



УДК 616.36-002.2-022.6:578.833.2+616.36-003.826:616-056.52]-085
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).23-29](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).23-29)

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ПОЄДНАНИЙ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯМ

Дербак М. А., Лізанець Н. В., Горленко О. М., Сіткар А. Д., Воробець В. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Останнім часом лікування хронічного гепатиту С (ХГС) зазнало суттєвого прогресу. Однак у деяких пацієнтів після успішної ерадикації вірусу гепатиту С за допомогою препаратів прямої противірусної дії (ПППД) може спостерігатися прогресування фіброзу печінки. Темпи прогресування фіброзу пов'язують із різними факторами, серед яких інші захворювання печінки, зокрема алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), а також підвищена маса тіла (ПМТ) і ожиріння.

Мета дослідження. Вивчити ефективність комплексного лікування хворих на хронічний гепатит С, поєднаний із неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки та ожирінням після успішної противірусної терапії.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 82 хворих із діагнозом ХГС, які були поділені на три групи: 1 група – 23 хворих на ХГС + НАЖХП + ожиріння, 2 група – 33 хворих на ХГС + НАЖХП + ПМТ, 3 група – 26 хворих на ХГС. Всі хворі протягом 12 тижнів отримували: софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу. Після 12 тижнів лікування, враховуючи наявність у хворих на ХГС супутню НАЖХП та дисліпідемію: 1 група отримувала розувастатин 10 мг щоденно + урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) по 15 мг/кг ваги на ніч; 2 група – адеметіонін по 1000 мг в/в x 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим його пероральним прийомом по 500 мг x 2 рази в день протягом 20 днів та УДХК по 15 мг/кг ваги на ніч; 3 група лікування не отримувала і склала групу контролю. Контроль ефективності лікування оцінювали через 4 тижні за динамікою клінічних і біохімічних показників, показників ліпідного обміну, Ang-2, TGF- β 1 та показників якості життя.

Результати досліджень. У результаті проведеного лікування встановлено, що під впливом проведеної противірусної терапії зареєстровано нормалізацію показників некрозапальної активності процесу, а саме – знизилася активність трансаміназ (АлАТ, АсАТ). Однак, достовірне зменшення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та АпоВ зареєстровано у хворих 1 групи ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів 2 групи ці зміни виявилися незначними ($p > 0,05$). Зменшення ЛПНЩ та ЛПДНЩ супроводжувалось достовірним підвищенням рівня ЛПВЩ та АпоА1 у сироватці крові хворих 1 групи. Показник СтеатоТесту достовірно зменшився після лікування в 1,7 разу ($p < 0,05$) у пацієнтів 1 групи, тоді як у хворих 2 групи позитивної динаміки не встановлено.

Оцінюючи показники якості життя (ЯЖ) у хворих у результаті проведеного лікування, слід відзначити, що тенденція до покращення спостерігалася в обох групах хворих, однак більш виражена позитивна динаміка встановлена у хворих 2 групи, що отримували адеметіонін з УДХК. Кількість пацієнтів, у яких не було ознак тривожності та депресії за шкалою самооцінки Спілберга-Ханіна в 2 групі після лікування збільшилась у 9,3 разу ($p < 0,01$), тоді як у 1 групі – лише в 3,2 разу ($p < 0,05$).

Висновки. Призначення розувастатину у поєднанні із УДХК хворим на ХГС поєднаний із НАЖХП та супутнім ожирінням після проведеної противірусної терапії веде не лише до нормалізації показників ліпідного обміну, а і до достовірного зменшення ступеня стеатозу печінки. Для покращення якості життя у хворих на ХГС + НАЖХП із підвищеною масою тіла необхідно призначати адеметіонін та УДХК, що є ефективним не лише для нормалізації функціонального стану печінки, трансаміназ, а і зменшує прояви депресії та тривожності.

Ключові слова: хронічний гепатит С, НАЖХП, ожиріння, стеатоз, трансамінази, розувастатин, лікування.

Effectiveness of complex treatment of patients with chronic hepatitis C combined with non-alcoholic fatty liver disease and obesity

Derbak M.A., Lizanets N.V., Horlenko O.M., Sitkar A.D., Vorobets V.V.



