуморальный иммунный ответ при хроническом гепатите С на фоне интерферонотерапии. *VI Российский съезд врачей-инфекционистов: материалы* (Санкт-Петербург, 29–31 октября, 2003 г.). СПб., 2003. С. 255.

175. Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа / Л. А. Звенигородская, А. М. Мкртумян, Н. В. Шинкин и др. *Медицинский совет*. 2017. № 20. С. 20–25.

176. Мінеральні води України / за ред. Е. О. Колесника, К. Д. Бабова. Київ: Купріянова, 2005. 576 с.

177. Модифікація способу життя шляхом корекції харчової поведінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / А. С. Свінціцький, Г. А. Соловйова, Н. В. Динник та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 2 (94). С. 23–28.

178. Мороз Л. В., Андросова О. С. Застосування озонотерапії в комплексному лікуванні хворих на гепатит С. *Харківська хірургічна школа*. 2007. № 3. С. 99–100.

179. Мукомолов С. Л. Вирусный гепатит С. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1994. 36 с.

180. Мутихова Х. Ш. Перекисное окисление липидов и антиперекисная защита у больных вирусными поражениями печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2005. 24 с.

181. Нагоев Б. С., Боллоева Ж. Л. Оценка состояния прооксидантной и антиоксидантной систем у больных вирусными гепатитами в разные периоды заболевания. *Юбилейная Российская научная конференция*, посвящ. 175-летию со дня рождения С.П. Боткина: материалы (Санкт-Петербург, 29–31 мая 2007 г.). СПб., 2007. С. 273–274.

182. Нагоев Б. С., Иванова М. Р. Динамика изменений супероксиддисмутазы и каталазы лейкоцитов у больных вирусными гепатитами с парентеральным механизмом заражения. *Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів*: зб. праць наук.-практ. конф. (Харків, 2005 р.). Харків, 2005. С. 151–152.

183. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними: монографія / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, Н. Є. Болдирєва та ін. Київ: Інтерсервіс, 2017. 182 с.

184. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, етіологія і патогенез, напрямки діагностики та терапії (огляд літератури та власні дані) / О. В. Земляніцина, І. П. Дунаєва, В. І. Савенко та ін. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 7. С. 54–63.

185. Невзорова Т. Г., Сологуб Т. В., Кулбужева М. И., Татарова Н. А. Особенности клинического течения хронической формы HCV-инфекции и состояние антиоксидантной защиты у беременных. *VI Российский съезд врачей-инфекционистов*: материалы (Санкт-Петербург, 29–31 окт., 2003 г.). СПб., 2003. С. 270–271.

186. Неінвазивна діагностика ступеня стеатозу та фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки / А. С. Свінціцький, Г. А. Соловійова, Н. В. Динник та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2. (88). С. 106–113.

187. Никитин В. Ю., Сухина И. А., Цыган В. Н., Гусев Д. А. Иммунологическая характеристика стадий хронического гепатита С и оценка

факторов иммунной системы как прогностических критериев заболевания. *Журнал инфектологии*. 2009. Т. 1, № 1. С. 30–40.

188. Никитин Е. В., Верба Н. В., Верещагина А. И. Перекисное окисление липидов (пол), антиоксидантная система (аос) и гемостаз: у здоровых людей и при гепатитах (сообщение первое). *Гепатологія*. 2013. № 3. С. 5–20.

189. Никитин Е. В., Миронов В. Ю., Пясецкий Б. Н., Сервецкий К. Л. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе хронических вирусных гепатитов. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика*. Київ, 2000. Вип. 9, кн. 4. С. 117–120.

190. Никулин Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 376 с.

191. Ніколенко О. Ю., Курченко А. І., Ніколенко В. Ю. Взаємозв'язок порушень у клітинному імунітеті та антиоксидантній системі у хворих на хронічний вірусний гепатит С. *Імунологія та алергологія: Наука і практика*. 2010. № 1. С. 24–29.

192. Новак Г. О. Вплив «сухих» вуглекислих ванн у відновлювальному лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією. *Український бальнеологічний журна.л*. 2005. № 3/4. С. 48–55.

193. Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. С. 23–26.

194. Осна Н., Хагина Э., Вильгерт Н. Дисбаланс активности Th 1 и 2 – типов в патогенезе хронического гепатита С и возможности его коррекции. *Иммунология*. 1998. № 6. С. 40.

195. Особенности биологического действия минеральных вод разной минерализации / К. Д. Бабов, Т. А. Золотарева, Б. А. Насибуллин и др. Киев: КИМ, 2009. 60 с.

196. Особенности синтеза цитокинов при хроническом вирусном гепатите С / Е. В. Бавашева, М. Х. Турьянов, О. Н. Ватагина и др. *VI Российский съезд врачей-инфекционистов: материалы* (Санкт-Петербург, 29–31 окт., 2003 г.). СПб., 2003. С. 22.

197. Особенности схем противовирусной терапии хронического гепатита С / А. С. Паньков, О. В. Нуриахметова, А. П. Ефремова и др. *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы*: сб. трудов X Ежегод. Всерос. конгр. по инфекцион. болезням с междунар. участием (Москва, 26–28 февр. 2018 г.). М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2018. С. 164.

198. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом / Е. А. Маевская, И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый и др. *Лечащий врач*. 2016. № 4. С. 22–26.

199. Оценка эффективности системы внешней оценки качества определения антител к вирусу гепатита С в сети скрининговых лабораторий / С. Н. Кузин, Н. А. Малышев, В. В. Зверев и др. *Вопросы вирусологии*. 2008. № 1. С. 41–44.

200. Парфенов А. И. Энтерология на рубеже XX и XXI веков. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004. № 3. С. 41–44.

201. Пентюк Н. О., Харченко Н. В., Харченко В. В. Оксидативний стрес та інсулінорезистентність у пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією: зв'язок з генотипом вірусу, стеатозом та фіброзом печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2008. № 3. С. 25–29.

202. Петухов В. А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте. *РМЖ*. 2002. Т. 10, № 4. С. 77–89.

203. Пичугина Л. В., Ильинская А. Н., Черноусов А. Д., Пинегин Б. В. Иммунодиагностика Th1-зависимых иммунодефицитов. *Аллергология и иммунология*. 2004. Т. 5, № 1. С. 17–18.

204. Плотникова Е. Ю., Борщ М. В., Краснова М. В., Баранова Е. Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной

контаминации тонкой кишки в клинической практике. *Лечащий врач*. 2013. № 2. С. 52–56.

205. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство. М.: Медицина, 2005. 768 с.

206. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина, Ч. С. Павлов и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003. № 2. С. 32–37.

207. Покровский В. И., Непомнящих Г. И., Толоконская Н. П. Хронический гепатит С: современные представления о пато и морфогенезе. Концепция противовирусной стратегии гепатоцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003. Т. 135, № 4. С. 364–376.

208. Полунина Т. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. *Consilium medicum*. 2012. № 2. С. 5–9.

209. Понежева Ж. Б. Изучение интерферонового статуса у больных хроническим вирусным гепатитом В, С, В+С. *Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 31 берез. – 1 квіт. 2005 р.). Харків, 2005. С. 176–177.

210. Посібник по відтворенню експериментальних моделей розповсюджених нозологічних форт та їх верифікація / Б. А. Насибуллін, С. Г. Гуца, К. Д. Бабов та ін. Одеса: Поліграф, 2018. 82 с.

211. Пришляк О. Я., Пюрик В. Ф., Кондрин О. Є., Андрусин Л. І. Вплив крапель Береш Плюс на стан імунної системи та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит С. *Сімейна медицина*. 2007. № 4. С. 34–36.

212. Про затвердження методичних рекомендацій з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних ресурсів та преформованих лікувальних засобів: Наказ МОЗ України від 28.09.2009 р. № 692. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0692282-09#Text> (дата звернення: 31.08.2021).



213. Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах: Наказ М-ва освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249. *Офіційний вісник України*. 2012. № 24. Ст. 942.

214. Прогностическое значение определения ИЛ6 в сыворотке крови и цитохрома Р450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С / Ю. В. Коротчаева, Л. М. Самоходская, А. И. Сперанский и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2008. № 2. С. 42–47.

