

Дієвість диференційованої гепатотрофної терапії у комплексному веденні пацієнтів із коморбідністю хронічного панкреатиту і хронічного вірусного гепатиту С

Г.О. Хомин, Л.С. Бабінець

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Важливою проблемою поєднаного перебігу хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) є вивчення наслідків ХВГС, навіть пролікованого етіологічно, зокрема для стану підшлункової залози і печінки при ХП. Часто з цією метою застосовують гепатотрофну терапію, яка має бути диференційованою залежно від потреб пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС.

Мета дослідження: аналіз функціонального і структурного стану підшлункової залози і печінки хворих на ХП на тлі пролікованого ХВГС під впливом запропонованого комплексного лікування з додатковим включенням гепатотрофних препаратів.

Матеріали та методи. Обстежено 80 пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХВГС. За методиками лікування хворих поділили на три групи. До 1-ї групи увійшли 20 пацієнтів із ХП і ХВГС, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом 3 міс. До 2-ї групи включено 25 пацієнтів із ХП і ХВГС, які отримували ЗПК з додатковим включенням гепатотрофного засобу протягом 3 міс. До 3-ї групи увійшли 35 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $\text{CAGE} \geq 2,0$, які приймали ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу протягом 3 міс з додаванням метадоксину протягом 3 міс.

Результати. Було констатовано більш значущий рівень ефективності лікувального комплексу з додатковим включенням гепатотрофного засобу при приєднанні метадоксину. Виявлено, що вміст фекальної α -еластази підвищувався відповідно на 19,6%, 37,5% і 66,9%, вміст глюкози знижувався на 13,4%, 11,0% і 28,4%, вміст глікованого гемоглобіну – на 12,3%, 22,1% і 25,8%, індекс НОМА – на 16,3%, 21,9% і 56,0%, бальний показник копрограми – на 12,8%, 18,3% і 88,7%, сумарний показник структури ПЗ – на 7,2%, 15,1% і 85,7%, а сумарний показник структури печінки – на 11,7%, 17,5% і 44,7% відповідно за групами ($p < 0,05$).

Встановлено, що включення курсу гепатотрофного засобу до стандартної терапії ХП із ХВГС покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів.

Висновки. Додавання курсу комбінації гепатотрофних засобів достовірно посилює дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури ($p < 0,05$). Підтверджено, що комплексна лікувальна програма з додатковим включенням полісубстратного гепатопротектора перевищувала ефективність протоколу щодо структурного стану печінки на 36,0%, а з комбінацією гепатотрофних засобів – на 51,9%; щодо стану ПЗ – на 22,3% і 38,3% відповідно ($p < 0,05$). Комбіноване застосування гепатотрофних засобів було також більш ефективним, ніж монотерапія одним препаратом.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний вірусний гепатит С, гепатотрофна терапія, метадоксин, функціональний і структурний стан підшлункової залози.

Effectiveness of differentiated hepatotropic therapy in complex management of patients with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic viral hepatitis C

H.O. Khomin, L.S. Babinets

An important problem of the combined course of chronic pancreatitis (CP) and chronic hepatitis C virus (HCV) is the study of the effects of chronic HCV, even after the treatment, in particular for the condition of the pancreas and liver in patients with CP. Often hepatotropic therapy is used for this purpose, which should be differentiated depending on the needs of patients with comorbidity of CP and chronic HCV.

The objective: to analyze the functional and structural condition of the pancreas and liver in patients with CP after the chronic HCV treatment by the proposed complex treatment with additional inclusion of hepatotropic drugs.

Materials and methods. 80 patients with a combined course of CP and chronic HCV were examined. According to the methods of treatment the patients were divided into three groups. The 1st group included 20 patients with CP and chronic HCV, who received a common complex for treatment (CCT) by protocol for 3 months. In the 2d group 25 patients with CP and chronic HCV received CCT with additional inclusion of hepatotropic agent for 3 months. The 3d group included 35 patients with CP and chronic HCV with $\text{CAGE} \geq 2.0$, who took CTC with additional inclusion of hepatotropic agent for 3 months and metadoxine for 3 months.