Abstract. Introduction. Recently, the treatment of chronic hepatitis C (CHC) has undergone significant progress. However, progression of liver fibrosis may occur in some patients after successful eradication of hepatitis C virus with direct-acting antivirals (DAAs). The rate of progression of fibrosis is associated with various factors, including other liver diseases, as alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), as well as overweight (BMI) and obesity.

Aim. To study the effectiveness of complex treatment of patients with chronic hepatitis C combined with non-alcoholic fatty liver disease and obesity after successful antiviral therapy.

Materials and methods. 82 patients with a diagnosis of CHC were under observation, who were divided into three groups: group 1 – 23 patients with CHC + NAFLD + obesity, group 2 – 33 patients with CHC + NAFLD + overweight, group 3 – 26 patients with CHC. All patients received: sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg once a day for 12 weeks. After 12 weeks of treatment, taking into account the presence of concomitant NAFLD and dyslipidemia in CHC patients: group 1 received rosuvastatin 10 mg daily + ursodeoxycholic acid 15 mg/kg at night; group 2 – ademethionine 1000 mg intravenously x 1 time per day for 10 days followed by oral administration of 500 mg x 2 times a day for 20 days and ursodeoxycholic acid 15 mg/kg of body weight at night; group 3 did not receive treatment and made up the control group. The control of treatment effectiveness was evaluated after 4 weeks by the dynamics of clinical and biochemical indicators, indicators of lipid metabolism, Ang-2, TGF- β 1 and indicators of quality of life.

Results. As a result of the treatment, it was established that a significant decrease in the level of total cholesterol, triglycerides, LDL, VLDL, and ApoB was registered in patients of group 1 ($p < 0,05$), while in patients of group 2, these changes were insignificant ($p > 0,05$). A decrease in LDL and VLDL was accompanied by a significant increase in the level of HDL and ApoA1 in the blood serum of patients in group 1. The SteatoTest indicator significantly decreased after treatment by 1,7 times ($p < 0,05$) in patients of group 1, while no positive dynamics were established in patients of group 2.

Evaluating indicators of the quality of life (QoL) in patients as a result of the treatment, it should be noted that the tendency to improvement was observed in both groups of patients, however, a more pronounced positive trend was established in patients of group 2 who received ademethionine with ursodeoxycholic acid. The number of patients who did not have signs of anxiety and depression according to the Spielberger-Hanin anxiety test self-assessment scale in group 2 after treatment increased by 9,3 times ($p < 0,01$), while in group 1 – only by 3,2 times ($p < 0,05$).

Conclusions. The appointment of rosuvastatin in combination with ursodeoxycholic acid to patients with CHC combined with NAFLD and accompanying obesity after antiviral therapy leads not only to the normalization of lipid metabolism indicators, but also to a significant reduction in the degree of liver steatosis. To improve the quality of life in patients with CHC + NAFLD with increased body weight, it is necessary to prescribe ademethionine and ursodeoxycholic acid, which is effective not only for normalizing the functional state of the liver, transaminases, but also reduces the manifestations of depression and anxiety.

Key words: chronic hepatitis C, NAFLD, obesity, steatosis, transaminases, rosuvastatin, treatment.

Вступ

За даними ВООЗ на хронічний гепатит С (ХГС) хворіють близько 71 млн осіб, а 350-399 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки та ускладнень зумовлених вірусом гепатиту С (ВГС) [1]. Кожного року реєструється 1,75 млн нових випадків ВГС, із яких 70–85 % переходять у ХГС [2]. Довготривала персистенція ВГС в тканині печінки із наступним запаленням веде до ангіогенезу, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [3]. Противірусні препарати прямої дії (ПППД) зробили прорив у лікуванні ХГС із можливістю стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) більше як у 95% хворих [4]. У більшості пацієнтів, які досягли СВВ, спостерігається зменшення ступеня фіброзу печінки та вони мають менший ризик розвитку ГЦК. Однак у деяких пацієнтів після успішної ерадикації ВГС за допомогою ПППД може спостерігатися прогресу-