215. Продукция цитокинов у больных хроническими вирусным гепатитом С на фоне лечения интерфероном- $\alpha$  / С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина, С. А. Луговская и др. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001. № 8. С. 45–48.

216. Ратникова Л. И., Колесников А. Б. Антиоксидантная терапия при хроническом гепатите С. *Российский медицинский журнал*. 2009. № 2. С. 35–36.

217. Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Шаройко В. В. Комбинированные препараты прямого противовирусного действия при хроническом гепатите С. Новый препарат Викайра Пак в терапии хронического гепатита С и ВИЧ-коинфекции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015. № 4. С. 91–101.

218. Рахманова А. Г., Неверов В. А., Пригожина В. К. *Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики*. СПб. : Питер, 2001. 576 с.

219. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: рук. для практ. врачей / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов, П. О. Богомоллов и др.; под общ. ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буеверова. М.: Литтера, 2009. Т. 19. 296 с.

220. Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

221. Репс В. Ф. *Экспериментальное обоснование лечебно-профилактического применения питьевых минеральных вод при нарушении функции печени: автореф. дис. ... д-ра биол. наук*. М., 2001. 40 с.

222. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Иммунология*. М.: Мир, 2000. 592 с.

223. Руденко С. А., Сафонов А. Д. Коррекция глутоксимом нарушений функционирования системы антиоксидантной защиты у наркозависимых больных парентеральными вирусными гепатитами. *VI Российский съезд врачей-инфекционистов: материалы* (Санкт-Петербург, 29–31 октября, 2003 г.). СПб., 2003. С. 341–342.

224. Рыдловская А. В., Симбирцев А. С. Функциональный полиморфизм TNFA и патология. *Цитокины и воспаление*. 2005. Т. 4, № 3. С. 4–10.

225. Рыжкина А. В. Оптимизация терапии хронического гепатита С с нарушениями липидного обмена: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 30 с.

226. Рябоконт Е. В. Оценка клеточных показателей иммунного статуса больных с различными формами HCV-инфекции. *Сучасні інфекції*. 2003. № 1. С. 19–24.

227. Рябоконт Е. В., Колесник Ю. М. Содержание в сыворотке крови цитокинов T<sub>H</sub> 1 и T<sub>H</sub> 2 типов у больных хроническим гепатитом С в зависимости от репликативной активности вируса. *Лабораторная диагностика*. 2002. № 4. С. 11–13.

228. Рябоконт О. В. Вміст CD16+ лімфоцитів у хворих на хронічний гепатит С залежно від реплікативної активності вірусу. *Інфекційні хвороби*. 2002. № 4. С. 26–28.

229. Рябоконт О. В. Цитокиновий статус у хворих на хронічний гепатит С при різних результатах інтерферонотерапії. *Інфекційні хвороби*. 2005. № 2. С. 12–15.

230. Рябоконт О. В., Андрейчин М. А., Колесник Ю. М. Показники імунного статусу та їх значення для оцінки ефективності інтерферонотерапії у хворих на хронічний гепатит С. *Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України* (Тернопіль, 30 трав. – 1 черв. 2005 р.). Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. С. 307–310.

231. Рябоконт О. В., Колесник Ю. М. Показники клітинного імунітету у хворих на хронічний гепатит С з різним рівнем активності трансаміназ у сироватці крові. *Запорізький медичний журнал*. 2003. № 4. С. 7–9.

232. Рябоконт О. В., Колесник Ю. М., Таманський В. О. Вміст трансформуючого фактору росту 1 $\alpha$  і інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на HCV-інфекцію. *Лабораторна діагностика*. 2003. № 3. С. 6–9.

233. Сагалова О. И. Безинтерфероновая противовирусная терапия хронического гепатита С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. № 2. С. 14–18.

234. Сафонов А. Д., Конвай В. Д., Высокогорский В. Е. Терапевтическая эффективность препарата "Глутоксим" при лечении вирусных гепатитов. *Актуальные вопросы базовой и клинической фармакологии*. Приложение к журналу "Омский научный вестник». Омск: Изд-во ОГМА, 2002. С. 131–133.

235. Северов М. В. Обратимость фиброза и цирроза печени при HCV-инфекции. *Гепатологический форум*. 2008. № 1. С. 2–6.

236. Семененко Т. А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С. *Вирусные гепатиты*. 2000. № 1. С. 3–9.

237. Семенова И. В., Понежева Ж. Б. Современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии. *Архивъ внутренней медицины*. 2015. № 6 (26). С. 14–20.

238. Сенников С. В., Курамшин Д. Х., Толоконская Н. П., Козлов В. А. Экспрессия генов и продукция основных регуляторных цитокинов при вирусном гепатите С. *Цитокины и воспаление*. 2003. Т. 2, № 4. С. 10–13.

239. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы. М.: Медицина. Здоровье, 2003. 240 с.

240. Сепиашвили Р. И. Функциональная система иммунного гомеостаза. *Аллергология и иммунология*. 2003. Т. 4, № 2. С. 5–14.

241. Силибинин и родственные ему вещества – прямые ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С / А. Ahmed-Belkacem, N. Ahnou,

L. Barbotte et al. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. 2011. № 1. С. 33–43.

242. Симбирцев А. С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику. *Медицинская иммунология*. 2001. Т. 3, № 3. С. 431–438.

243. Симбирцев А. С. Клиническое применение препаратов цитокинов. *Иммунология*. 2004. № 4. С. 247–251.

244. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004. Т. 3, № 2. С. 16–21.

245. Симбирцев А. С. Цитокины: новые подходы к диагностике и терапии. *Аллергология и иммунология*. 2003. № 2. С. 62–63.

246. Синдром оксидативного стресу у хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності, сполучений із холестирозом жовчного міхура та його корекція урсолізином і фітозасобом Гепар-ПОС / Т. П. Гарник, В. О. Терьошин, Я. А. Стоцька та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2013. № 1. С. 9–17.

247. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В. Т. Ивашкин, С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина и др. *Иммунология*. 2001. № 1. С. 46–49.

248. Скворцов В. В. Peroксидація ліпидов и антиоксидантная система в гепатологии. *Гепатология*. 2003. № 3. С. 7–13.

249. Скрипник І. М., Мандрика Л. Ю. Ефективність  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти у комплексному санаторно–курортному лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, ускладненим полінейропатією. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. № 4. С. 113–119.

250. Скрипник І. М., Мельник Т. В., Потяженко М. М. Клінічна гепатологія: навч. посібник. Полтава: Дивосвіт, 2007. 424 с.

251. Скрыпник И. Н. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG\_L\_04443. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 2. С. 64–71.

252. Собчак Д. М., Корочкина О. В., Монакова Э. А. Оценка показателей цитокинового спектра у больных хроническим гепатитом С при лечении препаратами интерферона- $\alpha$ . *Терапевтический архив*. 2005. Т. 77, № 2. С. 70–72.

253. Современные возможности и перспективы лечения больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, Т. И. Малыгина и др. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2011. № 3. С. 34–36.

254. Содержание лептина и адипонектина в крови у больных хроническим гепатитом С с нарушениями углеводно-жирового обмена / Т. В. Антонова, Н. С. Жевнерова, М. А. Романова и др. *Журнал инфектологии*. 2014. Т. 6, № 3. С. 71–78.

255. Содержание цитокинов Th1 и Th2 – типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская, А. Н. Силков и др. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*. 2001. № 1. С. 57–61.

256. Созинова Ю. М., Гайфуллина Э. Г., Саматова Э. М., Петрушкина Е. Н. Этиотропное лечение хронического вирусного гепатита С 1В генотипа на стадии цирроза печени. *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы*: сб. трудов X Ежегод. Всерос. конгр. по инфекцион. болезням с междунар. участием (Москва, 26–28 февр. 2018 г.). М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2018. С. 210.

257. Солменник А. О., Анцыферова Н. В., Бондарь А. Е. Состояние показателей липидного обмена у больных хроническим гепатитом С. *Актуальні проблеми медицини*. 2012. Т. 12, № 3. С. 94–97.

258. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. СПб.: ТЕЗА, 1998. 306 с.

259. Сорокина Е. И. Сухие углекислые ванны в лечении и профилактике. М., 2016. 87 с.

