

УДК 616.127-004+616.36+616-08

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Вакалюк І.І., Вірстюк Н. Г.

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-1019-2726, ORCID ID: 0000-0002-7495-8882, e-mail: ivakal5@gmail.com*

**Резюме.** Метою роботи було вивчення впливу диференційованої гепатопротекторної терапії на функціональний стан печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі стабільної ІХС. Обстежено 44 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) – постінфарктного кардіосклерозу (ПКС), серед яких було 32 чоловіки і 12 жінок, їх середній вік складав (65,8±5,3) років. З метою гепатопротекторної терапії на тлі базового лікування застосовували адеметіонін і гепаризин; схеми застосування препаратів залежали від ступеню фіброзу і динаміки активності ферментів цитолізу на тлі проведеного лікування. Оцінку ефективності терапії проводили кожні 3 місяці. Оцінювали функціональний стан печінки, проводили її ультразвукове дослідження. Ступінь фіброзу печінки оцінювали за результатами еластографії. Розраховували індекси FIB-4, NFS, в крові визначали вміст колагену IV імуноферментним методом. Встановлено, що запропонований диференційований підхід до гепатопротекторної терапії зі застосуванням адеметіоніну і гепаризину у хворих на НАСГ на тлі стабільної ІХС залежно від стадії фіброзу печінки сприяє поліпшенню функціонального стану печінки за рівнем активності ферментів цитолізу. Гепатопротекторна терапія позитивно впливає на регрес фібротичних процесів шляхом найбільш суттєвого зниження швидкості зсувної хвилі за результатами еластографії, рівня колагену IV та індексу FIB-4 на шостому місяці лікування, що, у свою чергу, обумовлює необхідність подовження застосування гепатопротекторних засобів за відповідною схемою до 9 місяців спостереження.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, стабільна ішемічна хвороба серця, гепатопротекторна терапія.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає одну з провідних позицій серед дифузних захворювань печінки в усьому світі та виникає в 17-33% хворих у загальній популяції [3, 9, 14].

Відомо, що у пацієнтів із НАЖХП спостерігається значно вища частота серцево-судинних захворювань, ніж у хворих без НАЖХП незалежно від наявності ожиріння та традиційних факторів ризику кардіо-васкулярної патології [5, 7]. Більше того, показник серцево-судинної смертності за умов наявності стеатозу печінки збільшується в чотири рази, а у групі хворих на НАСГ значно переважає показник смертності від захворювань печінки, складаючи при цьому 36% проти 6,8% [1, 14].

Лікування хворих як зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), так і з НАЖХП полягає у терапії не тільки основного захворювання, але й у корекції супутніх метаболічних станів, таких як ожиріння, гіперліпідемія, інсулінорезистентність, що обумовлює його комплексність [1, 6, 15]. Медикаментозне лікування пацієнтів із НАЖХП повинне бути застосоване перш за все за наявності НАСГ [3, 5].

Проте, оцінка можливості, ефективності та безпечності застосування атитромбоцитарної, гіполіпідемічної та гепатопротекторної терапії при стабільній ІХС, поєднаний з НАЖХП є недостатньо вивченою та обумовлює перспективи пошуку в цьому напрямку. Необхідним є розробка індивідуальних схем диференційованого гепатопротекторного лікування для хворих із поєднаним перебігом стабільної ІХС і НАЖХП, які б враховували функціональний стан печінки, а також передбачали можливість проведення корекції лікування залежно від динаміки стану печінки на тлі проведеної гіполіпідемічної та атитромбоцитарної терапії.

**Обґрунтування дослідження.** Враховуючи несприятливий обтяжуючий вплив поєднаної патології на стан печінки, доцільним є вивчення ефективності диференційованої гепатопротекторної терапії у хворих на НАЖХП на тлі стабільної ІХС.

**Метою роботи було** вивчення впливу диференційованої гепатопротекторної терапії на функціональний стан печінки у хворих на

неалкогольний стеатогепатит на тлі стабільної ІХС.