вання фіброзу печінки та/або розвиток ГЦК [5]. Особливо це стосується хворих у яких до лікування спостерігаються вищі стадії фіброзу. Темпи прогресування фіброзу пов'язують з різними факторами, серед яких інші захворювання печінки, зокрема алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, ко-інфікування вірусом гепатиту В та ВІЛ-інфекція. У кількох дослідженнях повідомлялося, що СВВ після ПППД має сприятливий вплив на глікометаболічний контроль [6–9]. Однак статистично значущий ефект не завжди можна було виявити, і проспективних довгострокових досліджень, які підтверджують цей факт є недостатньо [10–12]. Відомо, що ВГС змінює ліпідні шляхи, щоб посилити свою реплікацію. Компоненти ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) беруть участь у процесі збирання та виділення ВГС [13]. Підвищення ефективності противірусної



терапії на основі інтерферонів у поєднанні із статинами підтверджує значення ліпідів у циклі реплікації ВГС [14–16].

У проспективному дослідженні, що проведене групою дослідників з Mazen Nouredin (США, 2018) показано, що частота стеатозу у пацієнтів із ХГС після СВВ не змінювалась і становила 47–50% [17]. Водночас, є дослідження, які демонструють збільшення ступеня стеатозу після завершення терапії ПППД [18, 19]. Спостереження M.F. Bassendine та спів. довели, що після ерадикації ВГС, рівень загального холестерину в крові зростає, але, внаслідок вже існуючого дисбалансу між фракціями ліпопротеїнів, атеросклеротичні ураження прогресують (автори назвали це «Спадок після персистенції ВГС») [21]. Також Bassendin, Nilssen та інші автори (2017) висунули гіпотезу, що ВГС запускає утворення специфічних антитіл до аполіпопротеїнів, що зумовлює дисбаланс між ліпопротеїнами високої (ЛПВЩ) та низької щільності (ЛПНЩ), з перевагою останніх.

У той же час тайванськими вченими було доведено, що досягнення кліренсу ВГС чітко пов'язане з порушенням ліпідного обміну [22]. У хворих, які були ефективно проліковані пангенотипними противірусними засобами спостерігалось збільшення рівня загального холестерину, ЛПНЩ та інших «проатерогенних» показників ліпідного профілю, а також підвищення центральної артеріальної ригідності, що є несприятливими факторами в контексті серцево-судинної патології.

Мета дослідження

Вивчити ефективність комплексного лікування у хворих на хронічний гепатит С поєднаний із неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням після успішної противірусної терапії.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на кафедрі факультетської терапії за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол № 2/3 від 28.02.2024), а учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС, генотип 1б,

з та без НАЖХП, що погодилися на спостереження.

Критерії вилучення хворих з дослідження: наявність маркерів інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, D), маркерів аутоімунного гепатиту, прийом кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів.

Діагноз ХГС був встановлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням у крові пацієнтів RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994). Діагноз неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів сироваткового ангіопоетину-2 (Ang-2), трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), згідно з інструкціями, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін, активність сироваткових цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) проводились у лабораторіях «Діла» та «Сінево». Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали неінвазивним методом діагностики ФіброМакс, який включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест і НешТест, що проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) у комерційних лабораторіях. Усім учасникам проводили УЗД органів черевної порожнини та визначення показників ліпідного обміну: загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів



високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), аполіпропротеїнів А1 (АпоА1) і В (АпоВ), та цитокінів фіброгенезу Ang-2 і TGF- β 1. Усім хворим на ХГС проводилося психологічне обстеження, що включало індивідуальну бесіду та психодіагностичне тестування за опитувальником, що допускає кількісну оцінку досліджуваних ознак і, відповідно, статистичну обробку результатів. Бланки опитувальників пацієнти заповнювали самостійно згідно зі стандартними вимогами. Використовували опитувальник оцінки рівня особистісної та ситуаційної тривожності «Шкала самооцінки Спілбергера-Ханіна», госпітальну шкалу тривоги та депресії (розроблена Zigmond A.S. та Snaith R.P. у 1983 р.) та проводилася загальна оцінка якості життя (ЯЖ), пов'язаної із здоров'ям, за опитувальником SF-36.

З урахуванням вказаних критеріїв, під спостереженням знаходилося 82 хворих на ХГС, з яких 56 осіб було з ХГС поєднаним із НАЖХП і 26 осіб з ХГС без НАЖХП. Чоловіків було 53,7% (44/82), жінок – 46,3% (38/82). Середній вік пацієнтів – 58,5 \pm 1,5 року. Усім хворим проведено визначення антропометричних показників та встановлено індекс маси тіла (ІМТ) за яким сформовано три групи. Нормальна маса тіла (НМТ) була при ІМТ 18,5–24,9 кг/м², ІМТ > 24,9 кг/м² розцінювали як підвищену масу тіла (ПМТ), а ІМТ > 30,0 кг/м² як ожиріння. Хворі були розділені на три групи: 1 група (n=23) – хворі на ХГС з НАЖХП та ожирінням, 2 група (n=33) – хворі на ХГС + НАЖХП + ПМТ, 3 група (n=26) – хворі на ХГС з НМТ. Всі хворі отримували софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг х 1 раз на добу протягом 12 тижнів.

Після 12 тижнів противірусного лікування, враховуючи наявність у хворих на ХГС супутню НАЖХП та дисліпідемію: 1 група отримувала розувастатин 10 мг щоденно + урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) по 15 мг/кг ваги на ніч; 2 група – адеметіонін по 1000 мг в/в х 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим його пероральним прийомом по 500 мг х 2 р в день – 20 днів та УДХК по 15 мг/кг ваги на ніч; 3 група лікування не отримувала і склала групу контролю. Контроль ефективності комплексного лікування оцінювали за динамікою клінічних і біохімічних показників, показників ліпідного обміну, Ang-2, TGF- β 1 та показників якості життя через 4 тижні.

Аналіз і обробка результатів обстеження здійснювались за допомогою комп'ютерної

програми Statistica for Windows v. 7.0 (StatSoft Inc., США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки результатів. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати досліджень

В результаті проведеного лікування через 12 тижнів повну ерадикацію ВГС, тобто СВВ отримано у 95,1% (78/82) хворих на ХГС. У 4,9 % пацієнтів відповіді не отримано і вони мали високі стадії фіброзу печінки та ожиріння або підвищену масу тіла.

Після проведеного лікування ПППД у всіх хворих відмічено покращення самопочуття. Так зменшилася кількість хворих, які скаржилися на біль, важкість у правому підребер'ї, метеоризм, слабкість та швидку втому, з достовірним переважанням таких у 3 групі. Аналіз отриманих даних вказує на зменшення проявів астено-вегетативного синдрому в 3,7 разу ($p < 0,01$) у хворих 3 групи, тоді як у пацієнтів 1 і 2 груп ознаки швидкої втомлюваності, дратівливості, загальна слабкість зменшились лише в 1,5 та 1,7 разу відповідно ($p < 0,01$). Шкірний свербіж у хворих 3 групи зменшився в 3,4 разу ($p < 0,01$), тоді як у пацієнтів 1 і 2 груп лише в 1,3 разу ($p < 0,05$). Біль у правому підребер'ї зменшився до 6,8% у пацієнтів 3 групи, тоді як у хворих 1 і 2 груп після лікування все ще у 20,0% та 18,0% обстежених відповідно визначали таку скаргу. Також у хворих на ХГС усіх трьох груп під впливом проведеної противірусної терапії зареєстровано нормалізацію показників некрозапальної активності процесу, а саме знизилася активність трансаминаз (АлАТ, АсАТ). Однак, після успішної елімінації ВГС у хворих, що мають супутню НАЖХП та ПМТ або ожиріння виявлено порушення ліпідного обміну, високу активність цитокінів фіброгенезу, ознаки швидкої втомлюваності, дратівливості, загальну слабкість, шкірний свербіж. Тому нами було прийнято рішення продовжити лікування, яке би вплинуло на вище наведені симптоми та попередило б прогресування фібротичних змін печінки.

Після проведеного лікування встановлено достовірне зменшення рівня ЗХ у сироватці крові у хворих 1 групи на 1,67 \pm 0,05 ммоль/л ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів 2 групи ЗХ зменшився лише на 0,24 \pm 0,01 ммоль/л ($p > 0,05$). Рівень ТГ у сироватці крові також достовірно зменшився у хворих 1 групи на 0,62 \pm 0,09 ммоль/л ($p < 0,05$), тоді як у хворих

2 групи лише на $0,16 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$). Рівень ЛПНЩ та ЛПДНЩ у хворих 1 групи достовірно зменшився на $0,91 \pm 0,03$ ммоль/л та на $0,78 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$), тоді як у хворих 2 групи – лише на $0,13 \pm 0,05$ ммоль/л та на $0,22 \pm 0,03$ ммоль/л відповідно ($p > 0,05$). Зменшення показника ЛПНЩ та ЛПДНЩ супроводжувалось підвищенням рівня ЛПВЩ у сироватці крові у обстежених хворих. Достовірно покращення цього показника встановлено у пацієнтів 1 групи – збільшення рівня ЛПВЩ на $0,38 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$), тоді як у хворих 2 групи лише на $0,02 \pm 0,03$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Достовірно зменшення рівня АпоВ на фоні комплексного лікування встановлено лише у хворих 1 групи (зменшення його показника на $0,72 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$)), тоді як у хворих 2 групи лише на $0,25 \pm 0,01$ ммоль/л ($p > 0,05$). Встановлено достовірне збільшення рівня АпоА1 на $0,56 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$), тоді як у хворих 2 групи лише на $0,08 \pm 0,03$ ммоль/л ($p > 0,05$). Отже, потенціювання ефектів розувастатину та УДХК у хворих на ХГС та НАЖХП на тлі ожиріння ведуть до нормалізації ліпідного обміну в цього контингенту пацієнтів, що є важливим моментом для корекції НАЖХП (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ХГС під впливом лікування

Показник		Група		
		1	2	3
ЗХ, ммоль/л	а	$6,02 \pm 0,07$	$5,78 \pm 0,08$	$4,52 \pm 0,04$
	б	$4,35 \pm 0,12^*$	$5,24 \pm 0,02$	$4,47 \pm 0,03$
ТГ, ммоль/л	а	$1,86 \pm 0,03$	$1,82 \pm 0,03$	$1,81 \pm 0,06$
	б	$1,24 \pm 0,08^*$	$1,66 \pm 0,05$	$1,74 \pm 0,03$
ЛПНЩ, ммоль/л	а	$3,55 \pm 0,04$	$3,15 \pm 0,05$	$2,45 \pm 0,08$
	б	$2,64 \pm 0,07^*$	$3,02 \pm 0,06$	$2,38 \pm 0,05$
ЛПДНЩ, ммоль/л	а	$1,34 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,05$	$0,9 \pm 0,04$
	б	$0,56 \pm 0,03^*$	$1,07 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,07$
ЛПВЩ, ммоль/л	а	$0,97 \pm 0,08$	$1,03 \pm 0,07$	$1,14 \pm 0,05$
	б	$1,35 \pm 0,03^*$	$1,05 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,02$
АпоА1, г/л	а	$0,87 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,06$
	б	$1,43 \pm 0,05^*$	$0,97 \pm 0,08$	$1,32 \pm 0,05$
АпоВ, г/л	а	$1,86 \pm 0,08$	$1,77 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,08$
	б	$1,04 \pm 0,05^*$	$1,52 \pm 0,05$	$1,14 \pm 0,07$

Примітки: а – до лікування; б – після лікування; * – відмінності між показниками у хворих до та після лікування достовірні при $p < 0,05$.

Вивчення динаміки рівня Ang-2 у хворих на ХГС після лікування ПППД показало його незначне зниження у пацієнтів без регресу фіброзу ($p = 0,072$). Ці дані перекликаються з даними отриманими Makhlouf M.M. та ін. (2016) [18] та узгоджуються з даними Osawa та ін. (2021), які виявили значне зниження Ang-2 серед пацієнтів із ступенем фіброзу F_{0-3} ($p < 0,001$), та незначне ($p = 0,136$) у пацієнтів із ступенем фіброзу F_4 [19]. Подібні дані отримали Lefere та ін. [20], які виявили, що сироваткові рівні Ang-2 значно вищі у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), ніж у пацієнтів із простим стеатозом печінки.

У хворих на ХГС з низькими стадіями фіброзу ($\leq F_2$) після лікування зареєстровано достовірне зниження рівнів TGF- $\beta 1$ на тлі регресу фіброзу та зменшення некро-запальної активності процесу за даними ФіброМакс. Високий рівень TGF- $\beta 1$ у хворих на ХГС асоційований із ризиком розвитку цирозу та ГЦК, про що повідомляють Radwan M.I. та спів. [22].

Варто відзначити, що показник Стеатотесту достовірно зменшився після лікування в 1,7 разу ($p < 0,05$) у пацієнтів 1 групи, тоді як у хворих 2 групи позитивної динаміки не встановлено. Таким чином, нормалізація функціонального стану печінки та лікування дисліпі-



демії у хворих з ХГС є етапом для покращення клінічної симптоматики, показників вираженості стеатозу, біохімічних даних та профілактики прогресування НАЖХП.

Оцінюючи показники ЯЖ у хворих у результаті проведеного лікування, слід відзначити, що тенденція до покращення спостерігалася в обох групах хворих, однак більш виражена позитивна динаміка встановлена у хворих 2 групи, що отримували адеметіонін з УДХК. Показники зменшення інтенсивності болю, покращення загального стану здоров'я, життєвої активності та соціального функціонування у хворих 2 групи збільшились у 1,8 разу ($p < 0,01$), тоді як у хворих 1 групи ці показники збільшились у 1,3 разу ($p < 0,05$), а інтенсивність болю та соціальне функціонування – в 1,2 разу. Достовірно збільшення в 1,5 разу ($p < 0,01$) визначалось і в показниках рольового функціонування та фізичному функціонуванні у хворих 2 групи, тоді як у хворих 1 групи ці показники опитувальника ЯЖ збільшились в 1,3 разу ($p < 0,05$). Рольове функціонування та показник психічного здоров'я також достовірно частіше підвищувались на

фоні запропонованого лікування у хворих 2 групи. Кількість пацієнтів, які не визначали ознаки тривожності та депресії за шкалою самооцінки Спілберга-Ханіна в 2 групі після лікування збільшилась у 9,3 разу ($p < 0,01$), тоді як у 1 групі – лише в 3,2 разу ($p < 0,05$). Відповідно, це супроводжувалось зменшенням кількості осіб із ситуативною тривожністю в 8,3 разу ($p < 0,01$) у хворих 2 групи проти 1,5 разу у пацієнтів 1 групи.

Висновки

1. Призначення розувастатину у поєднанні із УДХК хворим на ХГС поєднаний із НАЖХП та супутнім ожирінням після проведеної противірусної терапії веде не лише до нормалізації показників ліпідного обміну, а і до достовірного зменшення ступеня стеатозу печінки.

2. Для покращення ЯЖ у хворих на ХГС + НАЖХП + ПМТ необхідно призначати адеметіонін у поєднанні із УДХК, що є ефективним не лише для нормалізації функціонального стану печінки, трансаміназ, а і зменшує прояви депресії та тривожності.

REFERENCES

1. El-Shabrawi MH, Kamal NM, Mogahed EA, Elhousseini MA, Aljabri MF. Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. *Archives of medical science*. 2020 Oct 28;15(1). DOI: 10.5114/aoms.2019.83644
2. Salomone F, Petta S, Micek A, Pipitone RM, Distefano A, Castruccio Castracani C, Rini F, Di Rosa M, Gardi C, Calvaruso V, Di Marco V. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents abates oxidative stress in patients with advanced liver fibrosis. *Liver International*. 2020 Nov;40(11):2820-7. DOI: 10.1111/liv.14608
3. Suda G, Sakamoto N. Recent advances in the treatment of hepatitis C virus infection for special populations and remaining problems. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021 May;36(5):1152-8. DOI: 10.1111/jgh.15189
4. Tachi Y, Hirai T, Miyata A, Ohara K, Iida T, Ishizu Y, Honda T, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H. Progressive fibrosis significantly correlates with hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response. *Hepatology Research*. 2015 Jan;45(2):238-46. DOI: 10.1111/hepr.12331
5. Hernández-Bartolomé Á, López-Rodríguez R, Borque MJ, González-Moreno L, Real-Martínez Y, García-Buey L, Moreno-Otero R, Sanz-Cameno P. Angiopoietin-2/angiopoietin-1 as non-invasive biomarker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2016 Nov 11;22(44):9744. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9744
6. Noh IC, Avoi R, Nurul AA, Ahmad I, Bakar RA. Analysis of serum and gene expression profile of cytokines (IL-6, TNF- α and TGF- β 1) in chronic hepatitis C virus infection. *PeerJ*. 2022 Apr 20;10:e13330. DOI: 10.7717/peerj.13330
7. Isaac A, El Sakaty TM, Hussein SH, Rasmy HS. Angiopoietin-2 as a predictor of fibrosis regression in chronic hepatitis C virus patients after direct-acting antiviral drugs. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2021 Dec;33:1-9. DOI: 10.1186/s43162-021-00086-5
8. Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011 Apr;26:202-9. DOI: 10.1007/s12291-011-0121-7
9. Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver International*. 2011 Feb;31(2):146-62. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x



10. Zadorozhna M, Di Gioia S, Conese M, Mangieri D. Neovascularization is a key feature of liver fibrosis progression: anti-angiogenesis as an innovative way of liver fibrosis treatment. *Molecular Biology Reports*. 2020 Mar;47(3):2279-88. DOI: 10.1007/s11033-020-05290-0
11. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker N. TGF- β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis—updated 2019. *Cells*. 2019 Nov 11;8(11):1419. DOI: 10.3390/cells8111419
12. A van Meeteren L, Goumans MJ, ten Dijke P. TGF- β receptor signaling pathways in angiogenesis; emerging targets for anti-angiogenesis therapy. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2011 Dec 1;12(12):2108-20. DOI: 10.2174/138920111798808338
13. Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ, Lee DG, Yu HC, Yeum JH, Koh GY, Tarnawski AS. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma?. *Modern Pathology*. 2003 Jun 1;16(6):552-7. DOI: 10.1097/01.MP.0000071841.17900.69
14. Abd-El-Moety HA, Magour GH, Maharem DA, Hussein AM. Evaluation of serum angiopoietin-II in HCV related glomerulonephrities. *Alexandria Journal of Medicine*. 2011;47(2). DOI: 10.1016/j.ajme.2011.07.008
15. Eklund L, Olsen BR. Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. *Experimental cell research*. 2006 Mar 10;312(5):630-41. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.09.002
16. Garcia-Pagan JC, Brunet Serra M, Fornas Bernhardt X, Crespo G, Navasa M, Hernandez-Gea V, Londono MC, Colmenero J. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after SVR in recurrent hepatitis C. *Hepatology*, 2018, vol. 67, núm. 5, p. 1683-1694. 2018 May 1. DOI: 10.1002/hep.29557
17. van der Meer AJ, Maan R, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Manns MP, Zeuzem S, Hofmann WP. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016 Jun;31(6):1168-76. DOI: 10.1111/jgh.13252
18. Makhlof MM, Osman MA, Saleh SA, Yousry WA, Soliman ML, Doss WH, Wahba FS. Serum angiopoietin-2 as a noninvasive diagnostic marker of stages of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2016 Dec;28:140-8. DOI: 10.4103/1110-7782.203293
19. Osawa Y, Yoshio S, Aoki Y, Korenaga M, Imamura M, Oide T, Okawara M, Kawai H, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S. Blood angiopoietin-2 predicts liver angiogenesis and fibrosis in hepatitis C patients. *BMC gastroenterology*. 2021 Dec;21:1-8. DOI: 10.1186/s12876-021-01633-8
20. Lefere S, Van de Velde F, Hoorens A, Raevens S, Van Campenhout S, Vandierendonck A, Neyt S, Vandeghinste B, Vanhove C, Debbaut C, Verhelst X. Angiopoietin-2 promotes pathological angiogenesis and is a therapeutic target in murine nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019 Mar;69(3):1087-104. DOI: 10.1002/hep.30294
21. She Y, Mangat R, Tsai S, Proctor SD, Richard C. The interplay of obesity, dyslipidemia and immune dysfunction: a brief overview on pathophysiology, animal models, and nutritional modulation. *Frontiers in nutrition*. 2022 Feb 17;9:840209. DOI: 10.3389/fnut.2022.840209
22. Radwan MI, Pasha HF, Mohamed RH, Hussien HI, El-Khshab MN. Influence of transforming growth factor- β 1 and tumor necrosis factor- α genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine*. 2012 Oct 1;60(1):271-6. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.05.010

Отримано 13.03.2024 р.