260. Соцька Я. А., Гарник ТП., Санжаревська І. В. Вплив комбінованої засоби бонджигару на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності, поєднаний з

хронічним некалькульозним холециститом при проведенні медичної реабілітації. *Український медичний альманах*. 2010. Т. 13, № 1. С. 144–149.

261. Спивак Н. Я., Лазаренко Л. Н., Михайленко О. Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. Киев: Фитосоциоцентр, 2002. 164 с.

262. Справочник по лабораторной диагностике Синево / под ред. О. В. Небыльцовой. Киев: ООО «Доктор-Медиа», 2011. 420 с.

263. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.

264. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косивцова М. А., Тыщенко И. А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание. *Вестник ВолгГМУ*. 2016. № 2 (58). С. 8–14.

265. Субпопуляционная структура иммунокомпетентных клеток периферической крови и содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С+В / Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская, В. С. Кожевников и др. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. 2002. № 1. С. 42–48.

266. Сукачев В. С. Оценка морфофункционального состояния тонкой кишки у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 13 с.

267. Сукманський О. І. Цитокіни – нова система біорегуляторів. *Вісник стоматології*. 2003. № 3. С. 69–74.

268. Суслов А. Г. КВЧ–пунктура в комплексном восстановительном лечении пациентов с вирусными заболеваниями печени. *Рефлексотерапия*. 2008. № 3/4. С. 54–55.

269. Суслов А. Г. КВЧ–пунктура в комплексном восстановительном лечении пациентов с вирусными заболеваниями печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 23 с.

270. Сучасні погляди на проблему дисбіозу кишечника та терапевтичні аспекти відновлення еубіозу: посібник для лікарів / за ред. Г. В. Дзяка, І. І. Гриценко, Л. Р. Шостакович-Корецької, В. І. Залевського. Київ, 2004. 36 с.

271. Тадеева А. К., Отараева Б. И., Плахтий Л. Я. Состояние прооксидантной системы при хроническом вирусном гепатите В+С и циррозе печени. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011. Т. 18, № 4. С. 157–159.

272. Ткач С. М., Дорофеев А. Э., Чеверда Т. М., Купчик Л. М. Патогенетическая роль кишечной микробиоты при заболеваниях печени. *Український медичний часопис*. 2015. № 5 (109). С. 76–80.

273. Ткач С. М., Чеверда Т. Л., Казнодий А. В. Роль кишечно-печеночной ассоциации и кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 5 (85). С. 96–108.

274. Ткаченко Л. И., Малеев В. В., Сариева Д. М. Нарушение липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Архивъ внутренней медицины*. 2015. № 6. С. 50–56.

275. Тодоріко Л. Д., Рихліцька К. В. Цитокіни – нова система регуляції захисних реакцій організму, їх роль у формуванні запалення. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2004. Т. 3, № 1. С. 91–96.

276. Улащик В. С. Резонансные явления и их значение для физиотерапии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2006. № 4. С. 3–10.

277. Уровень адипонектина и выраженность фиброза печени у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом / А. Ф. Новикова, Д. Ю. Константинов, А. А. Суздальцев и др. *Журнал инфектологии*. 2018. № 10 (2). С. 98–102. URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-98-102> (дата обращения 31.08.2021)

278. Уровень цитокинов воспаления и характер аутоиммунных нарушений у больных вирусным гепатитом С / М. Н. Алленов, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова и др. *Инфекционные болезни*. 2006. Т. 4, № 3. С. 6–8.

279. Фадеенко Г. Д., Кушнир И. Э., Никифорова Я. В. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени: возможности и перспективы. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 7 (99). С. 79–91.

280. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С / К. Р. Дудина, К. А. Царук, С. А. Шутько и др. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015. № 4 (15). С. 84–92.

281. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001. 223 с.

282. Харченко Н. В. Вільнорадикальне окислення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити. *Гастроентерологія*. 2001. Вип. 32. С. 504–509.

283. Харченко Н. В., Бабак О. Я. Гастроентерологія. Київ, 2007. 720 с.

284. Харченко Н. В., Склярів Є. Я., Анохіна Г. А., Аксентійчук Х. Б. Роль порушень кишкового мікробіоценозу в розвитку гіперхолестеринемії. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 5 (85). С. 76–82.

285. Хронический вирусный гепатит С: структурно-метаболический и цитогенетический статус лимфоцитов / И. О. Наследникова, Н. В. Рязанцева, Н. В. Токарева и др. *VI Российский съезд врачей-инфекционистов: материалы* (Санкт-Петербург, 29-31 окт., 2003 г.). СПб., 2003. С. 268–269.

286. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени / В. И. Совалкин, Г. Р. Бикбавова, Н. А. Жуков и др. *Гепатология*. 2005. № 1. С. 4–7.

287. Цитокиновый профиль у больных хроническими вирусными гепатитами с фиброзом и циррозом печени / Е. Р. Черных, Н. М. Старостина, О. Ю. Леплина и др. *Медицинская иммунология*. 2006. Т. 8, № 4. С. 539–546.

288. Чабан Т. В. Взаємозв'язок процесів ПОЛ/АОЗ, системи цитокінів, клітинного імунітету у хворих на хронічний гепатит С та їх корекція: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.13. Одеса, 2008. 384 с.

289. Чемич М. Д., Лішневська А. Г. Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту с у хворих, які отримують протівірусну терапію з використанням пегільованих інтерферонів. *Гепатологія*. 2017. № 1 (35). С. 32–39.



290. Чихачева Е., Тетерина Л., Селиверстов П., Радченко В. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени. *Врач*. 2012. № 7. С. 34–39.

291. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с.

292. Шевченко Л. Ю. Интерферон-система. Молекулярно-біологічні аспекти. *Інфекційні хвороби*. 2007. № 2. С. 69–73.

293. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практ. руководство / под. ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 864 с.

294. Шмелева Е. В. Иммунокомпетентные клетки как мишень для терапии хронического гепатита С. *Лечащий врач*. 2011. № 4. С. 62–65.

295. Элиминация hcv-инфекции: история с продолжением / К. В. Жданов, К. В. Козлов, В. С. Сукачев и др. *Журнал инфектологии*. 2018. № 10(4). С. 6–13.

296. Ягмур В. Б. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування. *Гастроентерологія*. 2013. № 3. С. 138–147.

297. Ягода А. В., Гейвандова И. И., Шубиев И. М., Супрунева Д. С. Фактор некроза опухоли  $\square$  при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции. *Иммунология*. 2000. № 2. С. 36–38.

298. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis / F. Poordad, C. Hezode, R. Trinh et al. *The New England journal of medicine*. 2014. Vol. 370, N 21. P.1973–1982. DOI: 10.1056/NEJMoa1402869

299. Adinolfi L. E. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations / L. E. Adinolfi, L. Rinaldi, B. Guerrera et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 6, N 17. P. 803.

300. Afdhal N. H. Immunology and pathogenesis of hepatitis C virus. American Association for the study of liver diseases. 51st Annual meeting and postgraduate course, October 27, 2000.

301. Alter H. J., Seeff L. B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Seminars in Liver Disease*. 2000. Vol. 20, № 1. P.17–35.

302. Amini M., Poustchi H. Hepatitis C virus spontaneous clearance : immunology and genetic variance. *Viral Immunology*. 2012. Vol. 25, № 4. P. 241–248.

303. Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014. Vol. 15, N 1. P. 121–130.

304. Associations among clinical, immunological and viral quasicpecies measurements in advanced chronic hepatitis C / A. L. Rothman, C. Morishima, H. L. Bonkovsky et al. *Hepatology*. 2005. Vol. 41, N 3. P. 617–625. DOI: 10.1002/hep.20581

305. Barrera F., George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clinical Liver Disease*. 2014. Vol. 18. P. 91–112.

306. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 9, N 16. P. 715–732. doi:10.4254/wjh. v9. i16.715.

307. Bernabucci V., Villa E. The role played by gender in viral hepatitis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2014. Vol. 244. P. 90–94.

308. Biron C. A. Interferons  $\alpha$  and  $\beta$  as immune modulators – a new look. *Immunity*. 2000. Vol. 14. P. 661–664.

309. Blackard J. T., Kemmer N., Sherman K. E. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology*. 2006. Vol. 44. P. 15–22.