**Методи дослідження.** Було обстежено 44 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі стабільної ІХС – постінфарктного кардіосклерозу (ППКС), серед яких було 32 чоловіки і 12 жінок, їх середній вік складав (65,8±5,3) років.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [5], Адаптованої клінічної настанови "Неалкогольна жирова хвороба печінки" [3], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [9].

Діагноз стабільної ІХС верифікували за результатами електрокардіографії, коронарографії, наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда та/або втручань з ревазуляризації міокарда відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016; № 164 від 03.03.2016; № 455 від 02.07.2014 [1, 4].

Критеріями невиключення у дослідження були наявність в анамнезі у пацієнтів вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекцією, автоімунного, медикаментозного й алкогольного гепатитів, перенесеного гострого коронарного синдрому менше 3 місяців тому, складних порушень ритму та провідності, гемодинамічно значущих уражень клапанів серця, серцевої недостатності ФК IV NYHA, декомпенсованої соматичної патології, онко- та лімфопроліферативних захворювань. Усі, включені до дослідження, хворі отримували терапію, що включала β-адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антиагреганти, антикоагулянти (за необхідності) та статини відповідно до вказаних клінічних протоколів стандартного лікування.

З метою гепатопротекторної терапії застосовувались наступні препарати: адеметіонін (Гептрал, порошок ліофілізований для ін'єкцій, фірми «Фамар Легль», Франція) затверджений Наказом МОЗ України № 846 від 25.07.2017, реєстраційне посвідчення UA/6993/02/02, який призначали внутрішньовенно у дозі 800 мг на добу; адеметіонін (Гептрал, таблетки, фірми «АББОТТ С.р.л.», Італія) затверджений Наказом МОЗ України від 19.05.2017 № 543, реєстраційне посвідчення

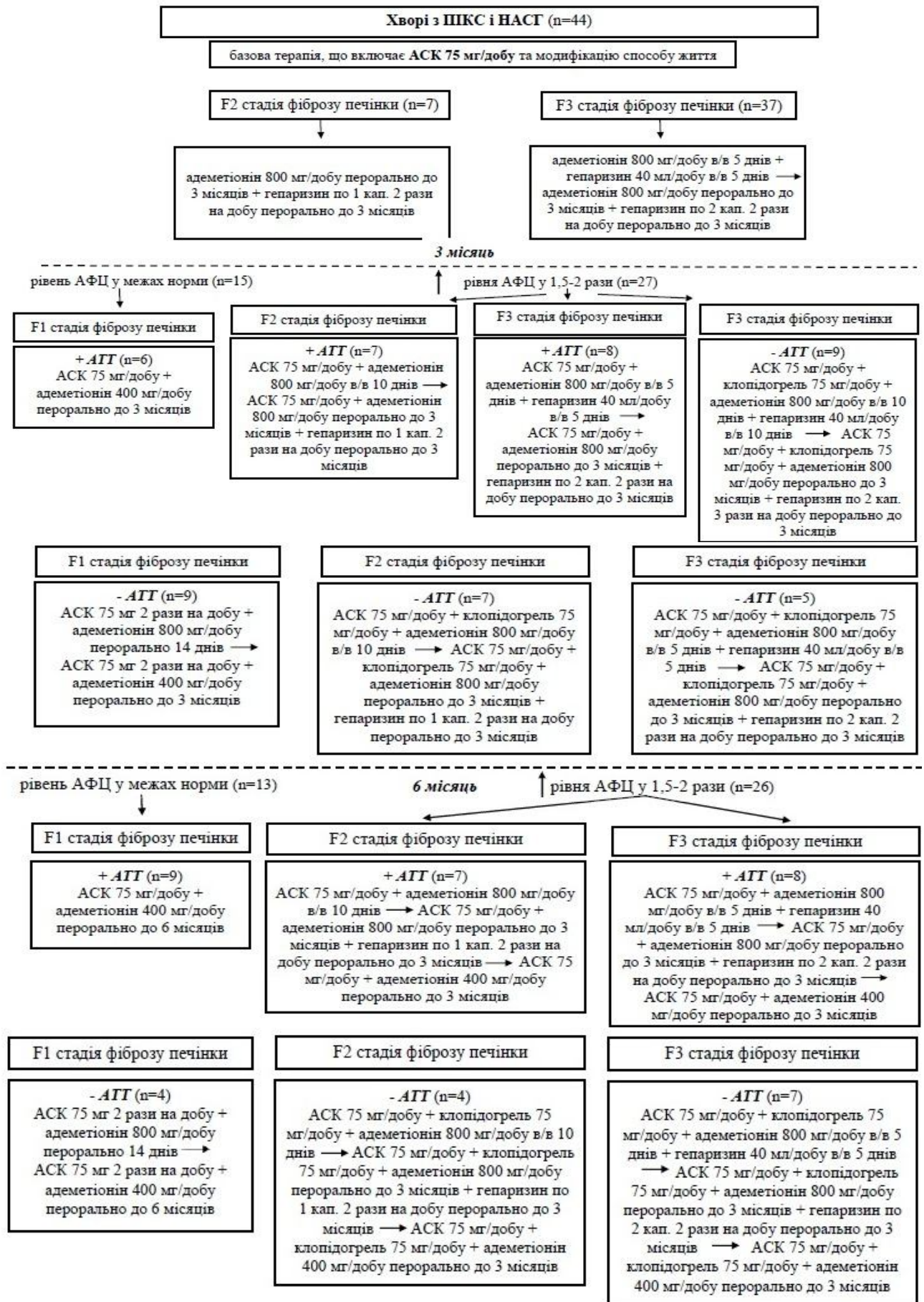
UA/6993/01/02, який призначали перорально між прийомами їжі в дозі 400-800 мг на добу; гепаризин (фірми «ТОВ "Бейцзін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.», Китай) затверджений Наказом МОЗ України № 1275, від 24.11.2016, реєстраційне посвідчення UA/15589/01/01, який призначали внутрішньовенно у дозі 40 мл на добу або перорально у дозі 1-2 капсули 2-3 рази на добу; схеми застосування препаратів залежали від ступеню фіброзу і динаміки активності ферментів цитолізу на тлі проведеного лікування (рис.1). Оцінку ефективності терапії проводили кожні 3 місяці її застосування та, відповідно, розглядали необхідність і можливість її корекції й включення до лікування гепатопротекторних засобів за відповідною схемою.

Проводили загальноклінічне обстеження, оцінку функціонального стану печінки з визначенням активності аспартат- (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) в сироватці крові спектрофотометричним методом із використанням стандартних наборів. Рівень загального та непрямого білірубину в сироватці крові визначали фотоколориметричним методом із використанням відповідних стандартних наборів.

Ультразвукове дослідження печінки проводили на апараті Sonoline Elegra Ultrasound Imaging System (Siemens Medical Systems, Issaquah, WA), software version 6, with a 3.5-MHz transducer, еластографію печінки – на апараті Siemens ACUSON S2000. Кількість успішних вимірювань становила не менше 10 для кожного пацієнта. Оцінювали фіброз печінки за величиною швидкості зсувної хвилі (м/с), виділяючи наступні стадії фіброзу за шкалою METAVIR [10]: F0 – відсутній фіброз (швидкість зсувної хвилі в межах 0,87-1,22 м/с); стадія F1 – величина швидкості зсувної хвилі в межах 1,23-1,37 м/с; стадія F2 – величина швидкості зсувної хвилі в межах 1,38-2,0 м/с; стадія F3 – величина швидкості зсувної хвилі в межах 2,01-2,64 м/с; F4 – величина швидкості зсувної хвилі понад 2,64 м/с.

Індекс FIB-4 розраховували за формулою: (вік пацієнта [роки] × рівень АсАТ [Од/л]): рівень тромбоцитів [ $\times 10^9$ /л] ×  $\sqrt{\text{рівень АлАТ [Од/л]}}$  [13].

Індекс NFS розраховували за формулою:  $-1,675 + (0,037 \times \text{вік [роки]}) + (0,094 \times \text{індекс маси тіла [кг/м}^2]) + (1,13 \times \text{порушення толерантності до глюкози/цукровий діабет [так = 1, ні = 0]) + (0,99 \times \text{АсАТ/АлАТ}) - (0,013 \times \text{рівень тромбоцитів } [\times 10^9/\text{л}]) - (0,66 \times \text{альбумін [г/дл]})$  [8].



**Рис. 1.** Застосовані схеми антитромбоцитарної та гепатопротекторної терапії у хворих із ШКС і НАСГ залежно від змін функціонального стану печінки на фоні проведеного лікування.

**Примітки:** АФЦ – активність ферментів цитолізу (АсАТ, АлАТ, ГГТП); – контроль функціонального стану печінки за рівнем АФЦ у крові порівняно з базальним рівнем; «+» – достатньо ефективна АТТ; «-» – недостатньо ефективна АТТ

Вміст колагену IV типу (колагену-4) в сироватці крові, як маркера фіброзу, визначали імунотурбідометричним методом на імуноферментному аналізаторі PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France) методом ELISA (фірми «Diacclone», Франція).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, США.

**Результати дослідження.** Оцінку впливу диференційованої гепатопротекторної терапії на показники функціонального стану печінки у хворих на стабільну ІХС і НАСГ проводили зі врахуванням стадії фіброзу печінки за шкалою METAVIR. Встановлено, найбільш позитивну динаміку змін АФЦ вже на третьому місяці проведеного лікування у пацієнтів із F2 стадією фіброзу. Зокрема, у хворих із ПКС і НАСГ активність АсАТ і АлАТ через 3 місяці терапії знизилася порівняно з відповідним показником до лікування на 31,4% і 32,3% – при F2 стадії фіброзу та на 42,4% і 47,6% – при F3 стадії фіброзу ( $p < 0,05$ ) відповідно (табл. 1). Активність ГГТП через 3 місяці лікування знизилася порівняно з базальним рівнем на 33,3% у хворих із F2 стадією фіброзу та на 48,7% – у пацієнтів із F3 стадією фіброзу ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Через 6 місяців лікування у хворих із F2 стадією фіброзу активність АсАТ і АлАТ зменшилася на 48,6% і 48,5% порівняно з їх вихідним значенням, що було на 25,0% і 23,9% нижчим порівняно з досягнутим показником на третьому місяці лікування ( $p < 0,05$ ). У свою чергу, у хворих із F3 стадією фіброзу через 6 місяців лікування активність АсАТ і АлАТ

зменшився на 52,1% і 55,3% порівняно з їх базальним рівнем, і на 16,9% і 14,8% порівняно з показником через 3 місяці лікування ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 1**

**Динаміка показників функціонального стану печінки при поєднаному перебігу постінфарктного кардіосклерозу та неалкогольного стеатогепатиту під впливом лікування, (n; M ± m; p)**

Показник, одиниці виміру		АсАТ, ммоль/л	АлАТ, ммоль/л	ГГТП, Од/л
Контрольна група (n=20)		0,38±0,04	0,27±0,02	37,06±3,84
Хворі з F2 стадією фіброзу (n=7)	до лікування	1,05±0,05*	0,68±0,06*	88,94±4,56*
	через 3 місяці	0,72±0,04*●	0,46±0,05*●	59,28±3,92*●
	через 6 місяців	0,54±0,03*●°	0,35±0,02*●°	45,69±3,72*●°
Хворі з F3 стадією фіброзу (n=37)	до лікування	1,44±0,07*	1,03±0,08*	129,71±4,87*
	через 3 місяці	0,83±0,05*●	0,54±0,06*●	66,71±4,22*●
	через 6 місяців	0,69±0,04*●°	0,46±0,03*●°	55,83±3,88*●°

**Примітки:** \* – достовірність різниці порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); ● – достовірність різниці порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); ° – достовірність різниці через 6 місяців лікування порівняно з показником через 3 місяці лікування ( $p < 0,05$ )

Оцінюючи динаміку показників фіброзу під впливом лікування у хворих на стабільну ІХС і НАСГ встановлено найбільш суттєві позитивні зміни при F2 стадії фіброзу печінки (табл. 2).

**Таблиця 2**

**Динаміка показників фіброзу у хворих із поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатогепатиту під впливом лікування, (n; M ± m; p)**

Показник, одиниці виміру	Здорові, (n=20)	Хворі з ПКС і НАСГ (n=44)					
		Хворі з F2 стадією фіброзу (n=7)			Хворі з F3 стадією фіброзу (n=37)		
		до лікування	через 3 місяці	через 6 місяців	до лікування	через 3 місяці	через 6 місяців
Швидкість зсувної хвилі, м/с	1,12±0,03	1,76±0,76*	1,27±0,23*●	1,17±0,06●	2,57±0,46*	2,09±0,38*●	1,95±0,27*●
Колаген-4, мкг/л	87,14±1,13	161,24±7,79*	121,41±4,57*●	110,93±4,22*●	251,77±4,51*	209,97±4,29*●	196,88±4,17*●
Індекс FIB-4	0,64±0,02	2,36±0,17*	1,41±0,08*●	1,13±0,06*●°	3,18±0,12*	1,84±0,09*●	1,47±0,07*●°
Індекс NFS	-1,78±0,03	-1,47±0,18*	-1,63±0,12*●	-1,74±0,08●	0,83±0,13*	-1,42±0,16*●	-1,63±0,12●°

**Примітки:** \* – достовірність різниці порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ); ● – достовірність різниці порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); ° – достовірність різниці через 6 місяців лікування порівняно з показником через 3 місяці лікування ( $p < 0,05$ )

Зокрема, у хворих із ПКС і НАСГ швидкість зсувної хвилі через 6 місяців лікування знизилась порівняно з базальним рівнем на 33,5% – при F2 стадії фіброзу і на 24,1% – при F3 стадії фіброзу ( $p < 0,05$ ) відповідно. У свою чергу, у хворих із F2 стадії фіброзу рівень колагену-4 через 3 місяці лікування знизився на 24,7% порівняно з його вихідним значенням ( $p < 0,05$ ) і на 8,6% порівняно з показником через 3 місяці терапії ( $p > 0,05$ ). Натомість, у хворих із F3 стадії фіброзу рівень колагену-4 через 3 місяці лікування знизився на 16,6% порівняно з його базальним рівнем ( $p < 0,05$ ) і на 6,2% порівняно з показником через 3 місяці лікування ( $p > 0,05$ ) відповідно.

Оцінка впливу диференційованої гепатопротекторної терапії на фібротичні процеси у печінці за рівнем індексів FIB-4 і NFS виявила позитивну динаміку змін у хворих із F2 стадією фіброзу вже на третьому місяці лікування. Зокрема, у хворих із ПКС і НАСГ рівень індексу FIB-4 через 3 місяці лікування знизився порівняно з його базальним значенням на 40,2% – при F2 стадії фіброзу та на 42,1% – при F3 стадії фіброзу ( $p < 0,05$ ) відповідно. Натомість, різниця зміни індексу NFS через 3 місяці терапії відносно вихідного значення складала +0,16 – при F2 стадії фіброзу та +0,59 – при F3 стадії ( $p < 0,05$ ) відповідно. Більше того, через 6 місяців лікування рівень індексу FIB-4 знизився порівняно з його початковою величиною на 52,1% – при F2 стадії фіброзу та на 53,8% – при F3 стадії фіброзу ( $p < 0,05$ ) відповідно. Натомість, різниця зміни індексу NFS через 6 місяців терапії відносно вихідного значення складала +0,27 – при F2 стадії фіброзу та +0,80 – при F3 стадії ( $p < 0,05$ ) відповідно.

**Обговорення результатів.** Застосування гепатопротекторної терапії із залученням адеметіоніну і гепаризину на тлі комплексної терапії стабільної ІХС залежно від стадії фіброзу і динаміки маркерів цитолізу печінки у хворих на НАСГ на тлі стабільної ПКС сприяло поліпшенню функціонального стану печінки зі зменшенням цитолітичного синдрому за рівнем активності ферментів АсАТ, АлАТ і ГГТП. Такий ефект може бути зумовлений здатністю адеметіоніну забезпечувати окислювально-відновний механізм клітинної детоксикації в реакціях транссульфатування. Крім того, адеметіонін приймає участь у реакціях регенерації клітин і проліферації гепато-

цитів, що сприяє його гепатопротекторній дії при НАСГ [6, 11, 12].

Було виявлено антифіброгенний ефект запропонованої гепатопротекторної терапії зі зниженням швидкості зсувної хвилі за результатами еластографії, рівня колагену-4 в сироватці крові та індексу FIB-4 на шостому місяці лікування хворих на НАСГ на тлі стабільної ІХС. Такий ефект може бути зумовлений здатністю гепаризину проявляти не тільки гепатопротекторну, протизапальну, але й антифіброгенну дію [2].

#### **Висновки.**

1. Диференційований підхід до гепатопротекторної терапії зі застосуванням адеметіоніну і гепаризину у хворих на НАСГ на тлі стабільної ІХС залежно від стадії фіброзу печінки сприяє поліпшенню функціонального стану печінки за рівнем активності ферментів цитолізу.
2. Гепатопротекторна терапія позитивно впливає на регрес фібротичних процесів шляхом найбільш суттєвого зниження швидкості зсувної хвилі за результатами еластографії, рівня колагену-4 та індексу FIB-4 на шостому місяці лікування, що, у свою чергу, обумовлює необхідність подовження застосування гепатопротекторних засобів за відповідною схемою до 9 місяців спостереження.

#### **References:**

1. Kravchenko VV, Sokolov MY, Talayeva TV. Unified Clinical Protocol "Stable coronary heart disease." MOH Ukraine Order #152 [Internet]. 2016 [cited 2016 Feb 03]. Available from: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:GtKuYUMf2TEJ:www.moz.gov.ua/ua/porta/1/dn\\_20160302\\_0152.html+&cd=2&hl=uk&ct=clnk&gl=ua](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:GtKuYUMf2TEJ:www.moz.gov.ua/ua/porta/1/dn_20160302_0152.html+&cd=2&hl=uk&ct=clnk&gl=ua)
2. Kan`ovs`ka LV, Dudka IV, Dudka TV, Xuxlina OS, Antoniv AA. Patent for utility model #123026 UA Ukraine, MPK (2017.01) A61K 35/00, A61P 1/16. "Method of treatment and prevention of liver fibrosis progression in patients with non-alcoholic steatohepatitis". Bulletin #3 from 12.02.2018
3. Xarchenko NV, Lishhy`shy`na OM, Anoxina GA. Adapted clinical guidance, based on the evidence "Non-alcoholic fatty liver disease" [Internet]. 2014. Available from: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf)
4. Xobzej MK, Sirenko YuM, Stepanenko AV. Unified clinical protocol for emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation "Acute coronary syndrome with

- elevation of segment ST". MOH Ukraine Order #455 [Internet]. 2014 Available from: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_455\\_GKS/2014\\_455%20YKPMD\\_GKS.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMD_GKS.pdf) Biophysics
5. Xobzej MK, Xarchenko NV, Lishhyshyna OM. Unified Clinical Protocol "Non-alcoholic steatohepatitis". MOH Ukraine Order #826 [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 06]. Available from: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:rEnIUM5A\\_q4J:ww.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014\\_826Gepatyty/2014\\_826\\_YKPMD\\_NSTPT.doc+&cd=1&hl=uk&ct=clnk&gl=ua](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:rEnIUM5A_q4J:ww.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_YKPMD_NSTPT.doc+&cd=1&hl=uk&ct=clnk&gl=ua)
6. Yagmur VB. Non-alcoholic fatty liver disease: a modern look at pathogenesis, diagnosis and treatment. *Gastr.* 2013;3(49):138-147
7. Adams Leon A, Quantin M, Anstee. A Fatty Liver May Result in a Broken Heart. *J of Hepatology.* 2016;65(1):14-16
8. Angulo P, Hui JM, Marchesini G. The NAFLD fibrosis score A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-854
9. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402.
10. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, et al. Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis. *J of Ultrasound in Medicine.* 2014;33(2):197-203
11. Guo T, Chang L, Xiao Y, et al. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(3): e0122124
12. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med.* 2015;240(6):809-820
13. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology.* 2006;43:1317-1325
14. World Gastroenterology Organization. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines [Internet]. 2012. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>
15. World Gastroenterology Organization. Obesity: World Gastroenterology Organization Global Guideline [Internet]. 2012. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/obesity.html>

УДК 616.127-004+616.36+616-08

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Вакалюк И. И., Вирстюк Н. Г.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковськ, Украина, ORCID ID: 0000-0002-1019-2726, ORCID ID: 0000-0002-7495-8882 e-mail: ivakal5@gmail.com*

**Резюме.** Целью работы было изучение влияния дифференцированной гепатопротекторной терапии на функциональное состояние печени у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне стабильной ишемической болезни сердца. Обследовано 44 больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) – постинфарктный кардиосклероз, среди которых было 32 мужчины и 12 женщин, их средний возраст составлял (65,8 ± 5,3) лет. С целью гепатопротекторной терапии на фоне базового лечения применяли адеметионин и гепаризин; схемы применения препаратов зависели от степени фиброза печени и динамики активности ферментов цитолиза на фоне проводимого лечения. Оценку эффективности терапии проводили каждые 3 месяца. Оценивали функциональное состояние печени, проводили ее ультразвуковое исследование. Степень фиброза печени оценивали по результатам эластографии. Рассчитывали индексы FIB-4, NFS, в крови определяли содержание коллагена IV иммуноферментным методом. Установлено, что предложенный дифференцированный подход к гепатопротекторной терапии по применению адеметионина и гепаризина у больных НАСГ на фоне стабильной ИБС в зависимости от степени фиброза печени способствует улучшению функционального состояния печени по уровню активности ферментов цитолиза. Гепатопротекторная терапия положительно влияет на регресс фибротических процессов путем наиболее существенного

снижения скорости волны сдвижения по результатам эластографии, уровня коллагена IV и индекса FIB-4 на шестом месяце лечения, что, в свою очередь, обуславливает необходимость продления применения гепатопротекторных средств по соответствующей схеме до 9 месяцев наблюдения.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, стабильная ишемическая болезнь сердца, гепатопротекторная терапия.

UDC 616.127-004+616.36+616-08

## EFFICIENCY OF DIFFERENTIATED HEPATOPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS ON THE BACKGROUND OF STABLE CORONARY HEART DISEASE

I.I. Vakalyuk, N.G. Virstyuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, ORCID ID: 0000-0002-1019-2726, ORCID ID: 0000-0002-7495-8882 e-mail: ivakal5@gmail.com*

**Abstract.** The aim of this research was to study the effect of differentiated hepatoprotective therapy on the liver functional state in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) on the background of stable coronary heart disease (CHD). 44 patients with NASH on the background of stable CHD - postinfarction

cardiosclerosis were examined. Among them were 32 men and 12 women with average age  $65.8 \pm 5.3$  years. In order to hepatoprotective therapy on the background of basic treatment ademetonin and heparizine were used; the schemes of the use of these drugs depended on the degree of liver fibrosis and the dynamics of enzymes cytolysis activity on the background of complex treatment. The assessment of the therapy effectiveness was carried out every 3 months. It was evaluated the liver functional state and ultrasound examination was conducted. The degree of liver fibrosis was evaluated according to the results of elastography. FIB-4, NFS indexes were calculated, and collagen type IV was determined by immuno-enzymatic method. It was established that the proposed differentiated approach to hepatoprotective therapy with ademetonin and heparizine in patients with NASH on the background of stable CHD, depending on the liver fibrosis stage contributes to improving the functional liver state by the level of enzymes cytolysis activity. Hepatoprotective therapy positively affected on the regression of the liver fibrotic processes by the most significant reduction in the shear wave velocity by the results of elastography, by the level of collagen type IV and FIB-4 index in the sixth month of treatment, that caused the necessity of lengthening the use of hepatoprotective agents according to the scheme up to 9 months of observation.

**Keywords:** nonalcoholic steatohepatitis, stable coronary heart disease, hepatoprotective therapy.

Стаття надійшла до редакції 25.04.2018 р.