

## МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК: 616.36-004.2-085:616-005.4:616.12-008.331.1:612.13

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.63016

**ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЙНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ**

© О. П. Козлов

Досліджено основні показники функційного стану печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з ізольованим перебігом, у поєднанні з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця у динаміці лікування. На тлі комбінованої терапії відмічалася достовірна тенденція до нормалізації показників функційного стану печінки

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, показники функційного стану печінки, комбінована терапія

**Aim.** The liver functional state disorders at liver nonalcoholic fatty disease (LNAFD) were described in numerous researches carried out earlier but the data about the intensity degree of these disorders at LNAFD clinical course associated with hypertonic disease (HD) and ischemic heart disease (IHD) are absent or contradictory. The aim of this research was the study of liver functional state in patients with LNAFD at its isolated clinical course and also in combination with HD and IHD with following determination of influence of the offered differentiated complex therapy on studied parameters.

**Methods.** There were examined 140 patients with LNAFD divided into 3 groups: I – patients with LNAFD, II – patients with LNAFD associated with HD, III patients with LNAFD associated with HD and IHD. Parameters of the liver function state (general blood bilirubin level, transaminases, gammaglutamyltranspeptidase, thymol test and alkaline phosphatase) were studied in patients of all groups before and after 12 month differentiated complex therapy. Basis therapy of LNAFD that received patients of all groups included metformin (2000 mg/day) and ursodeoxycholic acid (750 mg/day) in combination with recommendations about the way of life modification. In addition to basis therapy patients of the II group received lisinopril (2,5 mg/day with dose titration) and patients of III group – combination of lisinopril (2,5 mg/day with dose titration) and carvedilol (3,125 mg/day with dose titration). Statistic processing of the results was carried out using the common methods of parametric and non-parametric statistics.

**Results.** Analysis of the received results demonstrated that patients with LNAFD had intense disorders of liver functional state and its intensity increased with addition of HD to LNAFD and especially of combination of HD and IHD. On the background of complex therapy in patients of all groups was formed the reliable tendency to normalization of liver functional state parameters especially intense in patients of III group that is probably explained by the mutual potentiation of lisinopril and carvedilol effects.

**Conclusions.** In patients with LNAFD there are intense disorders of liver functional state that are aggravated at addition of HD and especially of combination of HD and IHD to the main disease. Addition of lisinopril to the basis therapy of LNAFD in patients of II group and especially of combination of lisinopril and carvedilol in patients of III group allow attain the reliable tendency to normalization of the liver functional state parameters

**Keywords:** liver nonalcoholic fatty disease, liver functional state parameters, combined therapy

**1. Вступ**

В останні десятиліття все більше уваги приділяється проблемі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що дозволило розглядати її як самостійну нозологічну форму [1].

Розповсюдженість НАЖХП у популяції в середньому становить 23 % та коливається за даними різних

авторів від 3 до 58 %. В той же час, серед осіб з підвищеною масою тіла цей показник досягає 74–90–100 %, переважно за рахунок стеатозу печінки, а у 20–47 % випадках діагностується стеатогепатит (СГ) [1]. Ці дані доводять вплив ожиріння на формування НАЖХП.

Тривалий час вважали, що для НАЖХП є характерним доброякісний перебіг, однак в останні

роки доведено, що у чверті (27 %) хворих за 9 років формується фіброз, а у кожного п'ятого (19 %) – цироз печінки різного ступеню вираженості. При тривалому спостереженні прогресування фіброзу виявляється у 50 % пацієнтів з НАЖХП [1], досить часто цей прогрес відбувається без клінічної маніфестації захворювання. Популяційні дослідження свідчать про те, що 80 % криптогенних цирозів печінки є наслідком НАЖХП [2].

НАЖХП може бути як проявом різноманітних захворювань, так і самостійною патологією. Загальновідома поліетіологічність НАЖХП та відсутність специфічних лабораторних маркерів диференційної діагностики [3] формують уявлення про жирову інфільтрацію печінки, як про неспецифічну відповідь на пошкодження, що має схожі механізмами ураження з іншою групою захворювань, які приводять до депонування в печінці жиру та визначаються морфологічним терміном «жирова інфільтрація печінки».

В цілому морфо-клінічні характеристики печінки при ожирінні підрозділяють на відомі послідовні етапи [4]: стеатоз – переважання жирової дистрофії гепатоцитів над усіма іншими морфологічними змінами; СГ – виражені запальні інфільтрати як у стромі, так і в паренхімі з наявністю вогнищевих некрозів; стеатофіброз – переважання фіброзу портальної стромі, але без порушення часткової структури; стеатозироз – фіброз з порушенням часткової структури печінки.

Схематично розвиток та прогресування НАЖХП можна описати як неспецифічну ланцюгову реакцію: секреція цитокінів, включаючи TNF- $\alpha$ , інтерлейкіни-6, 8, 2, 1  $\rightarrow$  некроз/апоптоз гепатоцитів  $\rightarrow$  активація стеллатних клітин  $\rightarrow$  трансформуючим фактором росту- $\beta$   $\rightarrow$  стимуляція надлишкового колагеноутворення з розвитком фіброзу, а при тривалій персистенції процесу – цирозу печінки. Підвищення в крові хворих НАСГ профіброгенних цитокінів достовірно корелює з активністю наявного синдрому цитолізу, інтенсивністю фіброзування в печінці, ступенем інсулінорезистентності (ІР), гіперліпідемії, вмістом у крові лептину, показниками ендотеліальної дисфункції [5].

Таким чином, з сучасних позицій, НАЖХП розглядається як неспецифічний стан, що динамічно змінюється від стеатозу до цирозу печінки на тлі ушкодження та некрозу гепатоцитів різного генезу, на характер перебігу якого значний вплив мають запалення та метаболічні фактори. Вплив гіперінсулінемії та ІР на ранніх стадіях дії метаболічних факторів ризику трактується неоднозначно, а подальше прогресування порушень вуглеводного та ліпідного обміну та судинні катастрофи обтяжуються патологією печінки. Незважаючи на суперечливі результати робіт з вивчення механізмів розвитку НАЖХП у підсумку їх об'єднує те, що провідними стимулюючими факторами запалення в паренхімі печінки є метаболічні порушення, що призводять до загибелі гепатоцитів.

## 2. Обґрунтування дослідження

Оскільки перебіг НАЖХП, безумовно, супроводжується ушкодженням гепатоцитів та порушенням функції органу в цілому, певний науковий інтерес представляє вивчення динаміки змін функційних показників стану печінки. До відомих, доступних для рутинного використання та найбільш показових методів дослідження функції печінки відносяться рівень у сироватці крові аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубину (ЗБ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), а також тимолову пробу (ТП). Крім вивчення рівнів перерахованих вище показників у динаміці розвитку НАЖХП, суттєве практичне значення мають особливості їх змін при приєднанні до НАЖХП гіпертонічної хвороби (ГХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС), які нерідко супроводжують ІР та НАЖХП як її прояв. В зв'язку з відсутністю загальноприйнятих підходів до лікування НАЖХП та її комбінацій з кардіоваскулярною патологією доцільним є дослідження ефективності різних схем комбінованої терапії з точки зору покращення стану печінки та її функційної активності.

В зв'язку з цим метою нашого дослідження стало вивчення показників функційного стану печінки у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ та ІХС та оцінка їх динаміки на тлі комбінованої терапії, яка проводилася на протязі 12 місяців та включала, окрім базисної терапії НАЖХП, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) лізиноприл та неселективний  $\beta$ -адреноблокатор карведілол.

Незважаючи на те, що чітко сформульованих лікувальних рекомендацій з ведення пацієнтів з НАЖХП, заснованих на великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, на сьогоднішній день немає, сучасні підходи до терапії базуються, насамперед, на усуненні або ослабленні факторів, що сприяють розвитку захворювання, а саме зниженні маси тіла, корекції гіперліпідемії та гіперглікемії, запобігання використанню потенційно гепатотоксичних препаратів і таке інше. На жаль, ці заходи ефективні лише у частини хворих на НАЖХП [6], що вимагає застосування комплексної патогенетичної терапії, спрямованої на покращення функції печінки та уповільнення темпів розвитку стеатозу і СГ.

У пілотних дослідженнях з вивчення ефективності метформіну, препарату який нівелює прояви ІР у пацієнтів з НАЖХП та цукровим діабетом (ЦД) або без нього, було продемонстровано, що поряд зі зниженням маси тіла (близько 1,0–1,5 кг на місяць), відбувалася нормалізація вмісту у крові печінкових ферментів, спостерігалася зменшення вираженості ознак гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, зменшувалися розміри печінки, а індекс гістологічної активності НАЖХП знижувався [7].

У великому рандомізованому контрольованому 12-місячному дослідженні застосування метфор-

міну (2000 мг на добу) у хворих з НАЖХП без ЦД було асоційоване зі значно вищим рівнем нормалізації вмісту у сироватці крові трансаміназ, а також із більш вираженим зменшенням ступеню стеатозу, запалення та фіброзу при порівнянні з лікуванням вітаміном Е або дієтотерапією, що була спрямована на зниження маси тіла [8].

Результати ще одного рандомізованого проспективного дослідження, проведеного Cabezas Gelabert R., до якого були залучені пацієнти з первинною або сімейною гіперхолестеринемією, які не відповідали на лікування симвастатином або аторвастатином, продемонстрували більшу ефективність у зниженні рівнів ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) в сироватці крові на тлі сумісного прийому симвастатину у дозі 20 мг на добу та урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у дозі 300 мг на добу на протязі 4 місяців у порівнянні з монотерапією симвастатином у дозі 40 мг на добу ( $118,8 \pm 8,6$  мг/дл проти  $154,8 \pm 12,2$  мг/дл відповідно,  $p=0,0034$ ) [9].

На сучасному етапі в лікуванні НАЖБП, як і раніше, широке застосування знаходять гепатопротектори, до складу яких входять есенціальні фосфоліпіди, що володіють гепатопротекторною та гіпохолестеринемічною дією, а також здатністю гальмувати жирове переродження печінки і розвиток в ній сполучної тканини. Серед ліпотропних препаратів доведено ефективність бетаїну та холіну. Застосування бетаїну при СГ у пілотному дослідженні показало позитивний ефект. Його призначення у дозі 20 г на добу терміном 1 рік сприяло поліпшенню клінічної картини захворювання, зниженню біохімічної та гістологічної активності процесу [10].

Крім використання гепатопротекторів, вважається, що патогенетично обґрунтованим є призначення препаратів, що сприяють не тільки подоланню ІР, а й впливають на прогресування фіброзу печінки. У цьому зв'язку становить інтерес вивчення такого класу препаратів як іАПФ. Поряд з основною гіпотензивною дією, іАПФ, незважаючи на сформовану думку про їх метаболічну нейтральність, володіють низкою важливих ефектів, що здатні позитивно впливати на патологічні прояви у хворих, а саме збільшувати синтез ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), пригнічувати синтез тригліцеридів (ТГ), підвищувати чутливість тканин організму до дії інсуліну, посилювати ендогенний фібриноліз [11].

Експериментальні дослідження продемонстрували, що клінічне застосування іАПФ уповільнює прогресування фіброзу печінки. У роботах Li X. з співавт. (2010) було вивчено вплив монотерапії іАПФ на перебіг цирозу печінки (ЦП). Дослідниками було виявлено як поліпшення морфологічної картини, так і зниження рівнів трансформуючого фактора росту (ТФР- $\beta$ ) та інших гематологічних маркерів фіброзу [12].

В випадках, коли у пацієнтів з НАЖХП є супутня патологія, а саме ГХ, серед іАПФ перевагу

слід віддавати лізиноприлу, який виводиться із організму нирками, є єдиним гідрофільним іАПФ, у зв'язку з чим не розподіляється у жировій тканині [13].

Враховуючи ці та ряд інших факторів, іАПФ, що широко використовуються в клінічній практиці та володіють невеликою кількістю побічних ефектів, можуть розглядатися у якості потенційно нової терапевтичної стратегії в попередженні прогресування хронічних захворювань печінки, особливо у випадках НАЖХП, коли найчастіше виявляється поєднання ГХ, дисліпідемії, ІХС, серцевої недостатності та інших проявів метаболічного синдрому (МС).

В останні роки в терапевтичній практиці все більшу увагу дослідників привертає неселективний  $\beta$ -блокатор з  $\alpha 1$ -антагоністичними властивостями – карведилол. До ефектів блокади карведилолом  $\alpha 1$ -адренорецепторів, розташованих в різних органах і тканинах, відносяться дилатація артерій і вен, бронходилатація, гальмування агрегації тромбоцитів, стимуляція секреції інсуліну в підшлунковій залозі, зниження рівнів ТГ і ХС ЛПНЩ та розслаблення гладкої мускулатури сечового міхура. Адренергічна регуляція тону легеневої судин здійснюється виключно за допомогою стимуляції  $\alpha 1$ -адренорецепторів, тому не виключається можливий вплив карведилолу на рівень тиску в легенево-матовому стовбурі [14].

З одного боку, зазначено, що 6-місячна терапія карведилолом в дозі, що становить 50 % від цільової, приводить до поліпшення клінічного стану та якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), які відносяться до групи високого ризику. З іншого боку, є повідомлення про високу ефективність карведилолу, застосування якого знижує внутрішньопечінковий судинний опір, у пацієнтів з ознаками портальної гіпертензії. Ця обставина набуває особливої актуальності в аспекті наявності синдрому портальної гіпертензії у хворих з хронічними захворюваннями печінки [15].