310. Browning J. Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology*. 2006. Vol. 44. P. 466–471.

311. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *Hepatology*. 2015. Vol. 62. P. 47–64.

312. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17, N 9. P. 1575. doi: 10.3390/ijms17091575.

313. Chang K. M., Reherman B., Chisari F. V. Immunopathology of hepatitis C. Springer Seminar. *Immunopathology*. 1997. Vol. 19. P. 57–68.

314. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD / Z. Permutt, T. A. Le, M. R. Peterson et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012. Vol. 36, N 1. P. 22–29.

315. Decrease in hepatic CD 56 (+) T cells and alpha 24 (+) natural killer T cells in chronic hepatitis C viral infection / T. Deignan, M. P. Curry, D. G. Doherty et al. *Journal Hepatology*. 2002. Vol. 37, N 1. P. 101–108.

316. Decrease of CD 56 (+) T cells and natural killer cells in cirrhotic livers with hepatitis C may be involved in their susceptibility to hepatocellular carcinoma / N. Kawarabayashi, S. Seki, K. Hatsuse et al. *Hepatology*. 2000. Vol. 32, suppl. 5. P. 962–969.

317. Diagnosis and management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine et al. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 107. P. 811–826.

318. Di-Bisceglie A. M. Hepatitis C. *Lancet*. 1998. Vol. 351, N 9099. P. 351–355.

319. Di-Bisceglie A. M. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Journal of Hepatology*. 2000. Vol. 31, N 4. P. 1014–1018.

320. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease / K. Yasutake, M. Kohjima, K. Kotoh et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, N 7. P. 1756–1767. doi:10.3748/wjg.v20.i7.1756.

321. Differential induction of serum interleukin-6 and -12 by interferon-alpha and – beta administration in chronic hepatitis C patients / M. Kido, N. Kumagai, K. Toda et al. *Hepatology Research*. 2003. Vol. 27, N 2. P. 101–108.

322. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union*. 2010. Vol. 276. P. 0033–0079.

323. Doppler ultrasound of hepatic blood flow for noninvasive evaluation of liver fibrosis compared with liver biopsy and transient elastography / Lutz H.H., Gassler N., Tischendorf F.W. et al. *Digestive diseases and sciences*. 2012. Vol. 57, N 8. P. 2222–2230. DOI: 10.1007/s10620-012-2153-0

324. Dynamics of hepatitis C virus (HCV) RNA-dependent RNA polymerase NS5B in complex with RNA / P. Karam, M.H. Powdrill, H. W. Liu et al. *The Journal of biological chemistry*. 2014. Vol. 289, N 20. P. 14399–14411. DOI: 10.1074/jbc.M113.529743

325. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon-alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy / D. M. Jensen, T. R. Morgan, P. Marcellin et al. *Hepatology*. 2006. Vol. 43, N 5. P. 954–960. DOI: 10.1002/hep.21159

326. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.

327. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials / S. Chiu, J. L. Sievenpiper, R. J. de Souza et al. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014. Vol. 68. P. 416–423.

328. El-Shabrawi M. H., Kama N. M. Burden of pediatric hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 19, N 44. P. 7880–7888.

329. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*. 2015. Vol. 63, № 1. P. 199–236.

330. Expansion of peripheral blood CD5+ B cells is associated with mild disease in chronic hepatitis C virus infection / M. P. Curry, L. Golden-Mason, N. Nolan et al. *Journal Hepatology*. 2000. Vol. 32, N 1. P. 121–125.

331. Fan X. G., Liu W. E., Li C. Z. Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection. *Mediators of Inflammation*. 1998. Vol.7, N 4. P. 295–297.

332. Farrell G. C., Lartet C. Non-alcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006. Vol. 43. P. 99–112.

333. Fournier E., Raymond Dandavino. [Hepatitis C Virus Genotype 7, a New Genotype Originating from Central Africa](#) / D. G. Murphy, E. Sablon, J. Chamberland et al. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015. Vol. 53, iss. 3. P. 967–972.

334. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower, C. Estes, S. Blach et al. *Journal Hepatology*. 2014. Vol. 61, suppl. 1. P. S45–57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.

335. Gundermann K. J., Kuenker A., Kuntz E., Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacological Reports*. 2011. Vol. 63. P. 643–659.

336. Hagan L. M., Schinazi R. F. Best strategies for global HCV eradication. *Liver International*. 2013. Vol. 33, suppl. 1. P. 68–79.

337. Hajarizadeh B., Grebely J., Dore G. J. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013. Vol. 10, N 9. P. 553–562.

338. Harwood H. J. Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*. 2011. Vol. 17. P. 543–556.

339. HCV-related nervous system disorders / S. Monaco, S. Ferrari, A. Gajofatto et al. *Clinical & developmental immunology*. 2012. Vol. 2012. P. 236148. DOI: 10.1155/2012/236148

340. Health-related Quality of Life in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associates With Hepatic Inflammation / Y. Huber, M. Boyle, K. Hallsworth et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17, N 10. P. 2085–2092.

341. Heim M. H. Innate immunity and HCV. *Journal Hepatology*. 2013. Vol. 58, N 3. P. 564–574.

342. Hepatitis C virus seroprevalence among people who inject drugs and factors associated with infection in eight Russian cities / R. Heimer, K. Eritsyanyan, Barbour et al. *BMC Infectious Diseases*. 2014. Vol. 14, suppl. 6. P. s12.

343. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy / F. Ansaldi, A. Orsi, L. Sticchi et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, N 29. P. 9633–9652.

344. Hepatitis C epidemiology in Belgium / P. Van Damme, W. Laleman, P. Stärkel et al. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2014. Vol. 77, N 2. P. 277–279.

345. Hepatitis C virus capsid protein and intracellular lipids interplay and its association with hepatic steatosis / M. S. Afzal, N. U. Zaidi, J. Dubuisson et al. *Hepatitis Monthly*. 2014. Vol.14, N 8. P.e17812.

346. Hepatitis C virus replication and Golgi function in brefeldin A-resistant hepatoma-derived cells / R. Farhat, L. Goueslain, C. Wychowski et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 9. P.e74491.

347. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis / D. [Kralj](#), [L. V. Jukić](#), [S. S. Ijević](#) et al. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016. Vol. 4, N 1. P. 66–75. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00051

348. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis / V. Paradis, G. Perlemuter, F. Bonvoust et al. *Hepatology*. 2001. Vol. 34, N 4 (Pt 1). P. 738–744. DOI: 10.1053/jhep.2001.28055

349. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease / A. Tannapfel, H. Denk, H. P. Dienes et al. *Virchows Archiv*. 2011. Vol. 458, N 5. P. 511–523.

350. [Identification of Novel HCV Genotype and Subtypes in Patients Treated with Sofosbuvir-Based Regimens](https://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_52.htm). URL: [https://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD\\_52.htm](https://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_52.htm) (Last accessed: 07.09.2021).

351. Immunology and liver diseases. Proceedings of the Falk Workshop 2009. Liver and metabolic syndrome. Proceedings of the Falk Symposium 171. October 15-18, 2009. Hannover, Germany. Workshop dedicated to the 80th birthday of Karl-Hermann Meyer zum Bueschenfelde. Hannover, 2009. 108 p.

352. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: randomized controlled trial / A. Mangia, N. Minerva, D. Bacca et al. *Hepatology*. 2007. Vol. 47, N 1. P. 43–50.

353. Insulin resistance and chronic liver disease / T. Kavaguchi, E. Taniguchi, M. Itou et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2011. Vol. 3, N 5. P. 99–107.

354. Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD / M. Pasarin, J. G. Abraldes, A. Rodriguez-Vilarrupla et al. *Journal of hepatology*. 2011. Vol. 55, N 5. P. 1095–1102.

355. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3 / L. Abenavoli, M. Masarone, V. Peta et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 41, N 20. P.15233–15240.

356. Irshad M., Mankotia D. S., Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 19, N 44. P. 7896–7909.

357. Izquierdo L. Simeprevir for the treatment of hepatitis C virus infection / L. Izquierdo, F. Helle, C. François et al. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2014. Vol. 7. P. 241–249. DOI: 10.2147/PGPM.S52715

358. Kamal S. M. Pharmacogenetics of hepatitis C: transition from interferon-based therapies to direct-acting antiviral agents. *Hepatic medicine*. 2014. Vol. 6. P. 61–77. DOI: 10.2147/HMER.S41127

359. Kim D., Kim W. R., Kim H. J., Therneau T. M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United State. *Hepatology*. 2013. Vol. 57. P. 1357–1365.