Results. The more significant level of efficiency of therapeutic complex with the additional inclusion of hepatotropic agent was determined when metadoxine was prescribed. It was found that the content of fecal α -elastase increased by 19.6 %, 37.5 %

and 66.9 %, glucose level decreased by 13.4 %, 11.0 % and 28.4 %, glyconized hemoglobin – by 12.3 %, 22.1 % and 25.8 %, HOMA index – by 16.3 %, 21.9 % and 56.0 %, coprogram score – by 12.8 %, 18.3 % and 88.7 %, the total index of the pancreas structure – by 7.2 %, 15.1 % and 85.7 %, and the total indicator of liver structure – by 11.7 %, 17.5 % and 44.7 %, respectively in groups ($p < 0.05$).

It was established that the inclusion of the hepatotrophic medicine in the standard therapy of CP with chronic HCV improved the results of treatment for the restoration of the functional and structural condition of the pancreas.

Conclusions. The additional prescription of the hepatotrophic agents combination significantly increased the effectiveness of treatment according to the dynamics of the functional capacity of pancreas and restoration of its structure ($p < 0.05$). It was confirmed that a complex medical program with additional use of polysubstrate hepatoprotector exceeded the efficiency of the protocol treatment for the structural condition of the liver by 36.0 %, and with a combination of hepatotrophic agents – by 51.9 %; regarding the pancreas condition – by 22.3 % and 38.3 %, respectively ($p < 0.05$). The combined use of hepatotrophic agents was also more effective than monotherapy with one drug.

Keywords: chronic pancreatitis, chronic hepatitis C virus, hepatotrophic therapy, metadoxine, functional and structural condition of the pancreas.

Поєднаний перебіг хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) є доволі частим, проблемним і взаємообтяжуваним, спричинює формування ускладнень навіть після проведення етіотропного лікування інфекції вірусного гепатиту С [9]. Вчені вважають, що серед етіологічних чинників формування ХП не тільки алкогольний фактор (від 25,0% до 80,0%) відіграє важливу роль, але й патологія гепатобіліарної системи (від 25% до 40%), а також інфекційний фактор [12, 17].

За даними Л.С. Бабінець та співавт. (2007, 2021), під час аналізу значущих етіологічних чинників на формування захворювання серед 218 пацієнтів із ХП, було встановлено наступні цифри впливовості чинників:

- алкогольний – 8,26%,
- гепатобіліарний – 44,50%,
- гастродуоденогенний – 51,37%,
- інфекційний – 56,88%,
- ішемічний – 20,18%,
- алергічний – 8,33%,
- посттравматичний – 16,67%,
- після гострого панкреатиту – 7,80% [1, 2].

У більшості хворих діагностували змішаний генез ХП, тому чинники часто нашаровувались [21]. Такий стан речей привернув увагу до значущості інфекційного та гепатобіліарного факторів [20].

Серед інфекційних агентів найбільш актуальними причинами виникнення або ускладнення клінічного перебігу ХП є вірусні гепатити С, В і D, щодо яких доказово доведено здатність до хронізації інфекції [13, 19]. Для цих вірусів характерні однакові шляхи поширення (зокрема через кров та її продукти) і тривала персистенція в організмі [15]. Одним із найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації вірусу ВГВ і ВГС у тканинах лімфатичного і нелімфатичного походження, що призвело до з'ясування патогенезу багатосистемності ураження, який спостерігається при цих інфекціях [23]. Такий підхід дозволяє розглядати ВГ не тільки як хворобу печінки, але й як системну (генералізовану) інфекцію, яка впливає на інші органи, зокрема підшлункову залозу (ПЗ) [11].

За оцінками експертів, в Україні близько 3,6% (близько 1,5 млн) людей живуть із ХВГС, але під медичним наглядом перебуває тільки 5,4% [9, 14]. Україна належить до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С, однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування вірусом

гепатиту С серед деяких із них значно перевищує середньосвітові показники і сягає 40–60% [11, 17]. І хоча ВГС виліковний у 95%, значна кількість хворих не знає про свій діагноз і не має доступу до лікування. Виявлення пацієнтів з ВГС є актуальною проблемою, особливо на первинній ланці надання медичної допомоги [6, 7, 16]. На сьогодні лікування стало доступним за ціною (вартість курсу зменшилася з 900 до 100 доларів).