За даними метааналізу 11 великих досліджень, неселективні  $\beta$ -блокатори (пропранолол, надолол), що давно використовуються в терапії портальної гіпертензії, дозволяють знизити ризик першої кровотечі приблизно на 30–40 % [16]. Ці препарати знижують портальний, колатеральний та спланхнічний кровоток, зменшують серцевий викид (блокада  $\beta 1$ -адренорецепторів). Їх призначення можна вважати ефективним за умови використання адекватних доз, а саме таких, що забезпечують зменшення частоти серцевих скорочень у спокої на 25 % або до 55 ударів на хвилину (при початково низькому пульсі). Рекомендований тривалий прийом цих препаратів у пацієнтів з синдромом портальної гіпертензії.

Дослідження, присвячені оцінці впливу базисної терапії НАЖХП у комбінації з карведилолом та лізиноприлом на функціональний стан печінки при ізольованій НАЖХП та її комбінації з ГХ та ІХС, за даними огляду літератури, раніше не проводилися.

### 3. Мета дослідження

Вивчення показників функційного стану печінки у хворих на НАЖХП при її ізольованому перебігу та при поєднанні з кардіоваскулярною патологією, а саме ГБ та комбінацією ГБ та ІХС, а також оцінка змін досліджуваних показників на тлі пропонованої 12-місячної диференційованої комплексної терапії.

### 4. Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконане у рамках договору про наукове співробітництво між Харківським національним університетом імені В. Н. Каразіна та ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» як частина науково-дослідних робіт «Визначити методи діагностики прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на метаболічний синдром з урахуванням гематологічних маркерів фіброзу» (№ державної реєстрації 0106U012449) та «Розробити способи виявлення та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки на основі вивчення клінічних, фенотипових особливостей у пацієнтів з метаболічним синдромом» (№ державної реєстрації 0110U002879).

На базі відділу захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» досліджено 140 хворих з верифікованими за клініко-біохімічними та інструментальними ознаками НАЖХП у поєднанні з ГХ та ІХС. Всі обстежені хворі на НАЖХП були розподілені на 3 групи в залежності від наявності у них ГХ, та її асоціації з ІХС: I група – хворі з ізольованою НАЖХП, II група – хворі на НАЖХП в поєднанні з ГХ, III група – хворі на НАЖХП в поєднанні з ГХ та ІХС. Середній вік пацієнтів з I групи складав  $38,2 \pm 7,8$  роки, II групи –  $40,8 \pm 4,3$  роки, а у хворих III групи –  $44,8 \pm 3,6$  роки. Тривалість захворювання у пацієнтів з I групи становила –  $2,7 \pm 1,8$  роки, з II групи –  $3,8 \pm 2,2$  року, а в III групі –  $6,4 \pm 2,6$  року.

На протязі 12 місяців пацієнти I групи (НАЖХП) отримували базисну терапію НАЖХП; пацієнти II групи (НАЖХП+ГХ) – базисну терапію з додаванням лізиноприлу; пацієнти III групи (НАЖХП+ГХ+ІХС) – базисну терапію з додаванням комбінації лізиноприлу та карведилолу.

У якості засобів базисної терапії НАЖХП всі пацієнти, включені до дослідження, отримували УДХК (750 мг на добу) та метформін (2000 мг на добу). Крім того, пацієнти всіх груп отримали рекомендації щодо модифікації способу життя (зниження маси тіла з темпами 500–1000 г на тиждень, дієта-терапія, дозовані фізичні навантаження, відмова від шкідливих звичок тощо).

Для визначення індивідуальної непереносимості та підбору оптимальної дози лізиноприлу призначався методом титрування. Початкова доза лізиноприлу складала 2,5 мг на добу, нарощування дози препарату здійснювалося протягом одного тижня під контролем клінічного стану хворого і АТ.

Контрольні дослідження функційного стану печінки проводилися через 1, 6 і 12 місяців від початку терапії у середній добовій дозі, яка склала 10 мг лізиноприлу. Переносимість препарату була задовільною, число побічних ефектів було мінімальним, вони зникали при зменшенні дози препарату і не вимагали його скасування. Таким чином, з відібраних методом простої рандомізації для медикаментозної терапії лізиноприлом осіб закінчили курс лікування всі хворі.

Карведилол призначали пацієнтам з НАЖХП у поєднанні з ГХ та ІХС після стабілізації клінічного стану хворого на тлі базисної терапії у початковій дозі 3,125 мг 2 рази на добу. Після оцінки ефекту першої дози проводилось ступеневе титрування дози препарату: 12,5, 25 і 50 мг на добу кожні 2 тижні за умови доброї переносимості попередньої дози.

Визначення показників функційного стану печінки, що вивчалися у дослідженні проведено у лабораторії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». Забір зразків крові проводили вранці через 12–18 годин після прийому їжі наступного дня після надходження хворого до стаціонару. Контрольні дослідження показників, що вивчалися, після 12-місячної терапії проводили у десятиденний термін після закінчення останньої. Рівні АЛТ і АСТ визначали колориметричним методом Райтмана та Френкеля. Рівень ГГТП вимірювали за методикою Українського НДІ гастроентерології м. Дніпропетровська за допомогою стандартного набору реактивів. Для вивчення рівню лужної фосфатази був обраний уніфікований метод Боданського. Вміст ЗБ у пацієнтів визначали діазолбензолсульфономим колориметричним методом. Показник тимолової проби визначали за уніфікованою загальноприйнятою методикою на колориметрі фотоелектричному КФК-2.

Статистична обробка результатів дослідження була проведена за допомогою пакету програм Statistica 6.0 і SPSS Statistics 12.0. Розраховували середні величини (M), їх стандартні помилки (m) та стандартні відхилення (SD). Відмінності між порівнюваними показниками визнавалися достовірними, якщо значення ймовірності було більше або дорівнювало 95 % ( $p < 0,05$ ). Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв Манна-Уїтні та Уїлкоксона.

### 5. Результати дослідження

Дослідженим хворим проведено комбіновану терапію на протязі 12 місяців, до складу якої входила базисна терапія НАЖХП (УДХК, метформін) у пацієнтів I групи; базисна терапія НАЖХП з додаванням лізиноприлу у пацієнтів II групи; базисна терапія НАЖХП з додаванням комбінації лізиноприлу та карведилолу у пацієнтів III групи. Динаміка змін основних показників стану печінки у хворих на НАЖХП при її ізольованому перебігу та при поєднанні з ГХ і ГХ та ІХС представлені в табл. 1.



Таблиця 1

Динаміка основних показників функційного стану печінки Me (25 %; 75 %) у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ і ІХС

Показник	Хворі на НАЖХП (I гр.), n=40		Хворі на НАЖХП+ ГХ (II гр.), n=54		Хворі на НАЖХП+ГХ+ІХС (III гр.), n=46	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АСТ, ммоль/л	0,42 (0,37; 0,48)	0,38 (0,34; 0,43) $p_1=0,002$	0,78 (0,69; 0,85)	0,61 (0,56; 0,67) $p_2=0,001$	0,9 (0,88; 0,98)	0,72 (0,69; 0,77) $p_3=0,001$
АЛТ, ммоль/л	0,62 (0,59; 0,69)	0,52 (0,47; 0,58) $p_1=0,001$	0,94 (0,89; 0,99)	0,66 (0,61; 0,75) $p_2=0,001$	1,4 (1,14; 1,56)	0,81 (0,73; 0,89) $p_3=0,001$
ЛФ, нмоль/лЧс	1624,6 (1576,65; 1692,7)	1376,40 (1348,26; 1407,77) $p_1=0,001$	1767,49 (1704,28; 1808,3)	1485,30 (1454,26; 1503,33) $p_2=0,001$	1894,6 (1824,08; 1963,43)	1604,15 (1557,48; 1643,77) $p_3=0,001$
Тимолова проба, од.	3,12 (2,86; 3,26)	2,68 (2,58; 2,81) $p_1=0,001$	4,20 (3,96; 4,47)	3,13 (3,03; 3,27) $p_2=0,001$	5,20 (4,99; 5,46)	3,82 (3,64; 4,03) $p_3=0,001$
Загальний білірубін, ммоль/л	12,16 (10,95; 13,2)	9,94 (9,59; 10,32) $p_1=0,001$	20,27 (19,23; 21,1)	17,39 (16,67; 18,03) $p_2=0,001$	21,8 (20,5; 22,9)	18,54 (18,03; 19,12) $p_3=0,001$
ГГТП, ммоль/л	4,68 (4,21; 5,095)	3,22 (3,07; 3,41) $p_1=0,001$	5,89 (5,75; 6,20)	3,81 (3,69; 4,05) $p_2=0,001$	6,98 (6,79; 7,14)	4,83 (4,62; 5,07) $p_3=0,001$

Примітки:  $p_1$  – значимість при порівнянні показників I групи до та після лікування;  $p_2$  – значимість при порівнянні показників II групи до та після лікування;  $p_3$  – значимість при порівнянні показників III групи до та після лікування

## 6. Обговорення результатів дослідження

На фоні лікування, у хворих НАЖХП у всіх виділених групах спостерігалася зниження активності цитолітичного синдрому, що підтверджувалося достовірним зниженням рівнів АЛТ та АСТ в сироватці крові хворих порівняно з показниками до лікування. У хворих на НАЖХП, ГХ та ІХС рівні АСТ після лікування достовірно знизилися до 0,72 (0,69; 0,77) ммоль/л порівняно з показниками до лікування 0,9 (0,88; 0,98) ммоль/л,  $p_3=0,001$ .

Подібна динаміка спостерігалася і відносно показників ТП. Так, у хворих на НАЖХП, асоційовану з ГХ та ІХС, спостерігалася достовірне зниження її рівня у порівнянні з даними до лікування (3,82 (3,64; 4,03) од.,  $p_3=0,001$ ). Також достовірне зниження показників ТП було виявлено у хворих I та II груп.

При аналізі рівнів ЗБ звертало на себе увагу достовірне зниження його рівнів як у хворих III (18,54 (18,03; 19,12) ммоль/л,  $p_3=0,001$ ) і II (17,39 (16,67; 18,03) ммоль/л,  $p_2=0,001$ ) груп, так і у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП (9,94 (9,59; 10,32) ммоль/л,  $p_1=0,001$ ).

Активність ГГТП у плазмі крові хворих на НАЖХП достовірно знижувалася порівняно з показниками до лікування, і це зниження було характерно для пацієнтів всіх груп. Так, рівні ГГТП у хворих III групи до лікування склали 6,98 (6,79; 7,14) ммоль/л, а після проведеної терапії достовірно знизилися до 4,83 (4,62; 5,07) ммоль/л,  $p_3=0,001$ .

Отримані в ході дослідження результати дозволяють зробити висновок про наявність взаємного потенціювання НАЖХП та кардіоваскулярної патології з одного боку, та про сумачію прямих та

плейотропних ефектів лізиноприлу та карведілолу з іншого, що пояснює більшу ефективність комплексної терапії у пацієнтів III групи. При цьому результати лікування пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП, в цілому, корелюють з результатами інших, раніше проведених досліджень. У той же час дослідження функційного стану печінки та оцінка його показників у динаміці лікування у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з кардіоваскулярною патологією раніше не проводилися.

З метою підвищення практичної цінності отриманих результатів доцільно провести дослідження інших лабораторних та інструментальних показників, зміни яких характерні як для НАЖХП, так і для ГБ та ІХС, а саме показників стану ліпідного та вуглеводного обмінів, портального кровотоку, гемодинаміки, функції серця тощо. Перспективним є визначення найбільш діагностично та прогностично значущих критеріїв для кожної окремої категорії пацієнтів з НАЖХП за даними статистичного аналізу кореляційних зв'язків між досліджуваними групами показників.

## 7. Висновки

Таким чином, базуючись на даних, що були отримані в ході дослідження, можна зробити наступні висновки.

1. Перебіг НАЖХП супроводжується порушенням функційного стану печінки, а приєднання до НАЖХП ГХ та, особливо, комбінації ГХ та ІХС в значній мірі поглиблюють дисфункцію органу, що пояснюється, вірогідно, взаємним патогенетичним потенціюванням зазначених захворювань. Однак, глибинні механізми взаємного потенціювання між НАЖХП, ГХ та ІХС потребують подальшого вивчення.

2. Запропонована диференційована схема комбінованої терапії, що включала базисну терапію НАЖХП (УДХК та метформін на тлі модифікації способу життя) для хворих з ізольованим її перебігом, лізиноприл при поєднанні НАЖХП з ГХ та комбінацію лізиноприлу і карведілолу при поєднанні НАЖХП з ГХ та ІХС, продемонструвала високу ефективність щодо корекції порушень функційного стану печінки за результатами оцінки динаміки досліджуваних показників.

3. Тенденція до нормалізації досліджуваних показників була достовірно більш виражена у II групі хворих, що отримували лізиноприл, та, особливо, у III групі хворих, до схеми лікування яких було включено комбінацію лізиноприлу та карведілолу. Останній факт пояснюється, окрім прямого впливу на кардіоваскулярні порушення, можливо, наявними плейотропними ефектами антигіпертензивних препаратів, що призначались досліджуваному контингенту, а саме здатністю до корекції ІР, дисліпідемії та портальної гіпертензії, а також антифібротичними ефектами лізиноприлу.

#### Література

1. Neeraj, B. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study [Text] / N. Bhala, P. Angulo, D. van der Poorten, E. Lee, J. M. Hui, G. Saracco et. al // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54, Issue 4. – P. 1208–1216. doi: 10.1002/hep.24491
2. Ismail, M. Reversal of liver fibrosis [Text] / M. Ismail, M. Pinzani // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15, Issue 1. – P. 72. doi: 10.4103/1319-3767.45072
3. Farrell, G. C. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications [Text] / G. C. Farrell, D. van Rooyen, L. Gan, S. Chitturi // *Gut Liver*. – 2012. – Vol. 6, Issue 2. – P. 149–171. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.149
4. Takaki, A. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [Text] / A. Takaki, D. Kawai, K. Yamamoto // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14, Issue 10. – P. 20704–20728. doi: 10.3390/ijms141020704
5. Conde, J. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity [Text] / J. Conde, M. Scotece, R. Gómez, V. López, J. J. Gómez-Reino, F. Lago, O. Gualillo // *BioFactors*. – 2011. – Vol. 37, Issue 6. – P. 413–420. doi: 10.1002/biof.185
6. Beaton, M. D. Current treatment options for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis [Text] / M. D. Beaton // *Can J Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 26, Issue 6. – P. 353–357.
7. Teranishi, T. Effects of pioglitazone and metformin on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle of individuals with type 2 diabetes mellitus [Text] / T. Teranishi, T. Ohara, K. Maeda, M. Zenibayashi, K. Kouyama, Y. Hirota et. al // *Metabolism*. – 2007. – Vol. 56, Issue 10. – P. 1418–1424. doi: 10.1016/j.metabol.2007.06.005
8. Chapman, M. J. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management

[Text] / M. J. Chapman, H. N. Ginsberg, P. Amarenco, F. Andreotti, J. Boren, A. L. Catapano et. al // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32, Issue 11. – P. 1345–1361. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112

9. Cabezas, G. R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial [Text] / G. R. Cabezas // *Rev Clin Esp*. – 2004. – Vol. 204, Issue 12. – P. 632–635.

10. Mukherjee, S. Betaine and nonalcoholic steatohepatitis: back to the future? [Text] / S. Mukherjee // *World Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 17, Issue 32. – P. 3663. doi: 10.3748/wjg.v17.i32.3663

11. Paschos, P. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: Implications for treatment [Text] / P. Paschos, K. Tziomalos // *World J Hepatol*. – 2012. – Vol. 4, Issue 12. – P. 327–331. doi: 10.4254/wjh.v4.i12.327

12. Huang, M. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors [Text] / M. Huang, X. Li, Y. Meng, B. Xiao, Q. Ma, S. Ying et. al // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2010. – Vol. 37, Issue 1. – P. e1–e6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05302.x

13. Li, L. Telmisartan improves insulin resistance of skeletal muscle through peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$  activation [Text] / L. Li, Z. Luo, H. Yu, X. Feng, P. Wang, J. Chen et. al // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 62, Issue 3. – P. 762–774. doi: 10.2337/db12-0570

14. Bosch, J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis [Text] / J. Bosch // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51, Issue 6. – P. 2214–2218. doi: 10.1002/hep.23689

15. Hobolth, L. Effects of carvedilol and propranolol on circulatory regulation and oxygenation in cirrhosis: a randomised study [Text] / L. Hobolth, F. Bendtsen, E. F. Hansen, S. Møller // *Digestive and Liver Disease*. – 2014. – Vol. 46, Issue 3. – P. 251–256. doi: 10.1016/j.dld.2013.10.013

16. Ko, S. Y. Pharmacotherapy alone vs endoscopic variceal ligation combination for secondary prevention of oesophageal variceal bleeding: meta-analysis [Text] / S. Y. Ko, J. H. Kim, W. H. Choe, S. Y. Kwon, C. H. Lee // *Liver International*. – 2011. – Vol. 32, Issue 5. – P. 867–869. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02681.x

#### References

1. Bhala, N., Angulo, P., van der Poorten, D., Lee, E., Hui, J. M., Saracco, G. et. al (2011). The natural history of non-alcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. *Hepatology*, 54 (4), 1208–1216. doi: 10.1002/hep.24491
2. Ismail, M., Pinzani, M. (2009). Reversal of liver fibrosis. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 15 (1), 72. doi: 10.4103/1319-3767.45072
3. Farrell, G. C., Rooyen, D. van, Gan, L., Chitturi, S. (2012). NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications. *Gut Liver*, 6 (2), 149–171. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.149
4. Takaki, A., Kawai, D., Yamamoto, K. (2013). Multiple Hits, Including Oxidative Stress, as Pathogenesis and Treatment Target in Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *International Journal of Molecular Sciences*, 14 (10), 20704–20728. doi: 10.3390/ijms141020704

5. Conde, J., Scotece, M., Gómez, R., López, V., Gómez-Reino, J. J., Lago, F., Gualillo, O. (2011). Adipokines: Biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *BioFactors*, 37 (6), 413–420. doi: 10.1002/biof.185
6. Beaton, M. D. (2012). Current treatment options for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol.*, 26 (6), 353–357.
7. Teranishi, T., Ohara, T., Maeda, K., Zenibayashi, M., Kouyama, K., Hirota, Y. et. al (2007). Effects of pioglitazone and metformin on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle of individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 56 (10), 1418–1424. doi: 10.1016/j.metabol.2007.06.005
8. Chapman, M. J., Ginsberg, H. N., Amarenco, P., Andreotti, F., Boren, J., Catapano, A. L. et. al (2011). Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal*, 32 (11), 1345–1361. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112
9. Cabezas, G. R. (2004). Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. *Rev Clin Esp.*, 204 (12), 632–635.
10. Mukherjee, S. (2011). Betaine and nonalcoholic steatohepatitis: Back to the future? *World Journal of Gastroenterology*, 17 (32), 3663. doi: 10.3748/wjg.v17.i32.3663
11. Paschos, P., Tziomalos, K. (2012). Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: Implications for treatment. *World J Hepatol.*, 4 (12), 327–331. doi: 10.4254/wjh.v4.i12.327
12. Huang, M., Li, X., Meng, Y., Xiao, B., Ma, Q., Ying, S. et. al (2010). Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37 (1), e1–e6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05302.x
13. Li, L., Luo, Z., Yu, H., Feng, X., Wang, P., Chen, J. et. al (2012). Telmisartan improves insulin resistance of skeletal muscle through peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$  activation. *Diabetes*, 62 (3), 762–774. doi: 10.2337/db12-0570
14. Bosch, J. (2010). Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 51 (6), 2214–2218. doi: 10.1002/hep.23689
15. Hobolth, L., Bendtsen, F., Hansen, E. F., Møller, S. (2014). Effects of carvedilol and propranolol on circulatory regulation and oxygenation in cirrhosis: A randomised study. *Digestive and Liver Disease*, 46 (3), 251–256. doi: 10.1016/j.dld.2013.10.013
16. Ko, S. Y., Kim, J. H., Choe, W. H., Kwon, S. Y., Lee, C. H. (2011). Pharmacotherapy alone vs endoscopic variceal ligation combination for secondary prevention of oesophageal variceal bleeding: meta-analysis. *Liver International*, 32 (5), 867–869. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02681.x

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Ніколенко Є. Я.  
Дата надходження рукопису 16.02.2016*

**Козлов Олександр Петрович**, доцент, кафедра загальної та клінічної імунології та алергології, кандидат медичних наук, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, м. Харків, Україна, 61022  
E-mail: kozlov@karazin.ua

УДК 616.006.:301.085:15.:651:658.56.:658.6  
DOI: 10.15587/2313-8416.2016.63601

## ВПЛИВ ПРАЦІ НА ДЕПРЕСИВНИЙ СТАН ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ/ІНВАЛІДІВ ПІД ЧАС ПРОФЕСІЙНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

© С. А. Місяк

*В статті вивчався вплив праці на зменшення вираженості депресивного стану у осіб з раком. Дослідження проводилось серед інвалідів, які працювали, та серед інвалідів, що не працювали, а тільки отримували фінансову допомогу. Аналіз тестування показав, що надання фінансової допомоги не має позитивного впливу на депресивний стан. Праця інвалідів зменшує у них рівень депресії*

**Ключові слова:** онкологія, інвалід, тестування, депресія, праця, майстерня, допомога, комплекс, реабілітація, центр

**Aim of research.** To study psychological condition of persons with oncological diseases and the labor effect on neutralization of their depressive state.

**Methods.** The work was carried out on the base of ““Argus” association of disabled persons rehabilitation” attached to the Social policy ministry where disabled persons with oncological diseases underwent vocational rehabilitation. One group included disabled persons who worked on the base of economic accountability production workshops attached to the association of disabled persons rehabilitation and the other one included disabled persons who did not work and only received material or financial help. Jmurov tests for detecting depression in disabled persons were used for assessment of psychological condition.