360. Kwo P. Y., Zhao R. Boceprevir: a user's guide. *Clinics in liver disease*. 2011. Vol. 15, N 3. P. 537–553.

361. Machado M. V., Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *Journal of Hepatology*. 2013. Vol. 58, N 5. P. 1007–1019. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.021

362. McCaffrey K., Boo I., Pountourios P., Drummer H. E. Expression and characterization of a minimal hepatitis C virus glycoprotein E2 core domain that retains CD81 binding. *Journal of virology*. 2007. Vol. 81, N 17. P. 9584–9590. DOI: 10.1128/JVI.02782-06

363. Metabolic cofactors play an important role in fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C / A. Alberti, A. Vario, S. Boccato et al. *Hepatology*. 2002. Vol. 36. P. 195–200.

364. Milic S., Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment. *Digestive diseases*. 2012. Vol. 30, N 2. P. 158–62. DOI: 10.1159/000336669

365. Mondelli M. U., Cerino A., Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *Journal of hepatology*. 2005. Vol. 42, Suppl. 1. P. 108–114. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.017

366. Montano-Loza A., Meza-Junco J., Remes-Troche J. M. Pathogenesis of hepatitis C virus infection. *Revista de investigation clinica*. 2001. Vol. 53, N 6. P. 561–568.

367. Negro F., Sanyal A. G. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver International*. 2009. Vol. 29, Suppl. 2. P. 26–37.

368. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide / A. Casini, E. Ceni, R. Calzano et al. *Hepatology*. 1997. Vol. 25. P. 361–367.



369. New evidence of replication of hepatitis C virus in short-term peripheral blood mononuclear cell cultures / F. A. Di Lello, A. C. Culasso, C. Parodi et al. *Virus Research*. 2014. Vol. 13. P. 191–199.

370. Nonalcoholic fatty liver disease – A multisystem disease? / I. Micolasevic, S. Milic, T. Turk et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, N 43. P. 9488–9505. DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9488

371. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE / I. Doycheva, J. Cui, P. Nguyen et al. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016. Vol. 43, N 1. P. 83–95. DOI: 10.1111/apt.13405

372. Nouredin M., Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Current gastroenterology reports*. 2014. Vol. 16, N 1. – P. 365. DOI: 10.1007/s11894-013-0365-x

373. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / N. Baršić, I. Lerotic, L. Smircic–Duvnjak et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 18, N 30. P. 3945–3954.

374. Patel A., Harrison S. A. Hepatitis C virus infection and nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology & Hepatology*. 2012. Vol 8, N 5. P. 305–312.

375. Pawlotsky J. M. Mechanism of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C. *Antiviral research*. 2003. Vol. 59, N 1. P. 1–11. DOI: 10.1016/s0166-3542(03)00088-3

376. Pawlotsky J. M. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. *Seminars in liver disease*. 2014. Vol. 34, N 1. P. 22–29. DOI: 10.1055/s-0034-1371007

377. Pawlotsky J. M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2013. Vol. 59, N 2. P. 375–382. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.030

378. Phylogeny and molecular evolution of the hepatitis C virus / P. Jackowiak, K. Kuls, L. Budzko et al. *Infection, genetics and evolution*. 2014. Vol. 21. P. 67–82. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.10.021

379. Poynard T., Bedosa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997. Vol. 349, N 9055. P. 825–832. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8

380. Psychological, lifestyle and social predictors of hepatitis C treatment response: a systematic review / V. A. Sublette, M. W. Douglas, K. McCaffery et al. *Liver international*. 2013. Vol. 33, N 6. P. 894–903. DOI: 10.1111/liv.12138

381. Rajoriya N., Fergusson J. R., Leithead J. A., Klenerman P. Gamma Delta T-lymphocytes in Hepatitis C and Chronic Liver Disease. *Frontiers in immunology*. 2014. Vol. 5. P. 400. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00400

382. Rates and risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, V. Ratziu, F. Charlotte et al. *Journal of hepatology*. 2001. Vol. 34, N 5. P. 730–739. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)00097-0

383. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T-cells and NK-cells. *Nature medicine*. 2013. Vol. 19, N 7. P. 859–868. DOI: 10.1038/nm.3251

384. Rehermann B., Chisari F. V. Cell mediated immune response to the hepatitis C virus. *Current topics in microbiology and immunology*. 2000. Vol. 242. P. 299–325. DOI: 10.1007/978-3-642-59605-6\_14

385. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss / K. Hallsworth, G. Fattakhova, K. G. Hollingsworth et al. *Gut*. 2011. Vol. 60, N 9. P. 1278–1283. DOI: 10.1136/gut.2011.242073

386. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response / A. J. Muir, F. F. Poordad, J. G. McHutchison et al. *Hepatology*. 2011. Vol. 54, N 5. P. 1538–1546. DOI: 10.1002/hep.24549

387. Riva E., Scagnolari C., Turriziani O., Antonelli G. Hepatitis C virus and interferon type III (interferon lambda 3/interleukin-28B and interferon lambda 4): genetic basis of susceptibility to infection and response to antiviral treatment.

*Clinical microbiology and infection*. 2014. Vol. 20, N 12. P. 1237–1245. DOI: 10.1111/1469-0691.12797

388. Rotella D. P. The discovery and development of boceprevir. *Expert opinion on drug discovery*. 2013. Vol. 8, N 11. P. 1439–1447. DOI: 10.1517/17460441.2013.843525

389. Sakamoto N. Future perspectives of hepatitis C therapeutics. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 2014. Vol. 89, N 1. P. 13–15.

390. Seeff L. B. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002. Vol. 36, Suppl. 1. P. 35–46.

391. Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations / L. E. Adinolfi, L. Rinaldi, B. Guerrera et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17, N 6. P. 803. DOI: 10.3390/ijms17060803

392. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2014. Vol. 7, N 3. P. 131–140. DOI: 10.1177/1756283X13515825

393. The I148M PNPLA3 polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls / L. Valenti, R. Rametta, M. Ruscica et al. *BMC gastroenterology*. 2012. Vol. 12. P. 111. DOI: 10.1186/1471-230X-12-111

394. The role of smallintestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor-alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / A. Wigg, I. C. Robert-Thompson, R. B. Dymock et al. *Gut*. 2001. Vol. 48, N 2. P. 206–211. DOI: 10.1136/gut.48.2.206

395. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers / G. Tosone, A. E. Maraolo, S. Mascolo et al. *World journal of hepatology*. 2014. Vol. 6, N 8. P. 538–548. DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.538

396. Ward J. W. The epidemiology of chronic hepatitis C and one-time hepatitis C virus testing of persons born during 1945 to 1965 in the United States. *Clinics in liver disease*. 2013. Vol. 17, N 1. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.cld.2012.09.011

397. WHO, 2018. URL: <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c> (Last accessed: 02.10.2018).

398. Zhan Y. T., An W. Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16, N 37. P. 4652–4660.

399. Zhirong L., Uddin M. A., Zhanxue S. FT-IR and XRD analysis of natural Na-bentonite and Cu (II)-loaded Na-bentonite. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2011. Vol. 79, N 5. C. 1013–1016. DOI: 10.1016/j.saa.2011.04.013

400. Zieliński A. Sexual behaviour and the risk of HCV infection. *Przegląd epidemiologiczny*. 2014. Vol. 68, N 1. P. 1–3.