Сьогодні досягнуто значний прогрес у лікуванні пацієнтів із гепатитом С, який можна вважати виліковним захворюванням [24]. До того ж, наукові дослідження в цьому напрямку продовжуються, нові препарати здатні значно підвищити ефективність лікування. Велике значення у досягненні основної мети терапії – стійкої вірусологічної відповіді – є своєчасне виявлення хвороби, визначення її стадії та призначення оптимальної схеми лікування [6, 19].

Важливою проблемою є також вивчення наслідків ХВГС, навіть пролікованого етіологічно, зокрема для стану ПЗ і печінки при ХП [18]. Часто з цією метою застосовують гепатотрофну терапію, яка має бути диференційованою залежно від потреб пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС. У ході пошуку таких засобів у сферу нашої уваги увійшли гепатотрофні засоби [3, 5, 8].

Мотивацією для включення до загальноприйнятого комплексу (ЗПК) гепатотрофного засобу, що містить гліциризин, є необхідність підсилення печінки як органа метаболічної дезінтоксикації, білкового синтезу, покращення біліарного синтезу і пасажу та ін. Одна капсула гепатотрофного засобу містить гліциризин, гліцин, DL-метіонін, фосфоліпіди (ФЛ). Відомо, що ФЛ, які містяться у складі гепатотрофного засобу за своєю хімічною структурою аналогічні ендogenous ФЛ, але набагато перевершують їх за рахунок високого вмісту поліненасичених (есенціальних) жирних кислот. Ці високоенергетичні молекули вбудовуються переважно у структури клітинних мембран і сприяють відновленню пошкоджених тканин печінки.

ФЛ впливають на порушений ліпідний метаболізм шляхом регуляції метаболізму ліпопротеїдів, внаслідок чого нейтральні жири і ХС перетворюються у транспортні активні форми. При виведенні ФЛ через жовчовивідні шляхи літогенний індекс знижується, і відбувається стабілізація жовчі. Також ФЛ покращують ліпофільні властивості гліциризинової кислоти, збільшуючи інтенсивність і швидкість її всмоктування більш ніж у 2 рази.

Гепатотрофний засіб рекомендували як додаткове джерело незамінної сірковмісної амінокислоти – метіоніну і природних біологічних активних компонентів. Гліцин – заміна амінокислота, яка стимулює утворення глікогену печінкою, регулює обмін речовин, має антиоксидантні, антиоксидантні, детоксуючі і гепатопротекторні властивості. Його вживання рекомендовано для покращення функціонального стану печінки і профілактики ускладнень при ХГ, зокрема вірусного походження та інших дифузних захворюваннях печінки, для ефективного антивірусного захисту від проникнення вірусів, для підвищення розумової працездатності і навіть покращення функціонального стану шкіри і створення оптимальних умов функціонування організму при псоріазі, дерматитах і екземі.

Протипоказань (підвищена чутливість до компонентів, гострі вірусні гепатити, артеріальна гіпертензія, вагітність і період лактації) для призначення пацієнтам гепатотрофного засобу не було. Крім того, відомостей щодо доцільності та ефективності застосування гепатотрофного засобу при ХП у науковій і навчальній медичній літературі знайдено не було.

При лікуванні пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням шкали прихованого потягу до алкоголю CAGE \geq 2,0 вважали за доцільне посилити лікувальний комплекс із застосуванням гепатотрофного засобу, оскільки було встановлено статистично достовірно більш тяжкий клінічний перебіг ХП і ХВГС при встановленні потягу пацієнтів до алкоголю за шкалою CAGE \geq 2,0. ЗПК+ГЗ посилили препаратом гепато- та панкреатотрофної дії метадоксином, який відомий низкою позитивних ефектів, маючи гепатопротекторну, мембранопротекторну, антиоксидантну, антифібротичну, гіполіпідемічну дію. Ці ефекти щодо покращення стану печінки призводять до оптимізації стану ПЗ.

Метадоксин (піридоксин-L2-пірролідон-5-карбоксилат) є попередником піридоксалу і піридоксальфосфату, які в якості коферментів беруть участь у печінковому метаболізмі вуглеводів, жовчних та амінокислот. Пірролідон карбоксилат є попередником глутатіону, стимулює синтез АТФ через активацію пуринового синтезу і збільшення числа попередників гліцину і глутаміну, активує холін- і ГАМК-ергічні системи. Піридоксин і пірролідон-5-карбоксилат проявляють синергізм за фармакологічними властивостями. Дія метадоксу обумовлена зменшенням вираженості окиснювального стресу внаслідок блокування реакції перекисного окиснення ліпідів. В якості антиоксиданта метадоксин попереджує руйнування клітинної мембрани і первинну структурну дегенерацію гепатоцита, а також порушення його функцій.

Доведено, що метадоксин (МД):

- чинить гепатопротекторну, мембранопротекторну та дезінтоксикаційну дію,
- знижує синтез протизапальних цитокінів ті тригліцеридів, ефірів жирних кислот,
- підвищує стійкість гепатоцитів до продуктів окислювального стресу, індукованого впливом різних токсичних агентів,
- запобігає накопиченню жирів у гепатоцитах, що попереджує утворення жирової інфільтрації печінки,

- перешкоджає утворення фібронектину і колагену,
- знижує активність ферменту пролінгидроксилази,
- сприяє перетворенню розчинного проколагену в колаген, що гальмує процес формування цирозу печінки,
- активує ферменти печінки, які беруть участь у метаболізмі етанолу (алкогольдегідрогеназу та ацетальдегідрогеназу), що сприяє прискоренню процесу виведення етанолу та ацетальдегіду з організму, знижуючи їхній токсичний вплив на організм.

МД має також анксиолітичний і легкий антидепресивний ефекти, які пов'язані з його дофамінергічною дією.

Усе це важливо у лікуванні пацієнтів із сумісними ураженнями печінки та ПЗ, покращенні їхнього психоемоційного стану, задовільної якості життя (ЗЯЖ). Низкою експериментальних досліджень на тваринах було доведено антифібротичну дію МД за рахунок зниження вмісту колагену і гідроксипроліну, оптимізації вмісту білірубину, підвищення вмісту глікогену та відновленого глутатіону, підвищення швидкості виведення аміаку, етанолу та його метаболітів, зменшення кількості вільних радикалів і відповідно сприяння нормалізації реакції окисного фосфорилування.

Відомі поодинокі повідомлення щодо впливу МД на блокування диференціації преадипоцитів. Препарат швидко абсорбується із травного тракту, має високу біодоступність (60–80%). [3, 4].

Це мотивувало нас до проведення дослідження щодо ефективності включення МД до лікування пацієнтів із ХП на тлі етіотропної терапії ХВГС, оскільки таких відомостей у літературних джерелах знайдено не було.

Мета дослідження: виявлення функціонального і структурного стану підшлункової залози і печінки пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С під впливом запропонованого комплексного лікування з додатковим включенням гепатотрофного препарату і метадоксу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були проаналізовані дані ф. 025/о «Медичних карт амбулаторного хворого» та ф. 003/о «Медичних карт стаціонарного хворого» 80 хворих на ХП у коморбідності із ХВГС. Усі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами і отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) ХП згідно з наказом МОЗ України № 638 від 2014 року та ХВГС – за Клінічною настановою МОЗ України, заснованою на доказах «Вірусний гепатит С» від 2020 року [6, 9].

До групи контролю увійшли 25 практично здорових людей, зіставних за віком і статтю.

Критерій включення у досліджувану групу пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС:

- хворі на ХП, яким було встановлено ВГС у зв'язку із загостренням або в якості випадкової знахідки.

Усі проліковані етіотропно стандартним методом згідно з рекомендацією Клінічної настанови, заснованої на доказах «Вірусний гепатит С», створеної робочою групою за наказом МОЗ України від 18.08.2020 року № 1908, на основі рекомендацій ВООЗ «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection» (2018)

і «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C» (2020) [19].

Незалежно від встановленого генотипу ВГС пацієнти отримали курс лікування [7, 14]. Період після констатованого і пролікованого ВГС до проведення обстеження становив у середньому $2,35 \pm 0,61$ року.

Критерії виключення з дослідження:

- ЦД,
- гепатити і цирози у фазі загострення, зокрема вірусної етіології,
- жовчно-кам'яна хвороба з наявним калькульозом,
- гострі і хронічні захворювання життєво важливих органів і систем,
- онкологічні захворювання,
- відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Серед аналізованих хворих було 55% жінок і 45% чоловіків. Вік пацієнтів коливався в діапазоні 29 від до 69 років (середній вік – $49,57 \pm 10,89$ року).

Зовнішньосекреторну недостатність (ЗСН) ПЗ визначали традиційно за вмістом фекальної еластази-1 (ФЕ-1), яку визначали методом ІФА із застосуванням стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1-ELISA [10, 22].

Копрогнологічний аналіз виконували для визначення ЗСН ПЗ і супутнього ентероколіту. Оцінювали за сумарним бальним показником, за один бал враховуючи патологічні ознаки. Інкреторну недостатність ПЗ у формі ЦД визначали за вмістом глюкози в крові натще за глюкозооксидазним методом (норма – $4,44\text{--}5,55$ ммоль/л). Основним критерієм діагностики і динаміки ЦД вважали HbA1c (норма – $4\text{--}6\%$ від усієї кількості гемоглобіну). Для встановлення інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-IR (мала модель гомеостазу), запропонований D.R. Matthews і співавт. у 1985 році. Індекс НОМА розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/л)}) / 22,5$$

Чим вищий індекс НОМА-IR, тим нижча чутливість до інсуліну та вища інсулінорезистентність (норма – індекс більше 2,7).

Оцінювання структурного стану ПЗ і печінки проводили з визначенням ступеня тяжкості процесу за параметрами Марсельсько-Кембриджської класифікації ХП [20–22]:

- 1–2 патологічні ознаки свідчили про легкий ступінь,
- 3–5 ознак – про середній ступінь,
- понад 5 ознак – тяжкий.

При УЗД печінки оцінювали її розміри, контури (рівність, чіткість), структуру (однорідність, ехогенність, наявність кіст, фіброзу, жирового гепатозу, формі нижнього кута печінки (гострий, заокруглений), діаметр ворітної вени. Також досліджували жовчний міхур, його наявність (відсутність), розміри, товщину стінки, наявність перегинів, конкрементів (кількість та розміри), поліпів, холестерозу; діаметр загальної жовчної протоки. Оцінювання проводили бально, вважаючи за один бал кожен патологічний ознаку [25].

Для вивчення щільності паренхіми печінки і ПЗ пацієнтам контингенту виконували не тільки УЗД у

В-режимі, але й з одночасне проведення вимірів методом еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) натще на скануючому УЗ-апараті Ultima RA («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) контактним датчиком конвексного формату на частотах $2\text{--}5$ МГц на глибині $10\text{--}50$ мм.

Усіх пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ХВГС, які проходили амбулаторний курс відновного лікування в умовах первинної ланки надання медичної допомоги за місцем проживання, було розподілено на три групи згідно з принципами рандомізації для вивчення дієвості запропонованих програм корекції:

1-а група (20 пацієнтів із ХП і ХВГС) отримувала загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом 3 міс, який включав нормалізацію способу життя і рекомендації щодо харчування, ферментний препарат чистого панкреатину в адекватній дозі ($25\text{--}40$ ОД ліпази) під час їжі постійно, інгібітор протонної помпи, спазмолітик та/або прокінетик – у режимі «за вимогою». Обов'язковими складовими ЗПК були амбулаторний режим, режим харчування згідно з наказом МОЗ України від 29.10.2013 року № 931 з урахуванням рекомендацій столів 5 і 5п за Певзнером.

2-а група (ЗПК+ГЗ) – 25 пацієнтів із ХП і ХВГС, які отримували ЗПК з додатковим включенням ГЗ.

3-я група (ЗПК+ГЗ+МД) – 35 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $\text{CAGE} \geq 2,0$ – приймали лікувальний комплекс (ЗПК із додатковим включенням ГЗ) з додаванням метадоксину [18, 25].

Обчислювали середні арифметичні величини (М) із стандартною похибкою середнього (m). Перевірку гіпотез щодо достовірності різниці двох середніх (p) виконували за допомогою t-критерію Стюдента для показників з нормальним розподілом даних. Непараметричні тести застосовували для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від нормального»: U-критерій Манна-Уїтні – для порівняння двох незалежних вибірок, W-критерій Вілкоксона – для оцінювання динамічних змін всередині груп.

Результати вважали достовірними при рівні їхньої статистичної значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено порівняльний аналіз динаміки параметрів функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів з коморбідністю ХП і ХВГС під впливом комплексу лікування у 1–3 групах (табл. 1).

Констатували більш значущий рівень ефективності лікувального комплексу з додатковим включенням гепатотрофного засобу щодо ЗПК, який ще більш підвищився при приєднанні другого гепатотрофного засобу МД, а саме:

- вміст фекальної α -еластази підвищувався на 19,6%, 37,5% і 66,9% відповідно,
- вміст глюкози знижувався на 13,4%, 11,0% і 28,4% відповідно,
- вміст глікованого гемоглобіну – на 12,3%, 22,1% і 25,8% відповідно,
- індекс НОМА – на 16,3%, 21,9% і 56,0% відповідно,
- бальний показник копрограми – на 12,8%, 18,3% і 88,7% відповідно,

Таблиця 1

Порівняльний аналіз динаміки параметрів функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів з ХП із ХВГС у групах дослідження за лікувальними програмами

Показник		1-а група (ЗПК), n=20	2-а група (ЗПК+ГЗ), (n=25)	3-я група (ЗПК+ГЗ+МД), n=35
α-еластаза, мкг/г	до лікування	142,58±6,23	133,64±3,15	115,39±1,98
	після лікування	170,57±6,20*	183,74±4,27*£	192,58±3,21*£¥
Глюкоза в крові, ммоль/л	до лікування	5,60±0,10	5,73±0,29	5,88±0,31
	після лікування	4,94±0,18*	5,16±0,24*	4,58±0,17*£¥
HbA1c, %	до лікування	4,55±0,11	4,98±0,19	5,95±0,15
	після лікування	4,05±0,13*	4,08±0,10*£	4,73±0,09*£¥
Індекс НОМА	до лікування	1,81±0,07	1,95±0,07	2,59±0,09
	після лікування	1,68±0,10*	1,60±0,07*£	1,66±0,08*£¥
Бальний показник копрограми	до лікування	3,57±0,09	3,68±0,19	5,53±0,10
	після лікування	3,07±0,15*	3,11±0,14*£	2,93±0,06*£¥
Бальний УЗ-показник структури ПЗ	до лікування	3,85±0,43	3,89±0,48	5,85±0,27
	після лікування	3,59±0,31*	3,38±0,23*£	3,15±0,17*£¥
Сумарний УЗ-показник структури печінки	до лікування	3,45±0,01	3,63±0,10	4,21±0,23
	після лікування	3,09±0,21*	3,09±0,19*£	2,91±0,10*£¥

Примітки: усі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні щодо групи контролю (p<0,05) і співставні між собою у групах порівняння, крім 3-ї групи (p>0,05);

* – вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування (p<0,001);

£ – вірогідна відмінність показників у групах після лікування щодо 1-ї групи після лікування (p<0,05);

¥ – вірогідна відмінність показників після лікування у 3-й групі щодо 2-ї групи після лікування (p<0,05).

- сумарний показник структури ПЗ – на 7,2%, 15,1% і 85,7% відповідно,
- сумарний показник структури печінки – на 11,7%, 17,5% і 44,7% відповідно (p<0,05).

Отже, включення курсу гепатотрофного засобу до стандартної терапії ХП із ХВГС покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів. Застосування комбінації гепатотрофних засобів достовірно посилює дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури.

Отримані результати засвідчують дієвий вплив запропонованих гепатотрофних засобів, доводять також їхній панкреатотрофний ефект, оскільки достовірно

покращують функціональні і структурні параметри печінки і ПЗ пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС, особливо у 3-й групі пацієнтів з високим рівнем впливу алкогольного фактора, констатованого за шкалою CAGE, де вихідні параметри стану печінки і ПЗ були достовірно гіршими.

Дієвість полісубстратного гепатопротектора була посилена додатковим включенням метадоксину, який офіційно (за інструкцією) рекомендовано пацієнтам з алкогольним ураженням печінки.

Для підсилення обґрунтування ефективності запропонованих диференційованих схем лікування вважали доцільним провести аналіз їхнього впливу на динаміку кількісних показників жорсткості печінки та ПЗ, визначених методом ЕлХЗ (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз динаміки показників жорсткості печінки та ПЗ пацієнтів із ХП із ХВГС у групах дослідження за лікувальними програмами

Показник		1-а група (ЗПК), n=20	2-а група (ЗПК+ГЗ), n=25	3-я група (ЗПК+ГЗ+МД), n=35
Печінка, кПа	до лікування	7,49±0,23	7,76±0,24	7,97±0,31
	після лікування	7,09±0,22*	5,48±0,21*£	5,06±0,12*£¥
ПЗ, кПа	до лікування	6,88±0,19	7,14±0,19	7,35±0,18*£¥
	після лікування	6,50±0,19*	5,58±0,16*£	5,10±0,08*£¥

Примітки: усі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні щодо групи контролю (p<0,05) і співставні між собою у групах порівняння, крім 3-ї групи (p>0,05);

* – вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування (p<0,001);

£ – вірогідна відмінність показників у групах після лікування щодо 1-ї групи після лікування (p<0,05);

¥ – вірогідна відмінність показників після лікування у 3-й групі щодо 2-ї групи після лікування (p<0,05).

Було встановлено достовірну позитивну динаміку стану паренхіми печінки та ПЗ (підвищення їхньої еластичності). Щодо жорсткості печінки динаміка оцінюваних 1–3 програм становила 5,6%, 41,6% і 57,5%. Відповідно. Динаміка впливу даних комплексних лікувальних програм щодо жорсткості ПЗ становила відповідно 5,8%, 28,1% і 44,1% ($p < 0,05$).

Отже, запропонована програма з додатковим включенням полісубстратного гепатопротектора перевищувала ефективність ЗПК щодо стану печінки на 36,0%, а з комбінацією гепатотрофних засобів – на 51,9%; щодо стану ПЗ – на 22,3% і 38,3% відповідно ($p < 0,05$).

Було доведено доцільність включення гепатотрофних засів для корекції фібротичних процесів у печінці і ПЗ, особливо у комбінації, під час лікуванні пацієнтів із констатованим прихованим потягом до алкоголю за шкалою CAGE.

ВИСНОВКИ

1. Включення курсу гепатотропного засобу до стандартної терапії ХП із ХВГС покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів.

Включення у курс лікування комбінації двох гепатотрофних засобів достовірно посилює дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури ($p < 0,05$).

2. Комплексна лікувальна програма з додатковим включенням полісубстратного гепатопротектора перевищувала ефективність протоколу стосовно структурного стану печінки на 36,0%, а така із комбінацією двох гепатотрофних засобів – на 51,9%; стосовно ж стану ПЗ – відповідно на 22,3% і 38,3% ($p < 0,05$). Комбіноване застосування двох гепатотрофних засобів було також більш ефективним щодо програми з одним гепатотрофним засобом – на 15,9% щодо покращання стану печінки і на 16,0% – щодо покращання стану ПЗ (за даними еластометрії хвили зсуву).

Перспектива подальших досліджень – дослідження дієвості запропонованих комплексних програм лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С за впливом на інші ланки патогенезу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Хомин Галина Олександрівна – аспірантка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувачка, гастроентерологічне відділення, КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня», м. Тернопіль; тел.: (096) 784-27-24. E-mail: galina.homin78@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1058-7904

Бабінець Лілія Степанівна – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0560-1943

Information about the authors

Khomyn Halina O. – MD, PhD-student, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University; Head of the Gastroenterology Department, communal non-commercial enterprise «Ternopil Regional Clinical Hospital», Ternopil, tel.: (067) 352-07-43. (096) 784-27-24. E-mail: galina.homin78@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1058-7904

Babinets Liliia S. – MD, PhD, Professor, Head, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil, tel.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0560-1943

ПОСИЛАННЯ

- Babinets LS, Kryskiv OI, Shaygen OR, Khomin GO. Analysis of the influence of various etiological factors on the occurrence of chronic pancreatitis. Bulletin of the Vinnytsia State Medical University. 2013;7(2/1):444-5.
- Babinets LS. The effectiveness of the bioregulatory approach in the complex correction of endogenous intoxication in chronic lesions of the pancreatohepatobiliary system. Gastroenterol. 2020;(2):84-7.
- Babinets LS, Palikhata MV, Sasyk GM. Possibilities of comprehensive rehabilitation of patients with chronic pancreatitis at the stage of primary medical care (literature review). Bulletin of the Pancreatol Club. 2018;2(39):4-11.
- Babinets LS, Sasyk GM. Analysis of the functional capacity of the pancreas in the comorbidity of chronic pancreatitis with type 2 diabetes. Family medicine 2020;5-6(91-92):47-50.
- Babinets LS, Sasyk GM. Optimization of correction of enteropancreatic syndrome in complex rehabilitation of patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes. Ukrainian therapeutic journal. 2020;(2):37-42.
- YuM Mostovoi, editor. Modern classifications and standards of treatment of widespread diseases of internal organs: 21st edition. add. and processing.. Vinnytsia; 2022. 1011 p.
- Abdel AS, Elsharkawy A, Fouad R, Adel E, Abdellatif Z, Musa S, Nagy A, Hussein MS, Yosry A, Esmat G. Improvement of glycemic state among responders to Sofosbuvir-based treatment regimens: Single center experience. J Med Virol. 2017;89(12):2181-7. doi: 10.1002/jmv.24897.
- Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. Balneol. 2021;(1):12-5.
- Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. Wiad Lek. 2019;72(4):595-9.
- Bitton S, Pettei MJ. Exocrine pancreatic insufficiency. Pediatr Rev. 2016;37(2):85-7. doi: 10.1542/pir.2015-0084.
- Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. J Clin Virol. 2014;61(1):145-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.05.014.
- Domiguez-Muoz JE, Lucendo A, Carballo LF, Iglesias-Garcia J, Ten as JM. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. Rev Esp Enferm Dig. 2014;106(4):239-45.
- Drazilova S, Janicko M, Skladany L, Kristian P, Oltman M, Szantova M, et al. Glucose Metabolism Changes in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:6095097. doi: 10.1155/2018/6095097.
- European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015;63(1):199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
- European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling

study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):325-36. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30045-6.
16. Foster GR, Dore GJ, Wang S, Grebely J, Sherman KE, Baumgarten A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend.* 2019;194:487-94. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.007.
17. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1):45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.

18. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Curr Hepatol Rep.* 2017;16(2):152-7. doi: 10.1007/s11901-017-0343-0.
19. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):477-87. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9.
20. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345-54. doi: 10.1177/2050640614548208.

21. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1702-12. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
22. Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United Eur Gastroenterol J.* 2013;1(2):79-83. doi: 10.1177/2050640613476500.
23. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterol.*

2017;152(1):142-56. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.009.
24. Soulier A, Poiteau L, Rosa I, H zode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, et al. Dried Blood Spots: A Tool to Ensure Broad Access to Hepatitis C Screening, Diagnosis, and Treatment Monitoring. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1087-95. doi: 10.1093/infdis/jiv423.
25. Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, Venkatesan C, Mir HM. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(7):703-9. doi: 10.1111/apt.12265.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2022. – Дата першого рішення 11.11.2022. – Стаття подана до друку 23.12.2022

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа A4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заголовою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

1. УДК (Універсальна десятична класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті
4. заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
5. у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення,
6. у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовуються неперекладний сленг.
7. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць SI. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список джерела – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Контакти: Електронна адреса alexandra@professional-event.com

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент».

www.family-medicine.com.ua. Тел.: (044) 257-27-27