**ДОДАТКИ**

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Застосування природних та преформованих фізичних чинників у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С : посібник / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. Одеса : Фенікс, 2013. 120 с. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні глав посібника).*

2. Feasibility of combined use of antiviral therapy and health resort factors in patients with chronic hepatitis C / N. V. Dragomiretska, G. M. Izha, I. B. Zabolotna, M. V. Kalinichenko. *Journal of Health Sciences*. 2011. Vol. 1, N 4. P. 51–55. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

3. Возможности комплексного применения противовирусной терапии и электромагнитного излучения миллиметрового диапазона у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецькая, В. С. Белокриницкий, Н. В. Калиниченко, В. Н. Калиниченко, А. Н. Ижа. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2012. № 4 (30). С. 117–123. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

4. Ефективність віброакустичної терапії у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2012. № 3 (71). С. 26–30. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

5. Ефективність комплексного застосування протівірусної терапії, мінеральної води та віброакустичної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко,

Н. О. Шевченко. *Гастроентерологія* : міжвід. зб. 2012. № 46. С. 327–337. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

6. Опыт комплексного применения противовирусной терапии, минеральной воды и КВЧ-терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация* : сб. науч. статей. Минск, 2012. № 14. С. 243–249. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

7. Застосування природних та преформованих фізичних чинників в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С — обґрунтування використання / N. V. Dragomiretska, N. O. Shevchenko, G. M. Izha, I. V. Zabolotna, M. V. Kalinichenko. *Journal of Health Sciences*. 2013. Vol. 3, N 4. P. 153–163. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

8. Доцільність використання вітафонотерапії у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко. *Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія*. 2013. № 3. С. 28–31. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

9. Нові можливості підвищення ефективності протівірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, М. В. Калініченко, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Т. 1 (102), вип. 3. С. 72–76. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

10. Новые возможности коррекции побочных эффектов противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, Н. А. Шевченко. *Медико-*

*социальная экспертиза и реабилитация* : сб. науч. статей Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы экспертизы и реабилитации», 24 мая 2013 г., г. Минск. 2013. Вып. 15. С. 358–361. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

11. Клінічний досвід комплексного застосування протівірусної терапії, природних та преформованих фізичних чинників у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Гастроентерологія* : міжвід. зб. 2013. Вип. 1 (47). С. 60–64. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

12. Іжа Г. М., Калініченко М. В. Методи альтернативного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. Т. 80, № 6. С. 13–18. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

13. Use of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C / N. Dragomiretskaya, A. Izha, N. Kalinichenko, M. Szark-Eckardt, M. Klimczyk, M. Cieslicka, R. Muskieta, K. Pruzik, M. Napierala, H. Zukowska, W. Zukow. *Open Medicine*. 2015. Vol. 10, iss. 1. DOI: 10.1515/ med-2015-0032. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

14. Досвід застосування мінеральної води в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Гастроентерологія*. 2016. № 1 (59). С. 48–52. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*



15. Драгомирецкая Н. В., Ижа А. Н. Оптимизация лечения больных хроническим вирусным гепатитом С с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроэнтерология*. 2016. № 3/4. С. 11–15. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

16. Izha A. Opportunities for the use of natural and preformed physical factors in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with associated non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, N 12. P. 254–263.

17. New opportunities for the use of “dry” carbon dioxide baths in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis with related non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska, I. Zabolotna, S. Gushcha. *International Journal of Current Advanced Research*. 2020. Vol. 9, iss. 06(B). P. 22458–22461. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

18. Izha A. Prospects for the use of «dry» carbon dioxide baths in patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease (literature review and own research). *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 6. P. 341–349.

19. Izha A. **Clinical experience of using mineral water and vitafonotherapy in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease.** *Balneo Research Journal*. 2020. Vol. **11**, N 2. P. 230–235. DOI: 10.12680/ balneo.2020.345

20. Izha A. The role of the internal use of mineral water in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 226–235.

21. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування мінеральної води в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Г. М. Іжа, Н. В. Драгомирецька, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща, І. Б. Заболотна. *Вісник морської медицини*. 2020. № 2. С. 98–108. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

22. Clinical and experimental substantiation of the use of bentonite suspension in the complex rehabilitation of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska, S. Gushcha, A. Plakida. *Balneo Research Journal*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 472–476. doi: 10.12680/balneo.2020.381 *(Особистий внесок — брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

23. Клінічний досвід застосування протівірусних препаратів на санаторно-курортному етапі лікування у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко. *Актуальні питання внутрішньої медицини* : наук.-практ. конф. 21–22 квіт. 2011 р., м. Чернівці : матеріали. Чернівці : Медуніверситет, 2011. С. 47–48. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

24. Поиск альтернативных путей повышения эффективности лечения хронического вирусного гепатита С / А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко. *Молоді вчені у розбудові санаторно-курортної справи* : матеріали наук.-практ. міжнар. конф. молодих вчених. 14–15 квіт. 2011 р., м. Одеса. Одеса, 2011. С. 13–14. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

25. Ефективність застосування КВЧ-терапії та мінеральної води в комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко.

*Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : міжнар. мед. конгрес. 25–27 верес. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 70. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

26. Опыт коррекции побочных эффектов противовирусной терапии у больных ХВГС / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Т. И. Малыгина, Н. А. Шевченко. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012. № 2/3. С. 28. (Санкт-Петербург – Гастро-2012 : матер. 14-го междунар. Славяно-Балтийского науч. форума) (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

27. Опыт применения стандартной противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, Н. А. Шевченко, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Н. В. Калиниченко. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2012. Т. 8, № 2. С. 143. (Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии : XII конгр. физиотерапевтов и курортологов Автономной Республики Крым. 19–20 апр. 2012 г., г. Евпатория : материалы). (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

28. Драгомирецкая Н. В., Ижа А. Н., Калиниченко Н. В. Хронический вирусный гепатит С — «ласковый убийца»? *Современные технологии омоложения. Диагностика, профилактика и коррекция осложнений* : междунар. конф. Украинского общества эстетической медицины. 24–25 мая 2012 г., г. Одесса : материалы. Одесса, 2012. С. 52–53. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

29. Возможности использования виброакустической терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, А. Н. Ижа, Н. А. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Современная курортология: проблемы, решения, перспективы* : VI междунар. науч. конгр. 23–24 апр. 2013 г.,

*Продовження дод. А*

г. Санкт-Петербург. СПб., 2013. С. 70–71. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

30. Возможность использования минеральных вод у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Н. О. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2013. Т. 19, № 2. С. 122. (Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии : XIII конгр. физиотерапевтов и курортологов Автономной Республики Крым. 18–19 апр. 2013 г., г. Евпатория : материалы). *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

31. Опыт комплексного применения противовирусной терапии, минеральной воды, КВЧ- и виброакустической терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Перспективи розвитку системи медичної реабілітації* : матеріали наук.-практ. конф. медпрацівників залізничних та санаторно-курортних закладів України, присвяч. 60-річчю з дня заснування санаторію «Медичний центр реабілітації залізничників» Південно-Західної залізниці. 16–17 трав. 2013 р., м. Хмільник. Хмільник, 2013. С. 63–64. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

32. Клінічний досвід застосування мінеральної води, КВЧ- та вітафонтерапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Актуальні проблеми внутрішньої медицини — класичні уявлення і сучасні тенденції* : IX Південноукр. наук.-практ. конф. 2 квіт. 2014 р., м. Одеса : матеріали. Одеса, 2014. С. 106–107. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

33. Драгомирецкая Н. В., Ижа А. Н., Бабенко Д. Л. Эффективность применения природных и преформированных физических факторов у больных

хроническим вирусным гепатитом С. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. № 5. С. 52–53. (Санкт-Петербург – Гастро-2014 : матер. 16-го междунар. Славяно-Балтийского науч. форума). *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез)*.

34. Ефективність внутрішнього прийому мінеральної води «Шаянська» у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини : 10-та ювіл. південно-укр. наук.-практ. конф. 9 квіт. 2015 р., м. Одеса : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2015. С. 66–67. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез)*.

35. Ефективність застосування природних та преформованих фізичних чинників у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *VI Конгрес Південно-Східно Європейського Медичного Форуму ; XIV З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства. 9–12 верес. 2015 р., м. Одеса : матеріали. Одеса, 2015. С. 360–361. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез)*.

36. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М. Клінічний досвід внутрішнього застосування мінеральної води «Шаянська» у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти санаторно-курортної справи : V міжнар. наук. конф. молодих вчених. 14–15 трав. 2015 р., м. Одеса, Україна : матеріали. Одеса, 2015. С. 11–12. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез)*.

37. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б. Застосування мінеральної води «Шаянська» у лікуванні хворих на хронічний вірусний

*Продовження дод. А*

гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 1/2. С. 53 (Матеріали XVI Підсумкової наукової сесії ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»). (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

38. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б. Клінічний досвід лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки. *Градостроительное планирование и управление прибрежными территориями* : междунар. науч. -практ. конф. 19–20 сент. 2016 г., пгт. Сергеевка Одесской области : материалы. Сергеевка, 2016. С. 49–50. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

39. Іжа Г. М. Клінічний досвід застосування пробіотичних препаратів у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 3 (87). С. 45–46. (Роль відновлювального та санаторно-курортного лікування у сучасній медицині : VI міжнар. наук. конф. молодих вчених. 29 черв. 2016 р., м. Одеса).

40. Сучасні підходи щодо лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки у санаторно-курортних умовах. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2017. № 1/2. С. 66. (Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні : наук.-практ. конф. 26–27 трав. 2017 р., м. Одеса : матеріали). (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

41. Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Гуца С. Г. Вплив внутрішнього застосування мінеральної води у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки. *Природні лікувальні ресурси — стан, проблеми, перспективи використання* : XIX

Підсумкова наук. сесія інституту. 11–12 берез. 2020 р., м. Одеса : матеріали. Одеса : Поліграф, 2020. С. 44–45. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

42. Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Калініченко М. В., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О., Малихіна Т. І. : пат. 66975 Україна, МПК (2011) А61К 35/02 (2006.01) А61Р 31/00 А61Н 23/00. № u201108697 ; заявл. 11.07.2011 ; опубл. 25.01.2012, Бюл. № 2. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

43. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С / Драгомирецька Н. В., Калініченко М. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О., Малихіна Т. І. : пат. 74021 Україна, МПК А61Н 39/00. № u201204912 ; заявл. 19.04.2012 ; опубл. 10.10.12, Бюл. № 19. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

44. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Калініченко М. В., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О. : пат. 87110 Україна, МПК (2013.01) А61Н 39/00 А61К 35/02 (2006.01). № u201308665 ; заявл. 09.07.2013 ; опубл. 27.01.14, Бюл. № 2. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

45. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Калініченко М. В. : пат. 101772 Україна, МПК А61К 35/08 (2015.01) А61Р1/16 (2006.01). № u201503947 ; заявл. 24.04.2015 ; опубл. 25.09.2015, Бюл. № 18. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

46. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Шевченко Н. О. : пат. 107986 Україна, МПК (2016.01) А61Н 33/

14 (2006.01) А61N 1/ 00. № u201600142 ; заявл. 04.01.2016 ; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 2. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

47. Спосіб корекції побічних реакцій протівірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С : інформ. лист № 231 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2011. 3 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

48. Спосіб підвищення ефективності протівірусної терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С : інформ. лист № 135 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2013. 3 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

49. Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С, які не відповідають на стандартну протівірусну терапію : інформ. лист № 258 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2014. 4 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

50. Відновлювальне лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки із внутрішнім застосуванням кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води : інформ. лист № 229 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; Міністерство охорони здоров'я України ;



Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2016. 4 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа)*.

51. Застосування природних та преформованих фізичних чинників у диференційованому комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С : метод. рекомендації (113.12/256.12) / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко, І. Б. Заболотна ; ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України». Київ, 2012. 23 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні методичних рекомендацій)*.

52. Диференційоване застосування кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки : метод. рекомендації (120.16/275.16) / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України». Київ, 2016. 18 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні методичних рекомендацій)*.

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Матеріали дисертації були оприлюднені на таких форумах:

1. Підсумкова науково-практична конференція ДУ «Український НДІ медичної реабілітації і курортології МОЗ України» (м. Одеса 2011–2017, форма участі – усна доповідь).

2. Науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Чернівці, 2011), науково-практичній конференції «Молоді вчені у розбудові санаторно-курортної справи» (м. Одеса, 2011, форма участі – публікація тез).

3. Міжнародна конференція Українського товариства естетичної медицини «Сучасні технології омолодження. Діагностика, профілактика та корекція ускладнень» (м. Одеса, 2012, форма участі – публікація тез).

4. Міжнародний Слав'яно-Балтійський науковий форум «Гастроентерологія Санкт-Петербурга» (м. Санкт-Петербург, 2012, форма участі – публікація тез).

5. Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2012, форма участі – публікація тез).

6. VI Міжнародний науковий конгрес «Сучасна курортологія: проблеми, рішення, перспективи» (м. Санкт-Петербург, 2013, форма участі – публікація тез).

7. XII з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства (м. Київ, 2013, форма участі – публікація тез).

8. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання формування здорового способу життя та використання оздоровчих технологій» (м. Херсон, 2013, форма участі – публікація тез).

9. IV Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених «Новітні технології медичної реабілітації в санаторно-курортних умовах» (м. Одеса, 2013, форма участі – усна доповідь).

10. IX південно-українська науково-практична конференція «Актуальні проблеми внутрішньої медицини — класичні уявлення і сучасні тенденції» (м. Одеса, 2014, форма участі – публікація тез).

11. X ювілейна південно-українська науково-практична конференція «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини» (м. Одеса, 2015, форма участі – публікація тез).

12. V міжнародна науково-практична конференція молодих вчених «Сучасні аспекти санаторно-курортної справи» (м. Одеса, 2015, форма участі – усна доповідь).

13. VI конгрес південно-східноєвропейського медичного форуму та XIV з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства (м. Одеса, 2015, форма участі – публікація тез).

15. Міжнародна науково-практична конференція «Містобудівне планування і управління прибережними територіями» (сmt Сергіївка, Одеська обл., 2016, форма участі – публікація тез).

16. VI Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених «Роль відновлювального та санаторно-курортного лікування у сучасній медицині» (м. Одеса, 2016, форма участі – усна доповідь).

17. Міжнародна науково-практична конференція «Містобудівне планування і управління прибережними територіями» (сmt Сергіївка, Одеська обл., 2017, форма участі – публікація тез).

18. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (м. Полтава, 2017, форма участі – усна доповідь).

19. Науково-практична конференція «Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах

Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації. Присвячена 140-річчю курорту Моршин» (м. Моршин, 2018, форма участі – усна доповідь).

20. Науково-практична конференція «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта, до 75-річчя з дня народження д. мед. н., проф. І. І. Дегтярьової» (м. Полтава, 2018, форма участі – усна доповідь).

21. Український гастроентерологічний тиждень (м. Одеса, 2019, форма участі – усна доповідь).

22. ХХІІ Національна школа гастроентерологів, гепатологів України (м. Київ, 2020, форма участі – усна доповідь).

23. Міжнародна конференція «Лікування та реабілітація у практиці сімейного лікаря» (м. Одеса, 2020, форма участі – усна доповідь).

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С.
2. Установа, її адрес, виконавець: ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6, поштовий індекс 65014.
3. Джерело інформації: Патент 74021 UA. МПК А61Н 39/00 «Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С» // Драгомирецька Н.В., Калініченко М.В., Іжа Г.М., Заболотна І.Б., Шевченко Н.О, Малихіна Т.І., заявл. № u201204912 від 19.04. 2012 р., опубл. 10.10. 2012 р.
4. **Впроваджено: Миколаївська обласна клінічна лікарня**
5. Термін впровадження: протягом 2014 р.
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом комплексного застосування стандартної противірусної терапії, процедур віброакустичної та КВЧ-терапії та внутрішнього прийому маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-натрієвої мінеральної води.  
За призначеною методикою проліковано 11 хворих на хронічний вірусний гепатит С, серед яких у 45,4 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації функціонального стану печінки та її сонографічних показників, стійкої вірусологічної відповіді, нівеляції побічних ефектів противірусної терапії.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С.
8. Відповідальний за впровадження: мол.н.с. ДУ «Український НДІ МР та К МОЗ України» - Калініченко М.В., тел. (048) 722-35-68.



Продовження дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*Григоренко І.М.*

2015 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С, які не відповідають на стандартну протівірусну терапію.
2. Установа, її адреса, виконавець: ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6, поштовий індекс 65014.
3. Джерело інформації: Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С, які не відповідають на стандартну протівірусну терапію: інформ. лист № 258 / Укладачі: Н. В. Драгомирецька, М. В. Калініченко, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна. – К., 2014. – 4 с.
4. **Впроваджено: Черкаська обласна лікарня**
5. Термін впровадження: протягом 2015 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом комплексного застосування процедур віброакустичної та КВЧ-терапії та внутрішнього прийому маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-натрієвої мінеральної води.  
За зазначеними методиками було проліковано 11 хворих на хронічний вірусний гепатит С, серед яких у 54,54 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації функціонального стану печінки та її сонографічних показників, зниження рівня вірусологічного навантаження.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С.
8. Відповідальний за впровадження:

*Армашев В.В.**Завсостроитель курортного відд. Гілецького Черкаської Обласної лікарні*

Продовження дод. В



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КУ Одеська обласна

клінічна лікарня

Ю.І. Гульченко

« 5 » 2016р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С.
2. Установа, її адреса, виконавець: ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6, поштовий індекс 65014.  
Джерело інформації: Патент 87110 UA, A61H 39/00, A61K 35/02, Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С /Драгомирецька Н. В., Калініченко М. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О. — № у 201308665; Заявл. 09.07.13 р.; опубл. 27.01.14 р. Бюл. № 2.
3. Впроваджено: **КУ Одеська обласна клінічна лікарня**
4. Термін впровадження: протягом 2016 р.
5. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом комплексного застосування процедур віброакустичної та КВЧ-терапії та внутрішнього прийому маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-натрієвої мінеральної води.
6. За призначеною методикою проліковано 13 хворих на хронічний вірусний гепатит С, серед яких у 46,15 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації функціонального стану печінки та її сонографічних показників.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С.
8. Відповідальний за впровадження: заступник головного лікаря поліклінічного розділу, кандидат медичних наук – Левченко О.М.

Продовження дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Головний лікарКЗ ТОР «Тул» В.С. Білар  
2017 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.
2. Установа, її адреса, виконавець: ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6, поштовий індекс 65014.
3. Джерело інформації: Патент 101772 UA, А61К 35/08, А61Р 1/16. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Іжа Г.М., Драгомирецька Н. В.— № у 2015 03947; Заявл. 24.04.15 р.; опубл. 25.09.15 р. Бюл. № 18.
4. Впроваджено: *у КЗ ТОР «Тернопільська національна медична академія»*
5. Термін впровадження: протягом 2017 р.
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом комплексного застосування стандартної протівірусної терапії та внутрішнього прийому маломінералізованої кремнієвої хлоридно-гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води у подвоєному від стандартного режиму дозуванні.
7. За призначеною методикою проліковано 11 хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки, серед яких у 63.63 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації функціонального стану печінки та її сонографічних показників, стійкої вірусологічної відповіді.
8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.
9. Відповідальний за впровадження: *[Signature]* *І. Я. Росицький*



Продовження дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Начальник лікарні  
 Бородай С.В.  
 2017 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.
2. Установа, її адреса, виконавець: ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6, поштовий індекс 65014.
3. Джерело інформації: Відновлювальне лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки із внутрішнім застосуванням кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води: інформ. лист № 229 / Укладачі: Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М.В. Калініченко. К., 2016. – 4 с.
4. Впроваджено: ДУ «Територіальне медичне об'єднання лікарня (з поліклінікою) МВС України по Херсонській області».
5. Термін впровадження: протягом 2017 р.
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом комплексного застосування стандартної противірусної терапії та внутрішнього прийому маломінералізованої кремнієвої хлоридно-гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води у подвоєному від стандартного режиму дозуванні.
7. За призначеною методикою проліковано 8 хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки, серед яких у 62,50 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації функціонального стану печінки та її сонографічних показників, стійкої вірусологічної відповіді.
8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.
9. Відповідальний за впровадження:

Мікор Бірос В. В.



Продовження дод. В



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.
2. Установа, її адреса, виконавець: ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6, поштовий індекс 65014.
3. Джерело інформації: Джерело інформації: Патент 107986 UA, А61Н 33/14, А61Н 1/00. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Іжа Г.М., Драгомирецька Н. В. — № u 2016 00142; Заявл. 4.0116 р.; опубл. 24.06.16 р. Бюл. № 12.
4. Впроваджено: **санаторії «Перлина Прикарпаття»**
5. Термін впровадження: протягом 2018 р.
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом комплексного застосування стандартної протівірусної терапії, внутрішнього прийому маломінералізованої кремнієвої хлоридно-гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води у подвоєному від стандартного режиму дозуванні, процедур «сухих вуглекислих ванн».
7. За призначеною методикою проліковано проліковано 10 хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки, серед яких у 70,00 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації функціонального стану печінки (у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності) та її сонографічних показників, стійкої вірусологічної відповіді.
8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.
9. Відповідальний за впровадження: доктор медичних наук, професор, з.д.н.т. — Драгомирецька Наталія Володимирівна

Продовження дод. В

«Затверджую»  
 Головний лікар  
 КМП «Чернігівська обласна лікарня» УОР  
 Квіденко А.М.  
 « 26 » \_\_\_\_\_ 2019 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.
2. Установа, її адреса, виконавець: ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6, поштовий індекс 65014.
3. Джерело інформації: Патент 107986 UA, А61Н 33/14, А61Н 1/00. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Іжа Г.М., Драгомирецька Н. В.— № у 2016 00142; Заявл. 4.01.16 р.; опубл. 24.06.16 р. Бюл. № 12.
4. Впроваджено: **КМП «Чернігівська обласна лікарня» УОР**
5. Термін впровадження: протягом 2019 р.
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом комплексного застосування стандартної противірусної терапії, внутрішнього прийому маломінералізованої кремнієвої хлоридно-гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води у подвоєному від стандартного режиму дозуванні, процедур «сухих вуглекислих ванн».
7. За призначеною методикою проліковано 9 хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки, серед яких у 77,77 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації функціонального стану печінки (у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності) та її сонографічних показників, стійкої вірусологічної відповіді.
8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.
9. Відповідальний за впровадження:

  
 ПЕТРО ОЛЕГ ПЕТРОВИЧ  
 ЛІКАР

**ОПИТУВАЛЬНИК GSRS**

1. Абдомінальний біль (1, 4 питання)
2. Астенічний синдром (2 питання)
3. Діарейний синдром (11, 12, 14 питання)
4. Диспепсичний синдром (3, 5, 6, 7, 8, 9 питання)
5. Синдром закріпів (10, 13, 15 питання)
6. Шкала сумарного вимірювання (1–15 питання)

1. Чи турбували Вас болі у верхній частині живота або у надчеревній (епігастральній) зоні протягом минулого тижня? (маються на увазі всі види болю).

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

2. Чи турбувала Вас підвищена втомлюваність, загальна слабкість.

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно

3. Чи турбувала Вас відрижка з кислим або гірким присмаком протягом минулого тижня?

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно

4. Чи непокоїли Вас за минулий тиждень болі в животі натщесерце, що супроводжуються бажанням поїсти?

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

5. Чи турбувала Вас за минулий тиждень нудота? (під нудотою розуміється неприємне (дискомфортне) відчуття, яке може привести до блювоти).

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно

6. Чи непокоїло Вас протягом останнього тижня бурчання в животі?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно

7. Чи непокоїло Вас почуття розпирання, переповнення, здуття живота за минулий тиждень?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно

8. Чи турбувала Вас за минулий тиждень відрижка повітрям? (така відрижка часто поєднується зі зменшенням відчуття здуття, переповнення в животі).

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно

*Продовження дод. Г*

9. Чи непокоїло Вас протягом минулого тижня відходження газів через кишечник, яке супроводжується зменшенням відчуття здуття живота?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно

10. Чи непокоїли Вас закрепи протягом минулого тижня (утруднення при спробах спорожнити кишечник)?

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

11. Чи турбувало Вас почастішання випорожнень за минулий тиждень?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно

12. Чи турбували Вас протягом минулого тижня несформовані (кашкоподібний, розм'якшений, розріджений) випорожнення?

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

13. Чи турбували Вас протягом минулого тижня жорсткі (міцні, тверді) випорожнення.

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

14. Турбувала чи Вас за минулий тиждень потреба негайно спорожнити кишечник (бажання негайно сходити в туалет, яким Вам важко керувати)?

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно



*Продовження дод. Г*

15. Чи непокоїло Вас протягом минулого тижня відчуття того, що Ви не можете повністю спорожнити кишечник?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно