

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

За даними різних досліджень, стеатоз печінки спостерігається майже у 50 % пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С. Наявність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на хронічний гепатит С сприяє виникненню та подальшому прогресуванню фіброзу від початкових стадій до цирозу печінки протягом короткого часу. З одного боку, сам вірус гепатиту С цитотоксично може призвести до прямого ушкодження печінки або генотип-специфічним шляхом — до її жирового переродження. З другого — наявність таких чинників ризику, як інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет, ожиріння, дисбіоз кишечника та епігеномні ушкодження, призводять до самостійного формування НАЖХП, яка впливає на розвиток некробіотичного процесу в печінковій тканині, призводить до прогресування фіброзу. Усе перелічене залишається актуальним у хворих, які закінчили курс стандартної противірусної терапії (ПВТ) та досягли стійкої вірусологічної відповіді (ВВ). Повертаючись до проблеми коморбідності як потенційного чинника ризику подальшого прогресування фіброзу у пацієнтів після досягнення стійкої ВВ, не можна не визнати обмеженість можливостей лікування таких хворих. Так, згідно з Європейськими (2019) та Американськими (2019) рекомендаціями, стратегія лікування спрямована на усунення чинників ризику прогресування захворювання, модифікацію способу життя, але фармакотерапія рекомендована тільки хворим з ознаками неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) за наявності у них стадії фіброзу F2 та вище.

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

Сьогодні не існує відомостей щодо можливості застосування природних і преформованих фізичних чинників у лікуванні хворих даної категорії, незважаючи на існування великого досвіду українських вчених щодо застосування їх у лікуванні захворювань гастроентерологічного профілю та порушень обміну речовин (Лобода М. В., Киртич Л. П., 1997; Золотарьова Т. А., 2001; Лобода М. В., Колесник Е. О., 2003; Драгомирецька Н. В., 2003, 2007; Колесник Е. О., Бабов К. Д., 2005; Міщук В. Г. і співавт., 2014). Втім, відомо,

що природні та преформовані фізичні чинники володіють саногенетичною дією та мають превентивну спрямованість впливу, спроможність модифікуючої дії на процеси гормональної регуляції обміну вуглеводів і ліпідів (Бабов К. Д., 2005; Єфименко Н. В., 2015).

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках двох НДР, виконаних у ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України»: «Розробити систему відновлювального лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С на основі застосування природних та преформованих фізичних чинників» (ДР № 0114U004326) та «Розробити диференційовані методи відновлювального лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі застосування природних та преформованих фізичних чинників» (ДР № 0114U002260). Здобувач була відповідальним виконавцем обох НДР.

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Методи дослідження: було виконано експериментальні (біохімічні, морфологічні та гістіоензиматичні) дослідження для комплексної оцінки стану основних параметрів гомеостазу при моделюванні НАЖХП у тварин та можливості їхньої корекції природними та преформованими чинниками; клінічні дослідження здійснювались на підставі опитування хворих, об'єктивного огляду, анкетування та за допомогою біохімічних, імуноферментних (для оцінки стану метаболічних процесів, функціонального стану печінки, профілю цитокінів), молекулярно-генетичних (для якісного, кількісного визначення та генотипування вірусу гепатиту С), сонографічних —

для оцінки стану гепатобіліарної системи; бактеріологічних — для оцінки стану мікробного пейзажу товстої кишки; статистичних — для підтвердження вірогідності отриманих цифрових даних.

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

Вперше вивчено характер впливу суспензії бентоніту та специфічність дії мінеральних вод залежно від хімічного складу щодо біохімічних та морфологічних характеристик печінки у шурів з експериментальною НАЖХП. Під впливом обраних чинників покращуються детоксикаційна та білокутворювальна функції печінки, особливо це стосується синтезу простих білків, спостерігається посилення процесів переамінування, суттєвого позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримані дані обґрунтували можливість використання цих лікувальних чинників у хворих на НАЖХП.

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

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

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

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

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

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

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

Особистий внесок здобувача. Автором разом з науковим консультантом визначено напрям досліджень, сформульовані мета та завдання дослідження. Автором самостійно проаналізована література, проведений інформаційний пошук за темою дослідження, опрацьована програма досліджень, проведені всі клінічні та експериментальні спостереження і статистична обробка отриманих результатів. Лабораторні та інструментальні методи дослідження проведені разом зі спеціалістами відповідного профілю. Опрацювання, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, наукових положень і висновків, визначення практичних рекомендацій виконані автором самостійно.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були оприлюднені на підсумкових науково-практичних конференціях ДУ «Український НДІ медичної реабілітації і курортології МОЗ України» (м. Одеса 2011–2017), науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Чернівці, 2011), науково-практичній конференції «Молоді вчені у розбудові санаторно-курортної справи» (м. Одеса, 2011), Міжнародній конференції Українського товариства естетичної медицини «Сучасні технології омолодження. Діагностика, профілактика та корекція ускладнень» (м. Одеса, 2012), 14-му Міжнародному Слов'яно-Балтійському науковому форумі «Санкт-Петербург — Гастро-2012» (м. Санкт-Петербург, 2012), Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2012), VI Міжнародному

науковому конгресі «Современная курортология: проблемы, решения, перспективы» (м. Санкт-Петербург, 2013), XII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Київ, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання формування здорового способу життя та використання оздоровчих технологій» (м. Херсон, 2013), IV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Новітні технології медичної реабілітації в санаторно-курортних умовах» (м. Одеса, 2013), IX південно-українській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми внутрішньої медицини — класичні уявлення і сучасні тенденції» (м. Одеса, 2014), X ювілейній південно-українській науково-практичній конференції «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини» (м. Одеса, 2015), V міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасні аспекти санаторно-курортної справи» (м. Одеса, 2015), VI конгресі південно-східноєвропейського медичного форуму та XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Одеса, 2015), Міжнародній науково-практичній конференції «Містобудівне планування і управління прибережними територіями» (сmt Сергіївка, Одеська обл., 2016), VI Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Роль відновлювального та санаторно-курортного лікування у сучасній медицині (м. Одеса, 2016), Міжнародній науково-практичній конференції «Містобудівне планування і управління прибережними територіями» (сmt Сергіївка, Одеська обл., 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (м. Полтава, 2017), науково-практичній конференції «Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації. Присвячена 140-річчю курорту Моршин» (м. Моршин, 2018), науково-практичній конференції «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта, до 75-річчя з дня народження д. мед. н., проф. І. І. Дегтярьової» (м. Полтава, 2018), Українському гастроентерологічному тижні (м. Одеса, 2019), XXII Національній школі гастроентерологів, гепатологів України (м. Київ, 2020), Міжнародній конференції «Лікування та реабілітація у практиці сімейного лікаря» (м. Одеса, 2020).

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

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

використаної літератури (400 джерел, з них 297 — кирилицею та 103 — латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 62 таблицями та 27 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Робота проводилась у три етапи. На першому етапі було досліджено хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, які у комплексному лікуванні отримували різні варіанти ПВТ (альфа-2b інтерферон та рибавірин або софосбувір та ледіпасвір). Другий етап — експериментальні дослідження, які виконувались у відділі фундаментальних досліджень ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» при відтворенні у щурів моделі НАЖХП. Надалі здійснювався третій етап — клінічні дослідження хворих на ХВГС зі стійкою вірусологічною відповіддю та супутньою НАЖХП. Відбір пацієнтів проводився у відділенні медичної реабілітації ДУ «УкрНДІ МР та К МОЗ України» на базі санаторію ім. М. Горького та санаторію «Аркадія», у поліклініці ДУ «УкрНДІ МР та К МОЗ України».

Матеріали, методи дослідження та корекції експериментального етапу спостереження. Експериментальний етап виконувався при роботі зі 140 білими щурами-самцями лінії Вістар аутобредного розведення масою 180–200 г у відповідності до рекомендацій та правил, регламентованих чинними документами (Наказ МОЗ України № 692 від 28.09.2009 р., Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р.).

Дотепер вважається, що основним методом досліджень механізмів патогенезу того чи іншого захворювання залишається експеримент на піддослідних тваринах, який дозволяє отримати відповіді на питання щодо розвитку уражень на системному, органному та клітинному рівнях, дослідити ефективність запропонованого лікувального засобу, його коригувальну дію на різні ланки патологічного процесу.

Експериментальні методи дослідження включали біохімічні, морфологічні та гістіоензиматичні дослідження для комплексної оцінки стану основних параметрів гомеостазу при моделюванні НАЖХП у тварин та можливості їхньої корекції природними та преформованими чинниками

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

I група — 20 щурів, які утримувалися в умовах віварію і ніяким впливам не піддавалися. Дані, отримані при їхньому дослідженні, використовувалися для контролю.

II група — 30 тварин, яким моделювали НАЖХП. Термін відтворення моделі — 30 днів. Модель НАЖХП відтворювали за допомогою аліментарного впливу. Так, у раціон кожної тварини додатково до стандартного (повноцінний комбікорм та зернова суміш у кількості 20 г) вводили суміш 5 г свинячого сала та 5 г розтертих сухарів щодня. У піддослідних тварин цієї групи також замінювали питну воду на 5 % розчин фруктози, який тварини отримували в режимі вільного доступу (Насібуллін Б. А., Гуща С. Г., Бабов К. Д. і співавт., 2018). Верифікацію змін у стані функціональних систем організму піддослідних тварин здійснювали по закінченні експерименту.

III група — 30 щурів, які на тлі розвитку НАЖХП, з 15-ї доби експерименту, отримували кремнієву маломінералізовану гідрокарбонатну натрієву воду у дозі 1 % маси тіла, внутрішньошлунково за допомогою м'якого зонда з оливою на кінці. Введення МВ здійснювали щодня, тривалість курсу 10 діб.

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

Для цього тварин через день розміщували в спеціальному пеналі, хвости залишали назовні та занурювали їх у пробірку з досліджуваною мінеральною вуглекислою водою. Площа хвоста щура становить 5 % поверхні тіла, тому такий вплив можна розцінювати як системний. Температура води 28 °С, тривалість процедури 20 хв. На курс 10 процедур.

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

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

Діагноз ХВГС встановлювали згідно з міжнародною класифікацією МКХ-10 та міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994), що підтверджувалось виявленням у крові обстежених сумарних anti-HCV, визначенням наявності та кількості РНК вірусу гепатиту С за методом ПЛР у сироватці крові.

Діагноз НАЖХП встановлювали на підставі комплексного обстеження згідно з Наказом МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах», рекомендацій European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes and European Association for the Study of Obesity (EASL-EASD-EASO, Європейської асоціації з вивчення печінки, Європейської асоціації з вивчення діабету та Європейської асоціації з вивчення ожиріння, 2016).

Критерії включення: усі хворі на ХВГС, з генотипом 1b, без фіброзу або з його початковими стадіями (F0-F2) та супутньою НАЖХП (для першого етапу дослідження). Хворі на ХВГС та супутню НАЖХП зі стійкою та тривалою вірусологічною відповіддю після закінчення ПВТ (для другого етапу дослідження). Хворі, що увійшли до дослідження, вживали менш ніж 20 г на день етанолу, не мали ознак хронічного вірусного гепатиту В, D, E, G,

автоімунного ураження печінки, цирозу печінки, наркотичної й алкогольної залежності (на час обстеження та в анамнезі), ознак токсичного або медикаментозного гепатиту, а також заперечували прийом в останні 6 міс. препаратів з гепатопротекторними або гепатотоксичними властивостями; пацієнти були без супутнього цукрового діабету та інших соматичних захворювань (гострі, хронічні у стадії загострення, у стані декомпенсації, тяжкого перебігу).

Критерії виключення: пацієнти з супутніми вірусними, автоімунними, токсичними або медикаментозними ураженнями печінки, підтвердженими результатами серологічних та імунологічних досліджень, цирозом печінки різного походження, пацієнти, що підтвердили вживання етанолу більш ніж 20 г на день, пацієнти з наркотичною або алкогольною залежністю, пацієнти з супутнім цукровим діабетом та іншими соматичними захворюваннями (гострі, хронічні у стадії загострення або декомпенсації); хворі в період перед-, мено- та постменопаузи, які потребували замісної гормональної терапії.

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

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

II група — 37 осіб, яким додатково до БК 1 призначали стандартний курсовий прийом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води.

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

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

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

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

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

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

Середземноморська дієта рекомендована хворим на НАЖХП українськими та міжнародними клінічними рекомендаціями, характеризується високим споживанням оливкової олії як головного джерела жиру, овочів, фруктів та горіхів, бобових культур, цільного зерна, риби та морепродуктів, низьким споживанням молочних продуктів, м'яса та м'ясних продуктів.

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

Динаміку клінічного перебігу ХВГС (на етапі реплікації та за умов стійкої вірусологічної відповіді) та супутньої НАЖХП оцінювали на підставі вивчення вираженості больового, диспепсичного та астеничного синдромів.

Для діагностики підвищеної маси тіла розраховували індекс маси тіла (ІМТ), а для встановлення типу ожиріння проводили вимірювання двох показників: об'єм талії (ОТ), об'єм стегон (ОС) та обчислювали їхнє співвідношення (ОТ/ОС).

Функціональний стан печінки оцінювали за біохімічними показниками сироватки крові: пігментну функцію печінки вивчали шляхом визначення некон'югованого та кон'югованого білірубіну. Синдром цитолізу визначали за активністю індикаторних ферментів: аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ). Білоксинтетичну функцію печінки оцінювали визначенням загального білка. Синдром холестазу оцінювали за показниками активності лужної фосфатази (ЛФ) та гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП). Ліпідний обмін вивчали за вмістом загального холестерину (ЗХ), β -ліпопротеїдів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) та коефіцієнта атерогенності (КА) (за Горячковським А. М., 2005).

Для встановлення ІР використовувалася гомеостатична модельна оцінка індекс НОМА-ІР (за Matthews D. R., 1985).

Для діагностики рівня вірусного навантаження та генотипу HCV-інфекції використовували серологічні маркери вірусного гепатиту С (РНК HCV ПЛР, кількісне визначення та генотипування).

Для оцінки рівня фіброзу, активності запального процесу та стеатозу у досліджуваних пацієнтів використовували панель Fibro Max, яка є поєднанням п'яти неінвазивних тестів: FibroTest, ActiTest, SteatoTest, NashTest, AshTest. Ми використовували з цієї панелі FibroTest, ActiTest, SteatoTest.

З метою визначення активності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА) (за Стальною І. Д., Гарішвілі Т. Г., 1977).

Профіль цитокінів досліджували шляхом визначення адипонектину за допомогою стандартного набору «Mediagnost Адипонектин ІФА Е09» та лептину за допомогою стандартного набору “EIA-2395, Leptin” (Німеччина).

Усім хворим проводили трансабдомінальну ультрасонографію органів черевної порожнини (ТУС ОЧП) за допомогою апаратів Philips HD 3 (Корея), Aloka 3500 (Японія).

Дослідження кількісного та якісного складу мікробної флори фекалій проводилося методом серійних розведень з використанням селективних і диференційних середовищ відповідно до методичних рекомендацій МОЗ УРСР від 10.10.1986 р. щодо мікробіологічної діагностики дисбактеріозу.

Для оцінки якості життя хворих, залучених до дослідження, застосовували спеціальний опитувальник GSRС (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

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

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

Результати досліджень та їх обговорення. Було обстежено 339 хворих на ХВГС (генотип 1b) із супутньою НАЖХП. Серед обстежених хворих майже однаково часто зустрічалися жінки (172 особи, 50,73 %) і чоловіки (167 осіб, 49,26 %). Середній вік пацієнтів, залучених до дослідження, коливався від 32 до 58 років і в середньому становив $(42,13 \pm 8,64)$ року.

Супутні захворювання органів травлення у пацієнтів були представлені, насамперед, хронічним некалькульозним холециститом — 186 (54,86 %) осіб і хронічним панкреатитом — 144 (42,47 %) осіб.

На початку лікування у хворих переважали суб'єктивні ознаки астеничного синдрому $((87,61 \pm 1,83) \%$ осіб), дещо рідше діагностували ознаки диспепсичного $((68,73 \pm 2,51) \%$ осіб) та больового абдомінального $((60,17 \pm 2,65) \%$ осіб) синдромів. При об'єктивному обстеженні найчастіше визначались гепатомегалія $((77,87 \pm 2,25) \%)$ та болісність при пальпації правого підребер'я $((68,14 \pm 2,53) \%)$.

Результати антропометричного дослідження такі: середній ІМТ обстежених хворих до початку лікування становив $(31,97 \pm 1,32)$ кг/м². При цьому надмірну масу діагностовано у 82 $((24,18 \pm 2,32) \%)$ хворих, ожиріння I ступеня — у 210 $((61,94 \pm 2,63) \%)$ пацієнтів, ожиріння II ступеня — у 45 $((13,27 \pm 1,84) \%)$ хворих. Вимірювання співвідношення ОТ/ОС засвідчило, що більшість пацієнтів — 288 $((84,95 \pm 1,94) \%)$ мали андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння. Відомо, що абдомінальний тип ожиріння має пряме відношення до розвитку ІР за рахунок дисбалансу адипоцитокінів, синтезу прозапальних цитокінів, усе перелічене було нами доведено подальшим обстеженням хворих.

Дослідження загального аналізу крові до початку лікування визначило такі зміни: у 62 $((18,28 \pm 2,10) \%)$ хворих було підвищення рівня лімфоцитів, у 54 $((15,92 \pm 1,98) \%)$ діагностовано підвищення рівня ШОЕ, у 53 $((15,63 \pm 1,97) \%)$ підвищення рівня моноцитів. Наявність тромбоцитопенії було діагностовано у 42 $((12,38 \pm 1,78) \%)$ пацієнтів, а лейкоцитопенія у 31 $((9,14 \pm 1,56) \%)$ осіб.

Аналіз біохімічного дослідження сироватки крові на початку лікування у більшості хворих визначив порушення функціонального стану печінки. Серед обстежених хворих домінували явища цитолітичного синдрому, більше за рахунок підвищення рівня АлАТ у 294 $((86,72 \pm 1,84) \%)$ хворих, у 267 $((78,76 \pm 2,22) \%)$ пацієнтів визначено збільшення рівня АсАТ. Прояви мезенхімально-запальної реакції у вигляді підвищення показників тимолової проби були діагностовані у 144 $((42,47 \pm 2,68) \%)$ хворих. У 122 $((35,98 \pm 2,60) \%)$ пацієнтів було виявлено ознаки холестатичного синдрому за рахунок підвищення рівня ЛФ та ГГТ. Порушення пігментного обміну були виражені помірно, що позначалося зсувами рівня загального білірубіну за рахунок переважно непрямой фракції у 104 $((26,79 \pm 2,18) \%)$ осіб.

Порушення ліпідного обміну відбувалося у 100 % обстежених, що характеризувалося підвищенням концентрації ЗХ, β -ліпопротеїдів, ТГ, ЛПНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ.

Дослідження стану вуглеводного обміну, згідно з індексом НОМА-ІR, виявило ознаки ІР у переважній кількості — 279 $((82,30 \pm 2,07) \%)$ хворих, базальна гіперінсулінемія була виявлена у 127 $((38,09 \pm 7,49) \%)$ осіб, підвищення рівня глюкози спостерігалось у 99 $((28,57 \pm 6,97) \%)$ обстежених. За даними багатьох дослідників (Фадєєнко Г. Д., 2017; Комшилова К. А., 2014), порушення вуглеводного обміну при НАЖХП зустрічаються в середньому у 74 % хворих з НАЖХП. У нашому дослідженні ми діагностували, що у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП наявність ІР діагностується частіше за традиційні показники, тобто НСV-інфекція поглиблює порушення вуглеводного обміну. Відомо (Paradis V., 2001), що ІР (як вірус-індукована, так і метаболічна) призводить до розвитку гіперінсулінемії, яка є важливим аспектом формування фіброзу печінки. Все це визначає важливу роль ІР у хворих на ХВГС як фактора, що впливає на перебіг патологічного процесу.

Аналіз стану системи ПОЛ і антиоксидантного захисту (АОЗ) визначило переважання процесів ПОЛ, що виражалося у підвищенні рівня МДА та

дієнових кон'югатів (ДК) у всіх хворих. При цьому кількість ДК у мембранах еритроцитів знаходилась в прямій залежності від активності АлАТ обстежених хворих, було встановлено прямий кореляційний зв'язок високої сили між ДК та АлАТ ($r=0,83$, $p<0,001$). Динаміка концентрації МДА була аналогічною. Також було встановлено прямий кореляційний зв'язок високої сили між МДА й АлАТ ($r=0,87$, $p<0,001$). Отримані результати близькі до даних інших дослідників (Константинов Д. Ю., 2014; Чабан Т. В., 2008). Рівень загальної антиоксидантної активності (ЗАА) як один із показників тяжкості патологічного процесу у печінці на початку лікування був зниженим та у середньому становив ($35,17\pm 1,02$) %. Таким чином, у патогенезі ушкодження печінки, зумовленого вірусом гепатиту С та НАЖХП, важливу роль відіграють порушення рівноваги системи ПОЛ і АОЗ із накопиченням токсичних форм вільних радикалів та реактивних метаболітів.

Вивчення профілю цитокінів до початку лікування визначило наявність гіперлептинемії у 249 ($(73,45\pm 2,39)$ %) хворих, у 236 ($(69,61\pm 2,49)$) % обстежених було діагностовано гіпоадипонектинемію.

У 207 хворих до початку лікування виявлялась активна реплікація HCV (позитивна ПЛР HCV РНК), з них низький рівень ($\leq 800\ 000$ МО/мл) вірусологічного навантаження відмічався у 124 ($(59,90\pm 3,40)$ %) обстежених, а високий рівень вірусологічного навантаження ($>800\ 000$ МО/мл) — у 83 ($(40,09\pm 3,40)$ %) хворих. У всіх цих хворих було діагностовано генотип 1b.

Для визначення ступеня гістологічної активності у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП застосували діагностичну панель Fibro Max. Так, аналіз показників FibroTest показав такі результати: у більшості — 142 ($(41,88\pm 2,68)$ %) осіб показники відповідали рівню F1, у 118 ($(34,80\pm 2,58)$ %) осіб — рівню F2, у 79 ($(23,30\pm 2,29)$ %) хворих — значенням F0 (за шкалою METAVIR). За даними ActiTest у 151 ($(44,54\pm 2,69)$ %) обстежених активність запального процесу в печінці була помірною «A2», у 98 ($(28,90\pm 2,46)$ %) — високою «A3», у 80 ($(23,59\pm 2,30)$ %) — мінімальною «A1». У всіх обстежених було діагностовано наявність стеатозу печінки. Так, у 113 ($(33,33\pm 2,56)$ %) хворих за результатами SteatoTest виявлені ознаки мінімального стеатозу “S1”, у 164 ($(48,37\pm 2,71)$ %) — помірного стеатозу “S2”, у 62 ($(18,28\pm 2,10)$ %) хворих — значного стеатозу “S3”.

За даними ТУС ОЧП, у всіх хворих були визначені ознаки стеатозу печінки та підвищення ехогенності тканини печінки, у 286 ($(84,36\pm 1,97)$ %) осіб — збільшення розмірів печінки як у косо-вертикальному, так і краніо-каудальному напрямках. У 195 ($(57,52\pm 2,68)$ %) пацієнтів було знайдено ознаки хронічного безкам'яного холециститу, у 114 з цих хворих визначено наявність негомogeneous вмісту у жовчному міхурі. У 146 ($(43,06\pm 2,68)$ %) пацієнтів виявлені ознаки хронічного запалення підшлункової залози.

За даними бактеріологічного дослідження калу на дисбактеріоз, до лікування у 100 % обстежених хворих були виявлені кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстої кишки. Так, у 208 ($(61,35\pm 2,64)$ %) хворих було діагностовано дисбіоз товстої кишки II ступеня, у 89 ($(26,25\pm 2,39)$ %) пацієнтів

— дисбіоз товстої кишки I ступеня, у 42 ((12,38±1,78) %) осіб — дисбіоз товстої кишки III ступеня.

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

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

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

Результати першого етапу клінічних досліджень. Проведення клінічних спостережень за групами хворих визначило таке.

У хворих I групи, які отримували БК 1, не вдалося досягти ліквідації ознак диспепсичного синдрому ($p>0,05$) протягом усього курсу лікування, ознаки астеничного ($p<0,001$) та больового абдомінального синдромів ($p<0,001$) вірогідно зменшились лише наприкінці 3-го місяця лікування. Маса тіла під впливом даного комплексу лікування знизилась у середньому на (4,89±0,21) кг. Слід відзначити, що біохімічна відповідь у пацієнтів відбувалася повільно, вірогідного впливу на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, ПОЛ і АОЗ, рівень цитокінів, нормалізацію стану біліарної системи, дисбіотичні розлади, показники якості життя не визначено ($p>0,05$). Запропоноване лікування супроводжувалося розвитком таких побічних ефектів ПВТ, як грипоподібний синдром (78,57 % хворих) і анемічний синдром, тромбоцитопенії та лейкоцитопенії ($p<0,001$) у більшості обстежених протягом усього курсу ПВТ. За даними діагностичної панелі Fibro Max, у 52,38 % хворих, які отримали вірусологічну відповідь, було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок та вірогідне зниження активності некрозапального процесу у печінці ($p<0,001$), але у всіх хворих зберігались ознаки жирової дистрофії печінки.

Застосування БК 1 та кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (II група) у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП сприяло вірогідній ліквідації ознак диспепсичного ($p<0,05$), астеничного ($p<0,001$) та больового абдомінального ($p<0,05$) синдромів наприкінці 3-го місяця лікування. Аналогічною за строками була динаміка щодо нормалізації функціонального стану печінки, яка характеризувалась зменшенням ознак цитолітичного

($p < 0,01$), мезенхімально-запального ($p < 0,05$) та холестатичного синдромів ($p < 0,001$). Проведений курс лікування сприяв зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на $(5,03 \pm 0,27)$ кг. За даними діагностичної панелі Fibro Max, у 54,05 % хворих, які досягли ВВ, було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок, за даними SteatoTest у всіх хворих зберігались ознаки жирової дистрофії печінки. За даними ТУС ОЧП, у хворих, що отримали СВВ, спостерігалось вірогідне ($p < 0,001$) зменшення ехогенності та розмірів печінки, у 37,83 % обстежених зафіксована поява гомогенного вмісту у жовчному міхурі ($p < 0,001$). Отримані результати підтверджувалися вірогідним ($p < 0,05$) підвищенням якості життя хворих даної групи після запропонованого лікування. Слід визначити, що вірогідного ($p > 0,05$) впливу на показники вуглеводного, ліпідного обміну, ПОЛ та АОЗ, рівень цитокінів, дисбіотичні розлади не визначено. Додаткове застосування МВ до БК 1 не було достатньо ефективним для повної ліквідації токсичного впливу противірусних препаратів та супроводжувалося розвитком грипоподібного синдрому, анемічного синдрому, лейко- і тромбоцитопенії.

У хворих III групи, що отримували БК 1, МВ та процедури віброакустичної терапії, спостерігали вірогідну ($p < 0,05$) та швидку ліквідацію ознак диспепсичного, астеничного та больового синдромів вже наприкінці 1-го місяця лікування, зниження маси тіла у середньому на $(5,32 \pm 0,14)$ кг. Поліпшення функціонального стану печінки характеризувалось зменшенням ознак цитолітичного ($p < 0,001$), мезенхімально-запального ($p < 0,05$) та холестатичного ($p < 0,001$) синдромів та відбувалось на 3-му місяці лікування. Додавання процедур віброакустичної терапії до БК 1 та внутрішнього прийому МВ сприяло ліквідації побічних ефектів ПВТ, насамперед запобігало розвитку грипоподібного синдрому у хворих цієї групи. У 60,97 % обстежених цієї групи вдалось досягти ВВ, саме в цих хворих, за даними FibroTest, було визначено регрес фібротичних змін у печінці на один порядок у порівнянні із початковим рівнем та зниження активності некрозапального процесу у печінці ($p < 0,001$). За даними ТУС ОЧП, у 36,58 % хворих із супутнім ураженням біліарної системи спостерігалась поява гомогенного вмісту у жовчному міхурі, у 60,97 % осіб визначалось вірогідне ($p < 0,001$) зменшення ехогенності та розмірів печінки. Усе вищезазначене супроводжувалося вірогідним ($p < 0,05$) підвищенням якості життя у хворих даної групи. Але запропонований комплекс лікування не надавав вірогідного ($p > 0,05$) впливу щодо нормалізації показників вуглеводного, ліпідного обмінів, показників ПОЛ та АОЗ, рівня цитокінів, кількісного та якісного складу мікрофлори товстого кишечника. Також не було визначено позитивної динаміки щодо запобігання розвитку лейко- та тромбоцитопенії на тлі застосування ПВТ. За даними ТУС ОЧП та SteatoTest, у всіх хворих зберігались ультразвукові ознаки стеатозу печінки.

Проведене лікування із застосуванням БК 1, МВ та процедур НВЧ-терапії (IV група) сприяло вірогідній ліквідації ознак диспепсичного, астеничного ($p < 0,001$) та больового абдомінального синдромів ($p < 0,003$) наприкінці 3-го місяця лікування. Антропометричне дослідження пацієнтів цієї групи

визначило зменшення маси тіла у середньому на $(5,48 \pm 0,36)$ кг протягом курсу лікування. Поліпшення функціонального стану печінки характеризувалось зменшенням ознак цитолітичного ($p < 0,01$), мезенхімально-запального ($p < 0,05$) та холестатичного синдромів ($p < 0,001$) та відбувалось на 3-му місяці лікування. Додаткове застосування процедур НВЧ-терапії до БК 1 запобігало розвитку анемічного, лейкопенічного та тромбоцитопенічного синдромів протягом усього курсу лікування. У 62,79 % хворих було отримано ВВ, згідно з даними РНК HCV ПЛР, у цих хворих зареєстровано регрес фібротичних змін у печінці на один порядок у порівнянні з початковим рівнем згідно з даними Fibro Max. Покращання динаміки клінічних та лабораторних ознак основного захворювання відбувалося на тлі вірогідного ($p < 0,003$) зростання якості життя хворих. За даними ТУС ОЧП, було діагностовано вірогідне ($p < 0,001$) зменшення розмірів та ехогенності тканини печінки у хворих з ВВ, появу гомогенного осаду в жовчному міхурі у 37,20 % осіб. Слід зауважити, що вірогідного впливу на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, показники ПОЛ і АОЗ, рівень цитокінів, дисбіотичні розлади не визначено ($p > 0,05$). Процедури НВЧ не були достатньо ефективними для повної ліквідації токсичного впливу противірусних препаратів і не запобігали розвитку грипоподібного синдрому. За даними ТУС ОЧП у всіх хворих зберігались ультразвукові ознаки стеатозу печінки.

Застосування БК 2 (V група) привело до вірогідної ліквідації суб'єктивних проявів астеничного ($p < 0,001$), диспепсичного ($p < 0,05$), больового абдомінального ($p < 0,05$) синдромів, зниженню маси тіла у середньому на $(2,75 \pm 0,36)$ кг, що відбувалося наприкінці 3-го місяця лікування. Також діагностовано відновлення функціонального стану печінки, а саме нівеляцію ознак цитолітичного ($p < 0,001$), холестатичного ($p < 0,001$), мезенхімально-запального ($p < 0,02$) синдромів. Застосування препаратів прямої противірусної дії у хворих V групи привело до отримання ВВ у 100 % обстежених без розвитку побічних реакцій ПВТ, на відміну від хворих попередніх груп. За даними тесту Fibro Max, запропоноване лікування вірогідно знижувало активність некрозапального процесу у тканині печінки ($p < 0,003$). За даними ТУС ОЧП, у 52,27 % обстежених діагностовано вірогідне ($p < 0,001$) зменшення розмірів печінки. Отримані результати підтверджувалися вірогідним ($p < 0,05$) підвищенням якості життя хворих даної групи після завершення лікування. Втім, ми не спостерігали вірогідного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну ($p > 0,5$), стан системи ПОЛ та АОЗ ($p > 0,2$), рівень цитокінів ($p > 0,5$), динаміку показників фіброзу та стеатозу печінки ($p > 0,5$), стан біліарної системи ($p > 0,5$), дисбіотичні порушення ($p > 0,5$).

Вищевикладене дозволяє зробити висновок, що успішна елімінація HCV-інфекції не впливає на патологічні ознаки подальшого прогресування НАЖХП у хворих I–V груп дослідження, тобто ми спостерігали збереження порушень ліпідного, вуглеводного обмінів, балансу системи ПОЛ–АОЗ та цитокінів, дисбіотичних розладів, що сприяло збереженню стеатозу печінки.

Таким чином, стає зрозумілим, що отримані результати досліджень спонукають до розробки методів лікування НАЖХП у хворих, що досягли ВВ.

Для цього нами було розпочато наступний етап досліджень.

Результати експериментальних досліджень. Згідно з проведеними дослідженнями, відтворення у піддослідних тварин моделі НАЖХП характеризується такими патологічними структурними змінами, як поява ліпідних включень, грудчастість цитоплазми у гепатоциті, набряк та лімфоцитарна інфільтрація, порушення кровонаповнення судин. Це відбувається в результаті певних розладів метаболічних процесів, характерних для НАЖХП, у вигляді підвищення рівня ТГ та глюкози сироватки крові, що виникають внаслідок порушення йонозалежних процесів енергозабезпечення трансмембранного транспорту (патологічні зміни активності АТФ-аз) ($p > 0,05$), посилення процесів ПОЛ (підвищення рівня МДА та зниження рівня каталази) ($p > 0,2$), як тригера розвитку та прогресування стеатогепатиту, порушення білоксинтезуючої та детоксикаційної функцій печінки і як результат цих процесів — руйнування мембран гепатоцитів.

Під впливом обраних чинників покращується детоксикаційна функція печінки, її білокутворювальна функція, особливо це стосується синтезу простих білків, спостерігається посилення процесів переамінування, суттєвого позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обміну, що більшою мірою виражене при використанні кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ.

Слід зауважити, що курсове застосування вуглекислої МВ свр. № 15-Т, навіть у зовнішньому варіанті, характеризується добре підтвердженим позитивним ефектом щодо метаболізму білків, ліпідів та вуглеводів у тварин з моделлю НАЖХП, що, можливо пов'язане не тільки з позитивним впливом на гемодинаміку, притаманним вуглекислим МВ, але й завдяки гальмуванню генерації активних форм кисню, які здійснюють негативний вплив на клітинні мембрани.

Внутрішнє курсове введення суспензії бентоніту у піддослідних тварин з моделлю НАЖХП також частково обмежує метаболічні зсуви, що характеризується стійкою тенденцією до відновлення ліпідного та вуглеводного обміну та відбувається на тлі відновлення мембран гепатоцитів, поліпшення детоксикаційної та білоксинтезуючої функції печінки, обмеження інтенсивності прооксидантних процесів та відновлення балансу системи енергозабезпечення.

Структурні зміни у тканині печінки в усіх групах спостереження характеризувалися зменшенням кількості та розмірів ліпідних включень при зникненні чи зменшенні лімфоцитарної інфільтрації та набряку як ознак запалення та відновленням кровонаповнення судин.

Таким чином, враховуючи дані щодо позитивного впливу обраних природних чинників у корекції структурних, функціональних і метаболічних зрушень при моделюванні НАЖХП у піддослідних тварин, можна вважати за доцільне започаткування клінічних досліджень щодо вивчення ефективності курсового прийому СВВ, суспензії бентоніту та кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у хворих на ХВГС зі стійкою ВВ та супутньою НАЖХП.

Результати другого етапу клінічних досліджень. Проведення клінічних спостережень за 207 хворими на ХВГС (після досягнення стійкої ВВ) із супутньою НАЖХП продемонструвало, що практично в усіх хворих після запропонованих комплексів лікування відбувалося поліпшення перебігу НАЖХП, проте порівняльний аналіз міжгрупової ефективності виявив суттєві відмінності.

Використання дієтотерапії, фізичних навантажень, маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні (VI група) сприяло нівеляції ознак диспепсичного ($p < 0,001$), астеничного ($p < 0,001$) та больового абдомінального синдромів ($p < 0,003$). Антропометричне дослідження пацієнтів цієї групи визначило зменшення маси тіла у середньому на $(3,08 \pm 0,29)$ кг протягом курсу лікування. Паралельно спостерігалось відновлення функціонального стану печінки, а саме: нормалізація пігментного обміну ($p < 0,02$), ліквідація цитолітичного ($p < 0,001$) та холестатичного ($p < 0,001$) синдромів, зменшення ознак гіперінсулінемії ($p < 0,02$) та ІР ($p < 0,05$), зниження рівня загального холестерину ($p < 0,02$), ЛПНЩ ($p < 0,05$), β -ліпопротеїдів та КА ($p < 0,05$), (рис. 1).

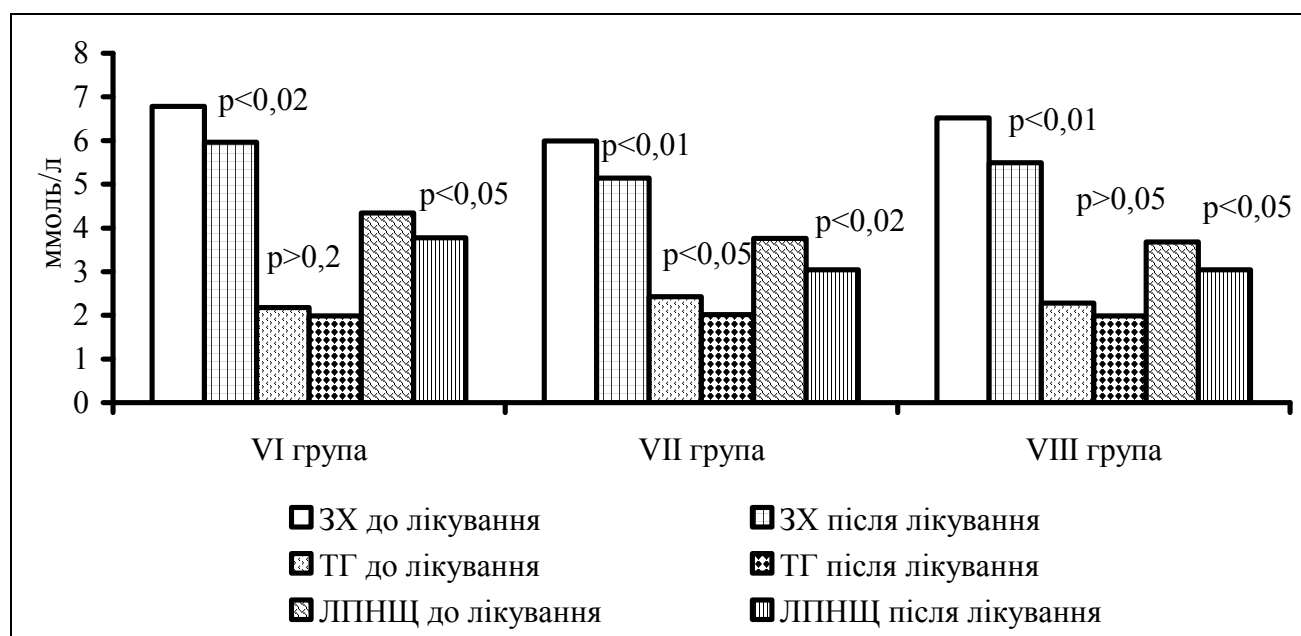


Рис. 1 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку показників ліпідного обміну у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП

Проведене лікування привело до вираженого, майже у 1,5 рази, зменшення рівня лептину ($p < 0,05$). Також було визначено вірогідне зменшення концентрації МДА та ДК ($p < 0,05$) на фоні тенденції до зростання ЗАА ($p > 0,05$). Позитивна динаміка клінічних та лабораторних ознак підтверджувалася даними ТУС ОЧП, а саме вірогідним зменшенням розмірів та відновленням ехогенності печінки ($p < 0,003$), підшлункової залози, зменшенням вираженості біліарного сладжу ($p < 0,05$). За даними ActiTest, запропоноване лікування вірогідно знижувало активність некрозапального процесу у тканині печінки ($p < 0,001$). За даними SteatoTest, було визначено деяке зменшення рівня стеатозу у хворих з вихідним S₁. Зазначені зміни відбувалися на фоні зростання у половини обстежених

рівня біфідо- та лактобактерій на 1–2 порядки. Отримані результати підтверджувалися вірогідним ($p < 0,001$) підвищенням якості життя хворих даної групи. Водночас запропоноване лікування не сприяло нормалізації рівня ТГ, ЛПВЩ, адипонектину, не позначалося на динаміці ознак фіброзу печінки, на стан умовно-патогенної та патогенної складової частини мікробіому даний вид лікування не впливав.

При комплексному застосуванні дієтотерапії, фізичних навантажень, внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та СВВ (VII група) була досягнута найбільша ефективність лікування у порівнянні з попередніми групами хворих, що визначалась такими результатами. Так, була доведена виражена позитивна динаміка щодо ліквідації проявів астеничного, диспепсичного, больового абдомінального синдромів ($p < 0,001$). Проведений курс лікування сприяв зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на $(3,96 \pm 1,24)$ кг. Нормалізація функціонального стану печінки характеризувалася нівеляцією ознак цитолітичного синдрому ($p < 0,001$), холестазу ($p < 0,001$), нормалізацією пігментного обміну ($p < 0,01$) у всіх хворих наприкінці лікування. Крім того, спостерігалось значне відновлення вуглеводного обміну, що виражалось у зменшенні рівня ІР ($p < 0,001$), через нівеляцію і гіперглікемії ($p < 0,05$), і гіперінсулінемії ($p < 0,001$), (рис. 2).

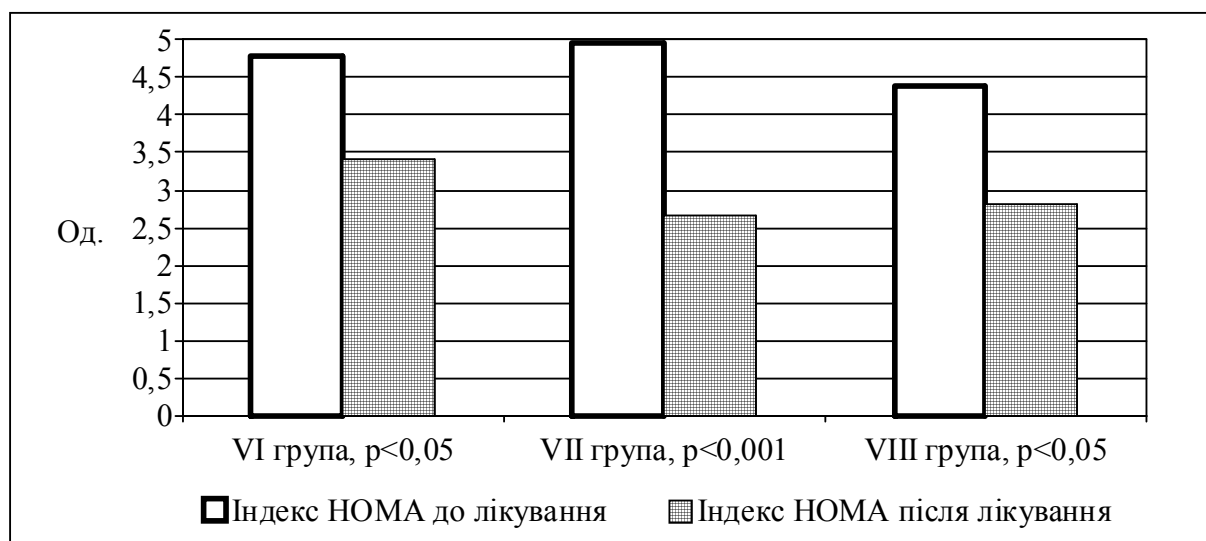


Рис. 2 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку індексу НОМА у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП

Паралельно відбувалося зменшення ознак дисліпідемії у вигляді вірогідного зниження рівня загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ ($p < 0,02$), ТГ ($p < 0,05$), В-ліпопротеїдів ($p < 0,01$), КА ($p < 0,05$). Слід наголосити, що саме цей комплекс лікування сприяв вірогідному відновленню балансу у системі ПОЛ–АОЗ, а саме обмеженню процесів ПОЛ ($p < 0,02$) та підвищенню ЗАА ($p < 0,01$). Звертають на себе увагу значні зміни з боку вихідного патологічного відхилення адипокінів, коли під

впливом лікування спостерігалось вірогідне, у 1,5 рази, зростання концентрації адипонектину та зменшення в 1,6 раза гіперлептинемії ($p < 0,05$).

За даними ТУС ОЧП, було діагностовано вірогідне зменшення розмірів та відновлення ехогенності печінки ($p < 0,001$), підшлункової залози, зниження вираженості біліарного сладжу ($p < 0,05$). Аналіз даних Fibro Max визначив вірогідне ($p < 0,001$) зниження активності некрозапального процесу у тканині печінки, певне зниження рівня стеатозу у хворих з вихідним “S1” до $(0,27 \pm 0,09)$ ум. од., відсутність регресу ознак фіброзу. Бактеріологічне дослідження калу наприкінці лікування засвідчило певне зростання, на 1–2 порядки, КУО, облигатної мікрофлори у 53,85 % обстежених, на стан умовно-патогенної та патогенної складової частини мікробіому даний вид лікування не впливав. Такий позитивний ефект обраного комплексу лікування підтверджувався вірогідним ($p < 0,001$) покращанням якості життя хворих VII групи.

Проведене лікування із застосуванням дієтотерапії, фізичних навантажень, внутрішнього курсового прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ у подвоєному дозуванні та бентоніту (VIII група) сприяло вірогідній нівеляції ознак астеничного та диспепсичного синдромів ($p < 0,001$), особливо з боку ознак кишкової диспепсії та порушень функції кишечника, дещо меншою, але теж вірогідною ($p < 0,003$) була динаміка ознак больового абдомінального синдрому. Запропонований комплекс лікування сприяв зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на $(2,95 \pm 0,36)$ кг. Поліпшення функціонального стану печінки характеризувалось ліквідацією ознак цитолітичного та холестатичного синдромів ($p < 0,001$), нормалізацією пігментного обміну ($p < 0,05$). Паралельно спостерігалось відновлення вуглеводного обміну шляхом зменшення індексу НОМА ($p < 0,05$), здебільшого за рахунок зменшення гіперінсулінемії ($p < 0,02$). Звертають на себе увагу вірогідні позитивні зрушення ліпідного обміну, що характеризувалися зниженням концентрації у сироватці крові рівня ЗХ ($p < 0,01$), β -ЛП ($p < 0,02$), ЛПНЩ ($p < 0,05$) та КА ($p < 0,02$), без впливу на рівень ЛПВЩ ($p > 0,5$). Проведене лікування позитивно впливало на баланс системи ПОЛ–АОЗ. Так, було визначено вірогідне зменшення концентрації МДА та ДК ($p < 0,05$) на фоні тенденції до зростання ЗАА ($p > 0,05$). Протягом лікування спостерігали вірогідну динаміку ($p < 0,05$) зниження рівня лептину (рис. 3).

Аналіз ActiTest свідчив про вірогідне $p < 0,001$ зниження активності некрозапального процесу печінці. За даними ТУС ОЧП, було діагностовано вірогідний вплив на стан гепатопанкреатобіліарної системи ($p < 0,003$). За даними SteatoTest, було визначене незначне зниження рівня стеатозу у хворих з вихідним S₁. Звертає на себе увагу вірогідне ($p < 0,05$) зменшення ступеня дисбіозу у всіх обстежених, що виражалось у відновленні титрів облигатної мікрофлори та зменшенні кількості КУО умовно-патогенних ентеробактерій. Отримані результати підтверджувалися вірогідним ($p < 0,001$) підвищенням якості життя хворих даної групи. Втім, даний вид лікування не надавав вірогідного впливу на ознаки фіброзу печінки, рівень тригліцеридів та адипонектину.

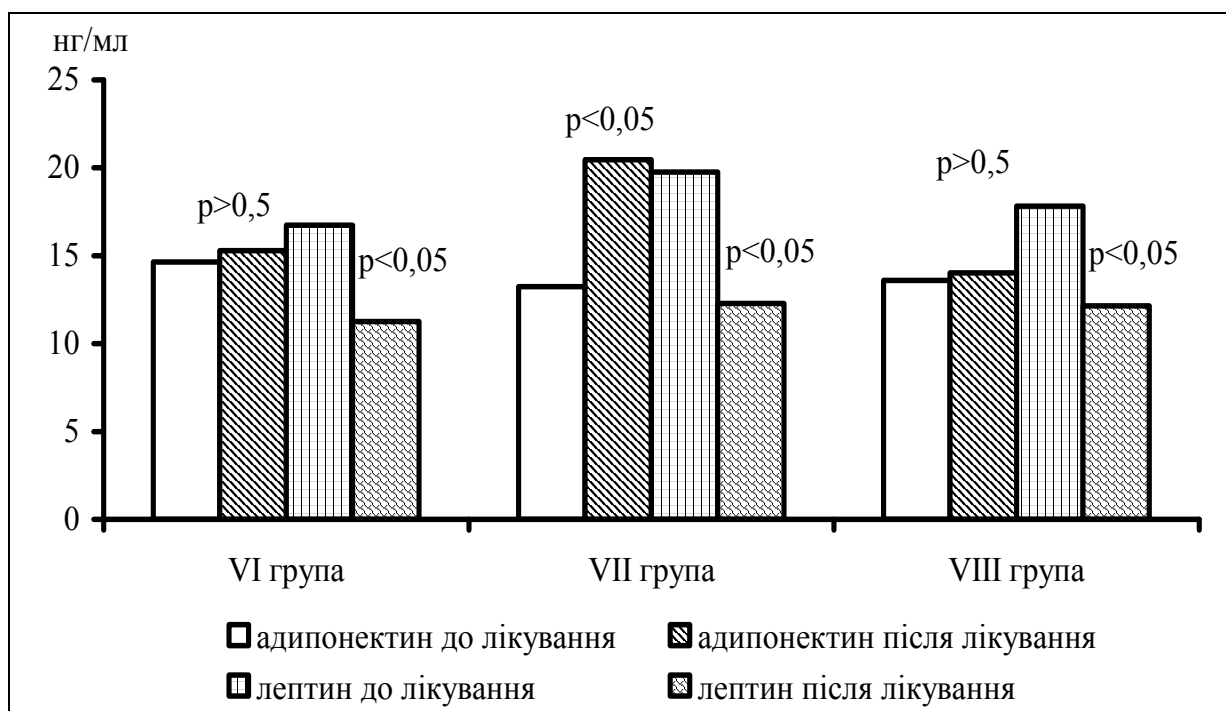


Рис. 3 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку адипоцитокінів у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП

Узагальнюючи вищевикладене, можна вважати, що врахування основних аспектів формування та прогресування НАЖХП, а саме: метаболічних розладів, порушення профілю цитокінів, ПОЛ, стану кишкової мікробіоти — сприяє підвищенню ефективності лікування НАЖХП, запобігає прогресуванню фібротичних змін у тканині печінки. Позитивний вплив МВ у подвоєному дозуванні, СВВ та розчину бентоніту на стан ліпідного профілю, інсулінорезистентність, баланс адипоцитокінів, показників ПОЛ та АОЗ, кишкову мікробіоту визначає можливість запобігання прогресуванню жирової хвороби печінки у даної категорії пацієнтів.

Це підтверджується вивченням віддалених результатів лікування.

Віддалені результати різних комплексів лікування оцінено у 114 хворих на НАЖХП через 1 рік. Дослідження включали клінічний огляд з визначенням суб'єктивних та об'єктивних проявів основного та супутніх захворювань, дослідження функціонального стану печінки, у тому числі ліпідного та вуглеводного обміну, сонографічне дослідження органів травлення, діагностичну панель Fibro Max (рис. 4).

Дослідження, проведені у 26 пацієнтів I (12 осіб) та V (14 осіб) груп, які отримували різні варіанти ПВТ, через рік продемонстрували збереження рівня фіброзу та зворотне відновлення активності запального процесу за даними тесту Fibro Max на тлі сталого стеатозу печінки, незалежно від виду лікування у 1/3 хворих. Означені зміни супроводжувалися поглибленням метаболічних зрушень з боку ліпідного та вуглеводного обміну у 34,62 % хворих. У третини (30,77 %) пацієнтів спостерігалось навіть подальше наростання активності запального процесу на 1 бал.

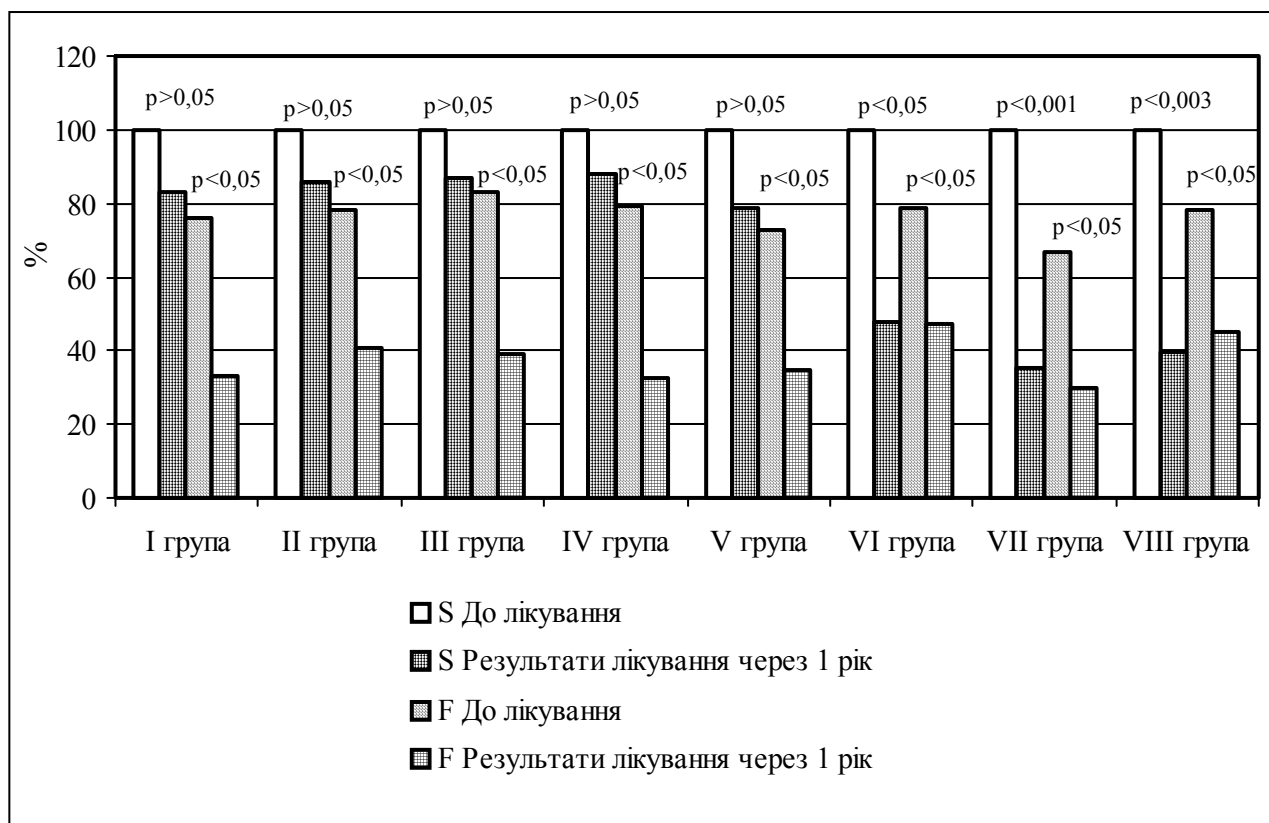


Рис. 4 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку ознак фіброзу та стеатозу, за даними діагностичної панелі Fibro Max у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП

Відстеження віддалених результатів лікування у хворих II групи (21 особа) продемонструвало збереження колишнього рівня стеатозу в усіх хворих. Проте слід наголосити, що ми спостерігали зниження рівня фіброзу у межах 1 бала у 40,00 % пацієнтів. Посилення активності запального процесу у печінці в межах 1 бала спостерігалось у поодиноких випадках (14,28 %). Решта осіб мали вихідну запальну активність. Тобто отримані результати майже аналогічні даним групи контролю. Втім, вивчення біохімічних показників ліпідного та вуглеводного обміну визначило позитивну динаміку щодо стабілізації метаболічних процесів. А саме, ІР визначено у 23,81 % осіб ($p<0,001$), дисліпідемію — у 38,09 % ($p<0,05$), але вони були виражені меншою мірою, ніж на початку лікування.

Дослідження, проведені у групі, що додатково отримувала ВТ (III група, 15 хворих), засвідчило, згідно з результатами FibroTest, зменшення рівня фіброзу у межах 1 бала у більшості осіб (73,33 %), що відбувалося завдяки стимуляції інтерферогенезу. На жаль, фіксувалося стійке збереження стеатозу, що зумовило зворотне підвищення показника активності запального процесу у печінці у 33,33 % хворих.

З боку метаболічних показників реєструвалося певне збереження позитивних ефектів щодо дисліпідемії та ІР. Ці порушення були визначені у 26,67 та 40,00 % випадків відповідно.

Аналогічними були віддалені результати у групі хворих, що додатково отримували НВЧ-терапію (IV група, 25 осіб). Рівень фіброзу знизився у межах 1 бала протягом року у 76,00 % випадків, проте рівень стеатозу, за даними SteatoTest, не змінився. Саме тому ми спостерігали збереження активності запального процесу за даними ActiTest у 44,00 % осіб, хоча вираженого меншою мірою, ніж на початку лікування. З боку показників ліпідного обміну ми спостерігали повернення та посилення явищ дисліпідемії у 36,00 % хворих, ІР — у 40,00 % осіб.

Аналіз віддалених результатів лікування з використанням курсового внутрішнього прийому мінеральної кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у подвоєному дозуванні (VI група) проведено у 19 осіб. Так, через 1 рік після отриманого лікування за даними FibroTest рівень фіброзу знизився на 1 бал у 31,58 % хворих, рівень активності був підвищений у 26,32 % осіб, в інших пацієнтів активність патологічного процесу не спостерігалася. SteatoTest зазнавав зниження показника в межах 1 бала у 42,11 % пацієнтів. Ознак подальшого прогресування порушень вуглеводного та ліпідного обміну не визначено. Тільки у 21,05 % осіб відбувалося зворотне наростання дисліпідемії та ІР, у решти осіб ці показники знаходилися у межах референтних значень.

Вивчення віддалених результатів у VII групі (27 осіб), де були використані СВВ, продемонструвало, що у $(66,67 \pm 10,73)$ % пацієнтів показники ліпідного обміну відповідали показникам безпосередніх результатів. Меншою мірою відмічено збереження позитивного впливу на ознаки ІР. Так, у половини пацієнтів спостерігалася погіршення вуглеводного обміну із поверненням до вихідних показників.

Натомість результати FibroTest характеризувалися регресом в межах 1 бала у всіх пацієнтів, активності запального процесу не виявлено. Регрес стеатозу в межах 1 бала відмічено у 44,44 % осіб.

Віддалені результати лікування у VIII групі вивчені у 21 пацієнта. Оцінка стану ліпідного обміну засвідчила збереження нормальних показників у $(38,09 \pm 9,34)$ % спостережень, у решті випадків спостерігалася незначне зворотне підвищення значень ЗХ, β -ЛП, ТГ, ЛПНЩ, вони не досягли вихідних величин. Динаміка ІР протягом року засвідчила зворотне підвищення значень індексу НОМА до вихідних значень у середньому до $(3,12 \pm 0,22)$ од. у більшості осіб $((61,90 \pm 9,33)$ %). Аналіз результатів тесту показав зменшення рівня фіброзу в межах 1 бала у частини пацієнтів – 33,33 % хворих, стеатозу — у 28,57 % осіб. Активність запального процесу у межах А0–А1 реєструвалася у 19,05 % пацієнтів, у решти хворих активності не спостерігалася.

Узагальнюючи результати проведених спостережень, можна стверджувати, що на основі експериментальних, клініко-лабораторних та інструментальних досліджень створено концептуально нові, патогенетично обґрунтовані, диференційовані підходи до лікування та профілактики хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, що, по-перше, дало змогу обмежити та запобігти виникненню тяжких побічних реакцій стандартної ПВТ (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), а по-друге, підвищити рівень ВВ, позитивно вплинути на метаболічні розлади, запальний процес у печінці, стеатоз, стеатогепатит та запобігти виникненню цирозу печінки (рис. 5).

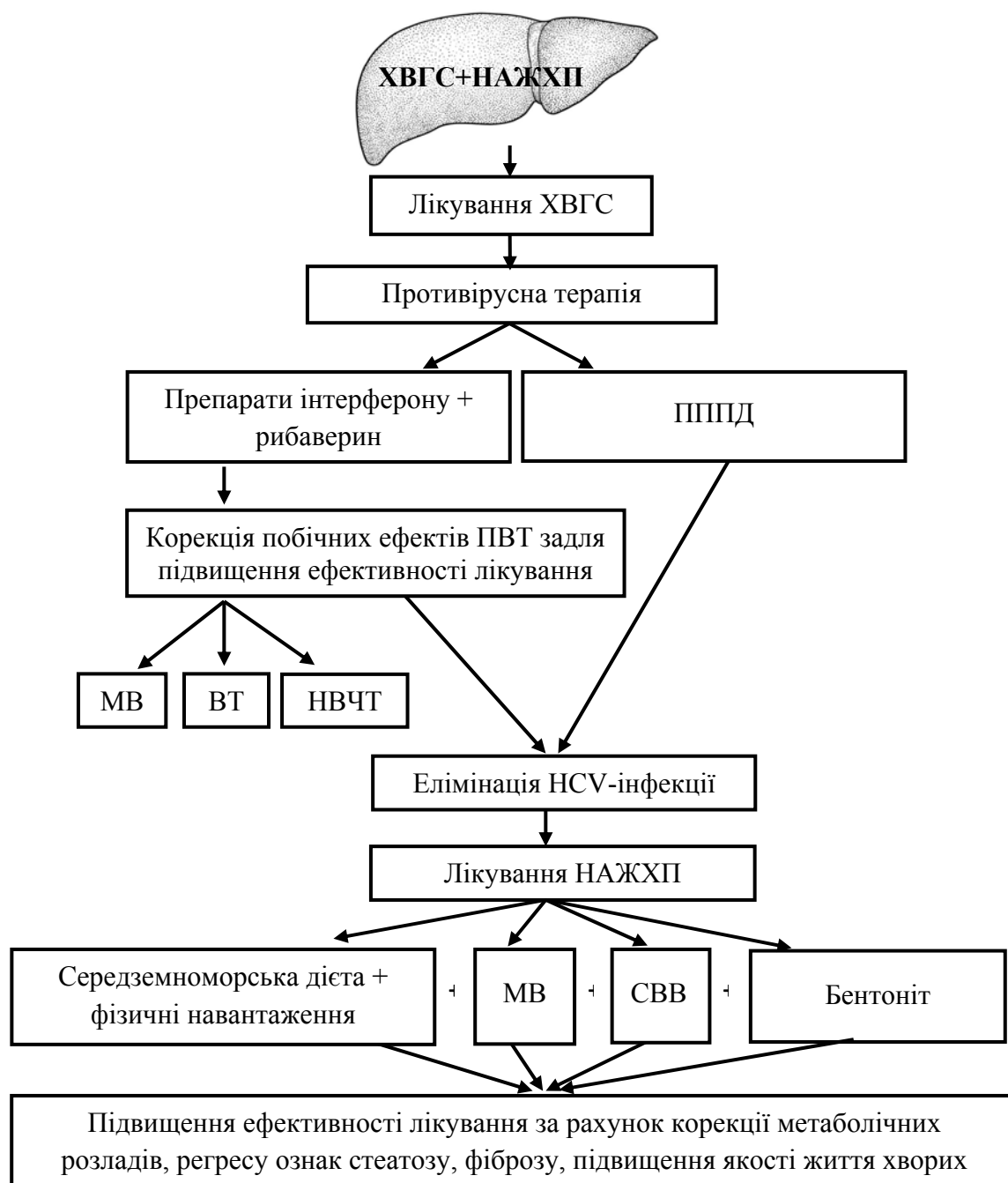


Рис. 5 Нова концепція етапного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки на основі застосування противірусної терапії, природних і преформованих фізичних чинників

Таким чином, безпосередні та віддалені результати лікування хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП свідчать на користь доцільності використання природних і преформованих фізичних чинників (МВ, ВТ, НВЧ-терапія, СВВ, бентоніт) у комплексі етапного лікування із застосуванням ПВТ задля підвищення ефективності лікування та покращання якості життя хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування результатів експериментально-клінічного дослідження та запропонований новий науковий напрям щодо підвищення ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом використання в комплексах лікування кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, надвисокочастотної та віброакустичної терапії, «сухих» вуглекислих ванн, внутрішнього застосування бентоніту.

1. Застосування базисного комплексу 1 (дієтичне харчування та протівірусна терапія (альфа-2b інтерферон і рибавірин)) дозволило вірогідно ($p < 0,001$) зменшити ознаки астеничного, больового абдомінального синдромів, цитолітичного, мезенхімально-запального, холестатичного синдромів ($p < 0,001$). У 52,38 % пацієнтів, які отримали вірусологічну відповідь, було досягнуто регрес фібротичних змін на один порядок, вірогідне зниження активності запального процесу в печінці ($p < 0,001$). Однак відбувався розвиток побічних ефектів протівірусної терапії (грипоподібний синдром, анемічний синдром, тромбоцитопенія та лейкоцитопенія). Запропоноване лікування не надавало вірогідного впливу щодо диспепсичного синдрому, показників ліпідного та вуглеводного обмінів, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, рівня цитокінів, ознак стеатозу печінки, дисбіозу кишечника.

2. Додаткове включення кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води до базисного комплексу 1 приводить до вірогідного зменшення ознак астеничного, больового та диспепсичного синдромів ($p < 0,001$), прискорює відновлення функціонального стану печінки. За даними Fibro Max, у 54,05 % пацієнтів, які досягли вірусологічної відповіді, було визначено регрес рівня фіброзу на один порядок та зниження активності запального процесу ($p < 0,001$). Зазначений комплекс не запобігає виникненню цитопенічного синдрому, має недостатній вплив на показники ліпідного профілю, інсулінорезистентність, профіль цитокінів, показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, ознаки стеатозу печінки, дисбіотичні зміни мікрофлори кишечника.

3. Комплексне застосування базисного комплексу 1, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, віброакустичної терапії сприяє вірогідному зменшенню усіх клінічних ознак захворювання ($p < 0,001$), нормалізації функціонального стану печінки ($p < 0,001$), вірогідному ($p < 0,001$) зменшенню підвищеної ехогенності та розмірів печінки, запобігає розвитку грипоподібного синдрому ($p < 0,001$), сприяє елімінації вірусу гепатиту С у 60,97 % хворих, у яких спостерігається регрес фібротичних змін у печінці на один порядок та зниження активності запального процесу у печінці ($p < 0,001$). Під впливом даного комплексу не досягнуто вірогідного впливу на показники SteatoTest, стан ліпідного профілю, показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, зменшення інсулінорезистентності, нормалізацію профілю цитокінів, відновлення мікрофлори кишечника.

4. Застосування базисного комплексу 1, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води, надвисокочастотної терапії сприяє вірогідній ліквідації всіх клінічних ознак захворювання ($p < 0,001$), відновленню функціонального стану печінки ($p < 0,001$), запобігає розвитку анемічного, лейкопенічного та тромбоцитопенічного синдромів. У 62,79 % пацієнтів, які отримали вірусологічну відповідь, було досягнуто регрес фібротичних змін на один порядок та вірогідне зниження активності запального процесу у печінці ($p < 0,001$). Зазначений комплекс має недостатній вплив на показники ліпідного профілю, стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, ознаки інсулінорезистентності, показники стеатозу печінки, рівень цитокінів, відновлення дисбіотичних змін мікрофлори кишечника.

5. Доведено, що застосування базисного комплексу 2 (дієтичне харчування та протівірусна терапія препаратами прямої протівірусної дії (софосбувір та ледіпасвір)) сприяє вірогідній ліквідації суб'єктивних проявів астеничного ($p < 0,001$), диспепсичного ($p < 0,05$), больового абдомінального ($p < 0,05$) синдромів, цитолітичного ($p < 0,001$), мезенхімально-запального ($p < 0,001$) синдромів, зниженню активності запального процесу у тканині печінки, регресу фіброзу ($p < 0,05$). Застосування препаратів прямої протівірусної дії привело до отримання вірусологічної відповіді у 100 % обстежених без розвитку побічних реакцій протівірусної терапії. Запропоноване лікування не надавало вірогідного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну ($p > 0,5$), стан системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту ($p > 0,2$), рівень цитокінів ($p > 0,5$), динаміку показників стеатозу печінки ($p > 0,5$), дисбіоз кишечника ($p > 0,5$).

6. Експериментальні дослідження показали, що відтворення у піддослідних тварин моделі неалкогольної жирової хвороби печінки характеризується дистрофічними змінами в паренхімі печінки з накопиченням ліпідних включень, формуванням набряку та лімфоцитарної інфільтрації гепатоцитів, порушенням кровонаповнення судин, зменшенням білкового синтезу ($p < 0,001$), порушенням процесів енергозалежного трансмембранного транспорту ($p < 0,01$), посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,001$) та зниженням активності антиоксидантного захисту ($p < 0,02$). Під впливом обраних лікувальних чинників (кремнієва маломінералізована гідрокарбонатна натрієва вода, вуглекисла мінеральна вода свр. № 15-Т, суспензія бентоніту) покращується детоксикаційна функція печінки, її білокутворювальна функція, особливо це стосується синтезу простих білків, спостерігається посилення процесів переамінування, суттєвого позитивного впливу зазнають показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримані дані обґрунтували можливість використання цих лікувальних чинників у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

7. Комплексне застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень та внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні) сприяє вірогідному ($p < 0,001$) зменшенню клінічних ознак захворювання, відновленню функціонального стану печінки ($p < 0,001$), зменшенню ознак гіперінсулінемії ($p < 0,02$) та інсулінорезистентності

($p < 0,05$), зниженню рівня загального холестерину ($p < 0,02$), ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,05$), β -ліпопротеїдів та коефіцієнта атерогенності ($p < 0,05$), обмеженню перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,05$), зменшенню рівня лептину ($p < 0,05$), зниженню активності некрозапального процесу у тканині печінки ($p < 0,001$), регресу фіброзу ($p < 0,05$), зменшенню рівня стеатозу ($p < 0,05$), зростанню у половини обстежених рівня біфідо- та лактобактерій на 1–2 порядки. Запропоноване лікування не сприяло нормалізації рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, адипонектину, системи антиоксидантного захисту, не позначалося на зменшенні кількості показників умовно-патогенної та патогенної мікрофлори кишечника.

8. Застосування дієтичного харчування, фізичних навантажень, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні), «сухих» вуглекислих ванн сприяє вірогідному ($p < 0,001$) зменшенню всіх клінічних ознак захворювання печінки, нормалізації її функціонального стану ($p < 0,001$), зменшенню рівня інсулінорезистентності ($p < 0,001$) через нівеляцію і гіперглікемії ($p < 0,05$), і гіперінсулінемії ($p < 0,001$), вірогідному зниженню рівня загального холестерину ($p < 0,01$), ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,02$), тригліцеридів ($p < 0,05$), β -ліпопротеїдів ($p < 0,01$), коефіцієнта атерогенності ($p < 0,05$), обмеженню процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,02$) на тлі підвищення загального антиоксидантного захисту ($p < 0,01$), вірогідному зростанню концентрації адипонектину та зменшенню гіперлептинемії ($p < 0,05$), відновленню облігатної мікрофлори за відсутності впливу щодо умовно-патогенних ентеробактерій. За даними Fibro Max, було визначено вплив даного лікування щодо вірогідного ($p < 0,001$) зниження активності запального процесу у печінці, зниження рівня стеатозу ($p < 0,001$), зменшення рівня фіброзу ($p < 0,05$), що дозволило вірогідно підвищити якість життя хворих ($p < 0,001$).

9. Комплекс лікування із застосуванням дієтичного харчування, фізичних навантажень, внутрішнього прийому кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води (у подвоєному дозуванні), внутрішнього прийому бентоніту сприяв вірогідній нівеляції клінічних ознак захворювання ($p < 0,001$), особливо кишкової диспепсії, відновленню функціонального стану печінки ($p < 0,001$), вуглеводного обміну шляхом зменшення індексу НОМА ($p < 0,05$), зниженню концентрації рівня загального холестерину ($p < 0,01$), β -ліпопротеїдів ($p < 0,02$), ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,05$) та коефіцієнта атерогенності ($p < 0,02$), обмеженню процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,05$), зниженню рівня лептину ($p < 0,05$), вірогідному ($p < 0,001$) зменшенню активності запального процесу в печінці, зниженню рівня стеатозу ($p < 0,003$), зменшенню рівня фіброзу ($p < 0,05$), підвищенню якості життя хворих ($p < 0,001$). Проведене лікування сприяло вірогідному ($p < 0,05$) відновленню нормоценозу кишечника на тлі зменшення умовно-патогенних ентеробактерій ($p < 0,05$). Запропоноване лікування не надавало вірогідного впливу на рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності та адипонектину, не сприяло підвищенню рівня загальної антиоксидантної активності ($p > 0,05$).

10. Аналіз безпосередніх і віддалених результатів лікування продемонстрував, що розроблені патогенетично обґрунтовані методи комплексного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки сприяють підвищенню ефективності лікування (стійка вірусологічна відповідь, нормалізація показників ліпідного та вуглеводного обмінів, відновлення балансу цитокінів, врівноваження системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, відновлення мікрофлори кишечника, значне зменшення ознак стеатозу та стеатогепатиту, запобігання подальшому розвитку фібротичних змін у печінці, підвищення якості життя пацієнтів).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікування НАЖХП у хворих із супутнім ХВГС необхідно проводити після отримання безпосередньої вірусологічної відповіді протягом 6–12 міс. задля запобігання прогресуванню фіброзу та стеатозу печінки, які перебігають за принципом взаємозв'язку та взаємообтяження. При цьому суттєву позитивну роль можуть відіграти природні та преформовані чинники, тому що вони володіють не тільки лікувальною, а й саногенетичною та превентивною спрямованістю дії. Для підвищення ефективності лікування у хворих на ХВГС (після елімінації вірусу) із супутньою НАЖХП у комплексі терапевтичних заходів на санаторно-курортному та амбулаторному етапах можуть бути використані кремнієва маломінералізована гідрокарбонатна натрієва вода у подвоєному застосуванні, СВВ, внутрішній прийом бентоніту, адже вони впливають на основні патогенетичні ланки формування та прогресування патологічного процесу.

2. За умов неможливості користування сучасними препаратами противірусної дії (софосбувір та ледіпасвір), у лікуванні хронічного вірусного гепатиту С у фазі реплікації можна використовувати противірусну терапію (альфа-2b інтерферон та рибавірін протягом 12 міс. за стандартною схемою), але для нівеляції побічних ефектів (грипоподібного синдрому, панцитопенії тощо) доцільно застосовувати вітафонтерапію або НВЧ-терапію згідно із запропонованими методиками.

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

Методика відпуску НВЧ-терапії така: процедури НВЧ-терапії проводять від апарата «МІТ-1» за акупунктурною методикою: **1-й день:** т. F₈ (цюй-цюань) праворуч — 5 хв, R₁₀ (інь-гу) ліворуч — 5 хв, P₇ (ле-цює) праворуч — 5 хв, C₆ (інь-сі) ліворуч — 5 хв, GI₁₁ (цюй-чі) праворуч — 5 хв, F₃ (тай-чун) ліворуч — 5 хв та додатково на проекцію вилочної залози — 10 хв. **2-й день:** т. F₈ (цюй-цюань) ліворуч — 5 хв, R₁₀ (інь-гу) праворуч — 5 хв, P₇ (ле-цює) ліворуч —

5 хв, С₆ (інь-сі) праворуч — 5 хв, GI₁₁ (цюй-чі) ліворуч — 5 хв, F₃ (тай-чун) праворуч — 5 хв та додатково на проекцію виличкової залози — 10 хв.

Процедури НВЧ-терапії проводять щодня, експозиція 40 хв, протягом 14 днів. Лікування призначається на 6 курсів по 14 сеансів з перервою на 1 міс. Загальний курс лікування — 12 міс.

3. Кремнієву маломінералізовану гідрокарбонатну натрієву мінеральну воду («Шаянська») у хворих на НАЖХП слід призначати на стадії стеатозу та стеатогепатиту мінімального ступеня активності, при помірних явищах дисліпідемії, гіперлептинемії, за наявності ІР з гіперінсулініемією, гіперглікемії натще, наявності осаду у жовчному міхурі.

Методика прийому мінеральної води така: мінеральна вода призначається з розрахунку 3 мл на 1 кг маси тіла за 30–40–60 хв до їжі, залежно від кислотності шлунка, та ж сама доза після їжі тричі на день (курс — 2 міс., перерва — 2 міс., повторний курс — 2 міс.).

4. «Сухі» вуглекислі ванни призначаються на стадії стеатозу та стеатогепатиту мінімального ступеня активності, при помірних явищах дисліпідемії, гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії, за наявності ІР.

Методика відпуску ванн така: «сухі» вуглекислі ванни проводяться при температурі 28–30 °С і швидкості подачі газу від 5 до 20 л/хв. Курс лікування становить 10 процедур щодня на перший курс, перерва — 10 днів, 10 процедур на другий курс, тривалість процедури 15–20 хв.

5. Розчин Симбіогелю призначається всередину на стадії стеатозу, при помірних явищах дисліпідемії, гіперлептинемії, за наявності ІР.

Методика прийому бентоніту (Симбіогель) така: Симбіогель призначається шляхом вживання 1 дози (10 г) 3 рази на день, яку розчиняють у 15–30 мл води, протягом 1 міс. в проміжках між їжею.

6. Найбільш ефективним є використання вибраних чинників одночасно у комплексному лікуванні, оскільки комплекс цих лікувальних заходів надасть максимального позитивного впливу на функціональний стан печінки, метаболічні процеси та відновлення мікробіоти, тобто основні патогенетичні ланки формування та прогресування патологічного процесу, що сприятиме регресу стеатозу та фіброзу печінки.

7. Оскільки досягнуті безпосередні результати при дотриманні всіх лікарських рекомендацій, за результатами наших досліджень, тривають від 6 до 12 міс., можна рекомендувати повторне використання запропонованих методів лікування 1–2 рази на рік.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

3. Возможности комплексного применения противовирусной терапии и электромагнитного излучения миллиметрового диапазона у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецька, В. С. Белокриницький, Н. В. Калиниченко, В. Н. Калиниченко, А. Н. Іжа. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2012. № 4 (30). С. 117–123. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

4. Ефективність віброакустичної терапії у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2012. № 3 (71). С. 26–30. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

5. Ефективність комплексного застосування протівірусної терапії, мінеральної води та віброакустичної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Гастроентерологія : міжвід. зб.* 2012. № 46. С. 327–337. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

6. Опыт комплексного применения противовирусной терапии, минеральной воды и КВЧ-терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецька, А. Н. Іжа, Н. В. Калиниченко, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация : сб. науч. статей*. Минск, 2012. № 14. С. 243–249. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

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

8. Доцільність використання вітафонотерапії у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, Н. О. Шевченко, М. В. Калініченко. *Медична реабілітація, курортология та фізіотерапія*. 2013. № 3. С. 28–31. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

9. Нові можливості підвищення ефективності протівірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, М. В. Калініченко, Г. М.

Іжа, І. Б. Заболотна, Н. О. Шевченко. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Т. 1 (102), вип. 3. С. 72–76. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

10. Новые возможности коррекции побочных эффектов противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, Н. А. Шевченко. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация* : сб. науч. статей Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы экспертизы и реабилитации», 24 мая 2013 г., г. Минск. 2013. Вып. 15. С. 358–361. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

11. Клінічний досвід комплексного застосування противірусної терапії, природних та преформованих фізичних чинників у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко. *Гастроентерологія* : міжвід. зб. 2013. Вип. 1 (47). С. 60–64. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

12. Іжа Г. М., Калініченко М. В. Методи альтернативного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. Т. 80, № 6. С. 13–18. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

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

14. Досвід застосування мінеральної води в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Гастроентерологія*. 2016. № 1 (59). С. 48–52. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

15. Драгомирецкая Н. В., Ижа А. Н. Оптимизация лечения больных хроническим вирусным гепатитом С с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроэнтерология*. 2016. № 3/4. С. 11–15. (Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

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

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

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

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

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

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

21. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування мінеральної води в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки / Г. М. Іжа, Н. В. Драгомирецька, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща, І. Б. Заболотна. *Вісник морської медицини*. 2020. № 2. С. 98–108. (*Особистий внесок — брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

22. Clinical and experimental substantiation of the use of bentonite suspension in the complex rehabilitation of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant non-alcoholic fatty liver disease / A. Izha, N. Dragomiretska, S. Gushcha, A. Plakida. *Balneo Research Journal*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 472–476. doi: 10.12680/balneo.2020.381 (*Особистий внесок — брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

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

24. Поиск альтернативных путей повышения эффективности лечения хронического вирусного гепатита С / А. Н. Ижа, Н. В. Калиниченко, И. Б. Заболотная, Н. А. Шевченко. *Молоді вчені у розбудові санаторно-курортної справи* : матеріали наук.-практ. міжнар. конф. молодих вчених. 14–15 квіт. 2011 р., м. Одеса. Одеса, 2011. С. 13–14. (*Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез*).

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

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

26. Опыт коррекции побочных эффектов противовирусной терапии у больных ХВГС / Н. В. Драгомирецкая, А. Н. Ижа, И. Б. Заболотная, Т. И. Малыхина, Н. А. Шевченко. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012. № 2/3. С. 28. (Санкт-Петербург – Гастро-2012 : матер. 14-го междунар. Славяно-Балтийского науч. форума) *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

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

28. Драгомирецкая Н. В., Ижа А. Н., Калиниченко Н. В. Хронический вирусный гепатит С — «ласковый убийца»? *Современные технологии омоложения. Диагностика, профилактика и коррекция осложнений* : междунар. конф. Украинского общества эстетической медицины. 24–25 мая 2012 г., г. Одесса : материалы. Одесса, 2012. С. 52–53. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

29. Возможности использования виброакустической терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, А. Н. Ижа, Н. А. Шевченко, Н. В. Калиниченко. *Современная курортология: проблемы, решения, перспективы* : VI междунар. науч. конгр. 23–24 апр. 2013 г., г. Санкт-Петербург. СПб., 2013. С. 70–71. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

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

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

залізниці. 16–17 трав. 2013 р., м. Хмільник. Хмільник, 2013. С. 63–64. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

32. Клінічний досвід застосування мінеральної води, КВЧ- та вітафонтерапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко. *Актуальні проблеми внутрішньої медицини — класичні уявлення і сучасні тенденції* : IX Південноукр. наук.-практ. конф. 2 квіт. 2014 р., м. Одеса : матеріали. Одеса, 2014. С. 106–107. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

33. Драгомирецькая Н. В., Ижа А. Н., Бабенко Д. Л. Эффективность применения природных и преформированных физических факторов у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. № 5. С. 52–53. (Санкт-Петербург – Гастро-2014 : матер. 16-го междунар. Славяно-Балтийского науч. форума). *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

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

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

36. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М. Клінічний досвід внутрішнього застосування мінеральної води «Шаянська» у хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти санаторно-курортної справи* : V міжнар. наук. конф. молодих вчених. 14–15 трав. 2015 р., м. Одеса, Україна : матеріали. Одеса, 2015. С. 11–12. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

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

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

38. Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б. Клінічний досвід лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Градостроительное планирование и управление прибрежными территориями* : междунар. науч. -практ. конф. 19–20 сент. 2016 г., пгт. Сергеевка Одесской области : материалы. Сергеевка, 2016. С. 49–50. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

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

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

41. Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Гуща С. Г. Вплив внутрішнього застосування мінеральної води у комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Природні лікувальні ресурси — стан, проблеми, перспективи використання* : XIX Підсумкова наук. сесія інституту. 11–12 берез. 2020 р., м. Одеса : матеріали. Одеса : Поліграф, 2020. С. 44–45. *(Особистий внесок — брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

42. Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С / Драгомирецька Н. В., Іжа Г. М., Калініченко М. В., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О., Малихіна Т. І. : пат. 66975 Україна, МПК (2011) А61К 35/02 (2006.01) А61Р 31/00 А61Н 23/00. № u201108697 ; заявл. 11.07.2011 ; опубл. 25.01.2012, Бюл. № 2. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

43. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С / Драгомирецька Н. В., Калініченко М. В., Іжа Г. М., Заболотна І. Б., Шевченко Н. О., Малихіна Т. І. : пат. 74021 Україна, МПК А61Н 39/00. № u201204912 ; заявл. 19.04.2012 ; опубл. 10.10.12, Бюл. № 19. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

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

заявл. 09.07.2013 ; опубл. 27.01.14, Бюл. № 2. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

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

46. Спосіб лікування хронічного вірусного гепатиту С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки / Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Шевченко Н. О. : пат. 107986 Україна, МПК (2016.01) А61Н 33/14 (2006.01) А61Н 1/ 00. № u201600142 ; заявл. 04.01.2016 ; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 2. *(Особистий внесок — брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).*

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

48. Спосіб підвищення ефективності протівірусної терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С : інформ. лист № 135 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, І. Б. Заболотна, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2013. 3 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

49. Спосіб лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С, які не відповідають на стандартну протівірусну терапію : інформ. лист № 258 / розроб. : Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, І. Б. Заболотна ; Міністерство охорони здоров'я України ; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2014. 4 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

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

51. Застосування природних та преформованих фізичних чинників у диференційованому комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С : метод. рекомендації (113.12/256.12) / Н. В. Драгомирецька, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко, Н. О. Шевченко, І. Б. Заболотна ; ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України». Київ, 2012. 23 с. *(Особистий внесок — брала участь проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні методичних рекомендацій).*

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

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.33 — медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія. — Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

У дисертації розв’язано важливу й актуальну проблему сучасної гепатології, яка стосується оптимізації лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). На основі комплексного обстеження хворих було доведено, що пацієнти з ХВГС, які досягли стійкої вірусологічної відповіді, знаходяться в групі ризику, що пов’язано з коморбідною патологією печінки, яка виходить на перший план після елімінації вірусу та призводить до подальшого прогресування фіброзу і формування цирозу печінки.

На основі експериментального дослідження вивчено вплив суспензії бентоніту та мінеральних вод різного хімічного складу щодо функціонального та морфологічного стану печінки щурів із моделлю експериментальної НАЖХП. Встановлено, що під впливом обраних чинників покращуються детоксикаційна та білокутворювальна функції печінки, стан ліпідного та вуглеводного обмінів на тлі зменшення запальних процесів у печінці.

У хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, у яких після курсу протівірусної терапії відбулась елімінація вірусу гепатиту С, встановлена ефективність наступного етапу терапії — застосування маломінералізованої кремнієвої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води у подвоєному дозуванні, «сухих» вуглекислих ванн, бентоніту, що підтвержено

нормалізацією показників цитолітичного та холестатичного синдромів, відновленням ліпідного та вуглеводного обмінів, нормалізацією профілю адипокінів, позитивним впливом на фібротичні зміни печінкової тканини та стеатоз печінки, відновленням якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника, підвищенням якості життя хворих.

Встановлено позитивний вплив диференційованого застосування надвисокочастотної терапії, вітафонтерапії, маломінералізованої кремнієвої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП, які отримували альфа-2b інтерферон та рибавірин щодо запобігання розвитку побічних ефектів стандартної протівірусної терапії, прискорення та стабілізації біохімічної відповіді, підвищення рівня вірусологічної відповіді та якості життя хворих.

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

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

АННОТАЦІЯ

Ижа А. Н. Клинико-экспериментальное обоснование применения природных и преформированных факторов в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени. — Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.33 — медицинская реабилитация, физиотерапия и курортология. — Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2021.

В диссертации решена важная и актуальная проблема современной гепатологии, которая касается оптимизации лечения больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). На основании комплексного обследования больных было доказано, что пациенты с ХВГС, которые достигли устойчивого вирусологического ответа, находятся в группе риска, что связано с коморбидной патологией печени, которая выходит на первый план после элиминации вируса и приводит к дальнейшему прогрессированию фиброза и формирования цирроза печени.

На основании экспериментального исследования изучено влияние суспензии бентонита и минеральных вод различного химического состава на функциональное и морфологическое состояние печени крыс с моделью экспериментальной НАЖБП. Установлено, что под влиянием выбранных

факторов улучшаются детоксикационная и белокобразующая функции печени, состояние липидного и углеводного обменов на фоне уменьшения воспалительных процессов в печени.

У больных ХВГС с сопутствующей НАЖБП, у которых после курса противовирусной терапии произошла элиминация вируса гепатита С, установлена эффективность следующего этапа терапии — применения маломинерализованной кремниевой гидрокарбонатной натриевой минеральной воды в удвоенной дозировке, «сухих» углекислых ванн, бентонита, что подтверждено нормализацией показателей цитолитического и холестатического синдромов, восстановлением липидного и углеводного обменов, нормализацией профиля адипокинов, положительным влиянием на фибротические изменения печеночной ткани и стеатоз печени, восстановлением качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, повышением качества жизни больных.

Установлено положительное влияние дифференцированного применения сверхвысокочастотной терапии, витафонтерапии, маломинерализованной кремниевой гидрокарбонатной натриевой минеральной воды у больных ХВГС с сопутствующей НАЖБП, получавших альфа-2b интерферон и рибавирин для предупреждения развития побочных эффектов стандартной противовирусной терапии, ускорения и стабилизации биохимического ответа, повышения уровня вирусологического ответа и качества жизни больных.

Проведенные экспериментальные, клинические, лабораторные и инструментальные исследования позволили разработать и предложить методы лечения (минеральная вода в удвоенной дозировке, «сухие» углекислые ванны, бентонит) НАЖБП, которая остается у больных ХВГС после успешной элиминации вируса и может приводить к дальнейшему развитию стеатогепатита и фиброза печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени, противовирусная терапия, вирусологический ответ, минеральная вода, сверхвысокочастотная терапия, витафонтерапия, «сухие» углекислые ванны, бентонит.

SUMMARY

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

Thesis for the Doctor of Medical Sciences Degree by specialty 14.01.33 — Medical Rehabilitation, Physiotherapy and Balneology. — The Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2021.

The thesis solves an important and topical problem of modern hepatology, which concerns the optimization of treatment of patients with chronic viral hepatitis C (CHC) with concomitant non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Based on a comprehensive examination of patients, it was proved that patients with CHC who have achieved a stable virological response are at risk because of

comorbid liver disease, which comes to the fore after the elimination of the virus and leads to further progression of fibrosis and liver cirrhosis.

Based on the experimental study, the effect of a suspension of bentonite and mineral waters of different chemical composition on the functional and morphological state of the liver of rats with the model of experimental NAFLD was studied. It is established that under the influence of selected factors the detoxification and protein-forming functions of the liver, the state of lipid and carbohydrate metabolism improves against the background of reduced inflammatory processes in the liver.

In patients with CHC with concomitant NAFLD, who had elimination of hepatitis C virus after the course of antiviral therapy, the effectiveness of the next stage of therapy — the use of low-mineralized silicon hydrocarbonate sodium mineral water in double dosage, “dry” carbon dioxide baths, bentonite, which is confirmed by normalization of the indicators of cytolytic and cholestatic syndrome, restoration of lipid and carbohydrate metabolism, normalization of the profile of adipokines, a positive effect on fibrotic changes in liver tissue and liver steatosis, restoration of qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora, improving the quality of life of patients.

The positive effect of the use of ultrahigh-frequency therapy, vitafon therapy, low-mineralized silicon hydrocarbonate sodium mineral water in patients with CHC with concomitant NAFLD who received standard antiviral therapy (alpha-2b interferon and ribavirin) for prevention of side effects of a standard antiviral therapy, improvement and stabilization of the biochemical response, increasing the level of virological response and quality of life of patients.

The expediency of using mineral water, ultrahigh-frequency therapy and vitafon therapy in patients with CHC during the period of receiving standard antiviral therapy (alpha-2b and ribavirin) to improve its tolerability, increase the number of virological response, preventing side effects of antiviral disease (flu-like syndrome, anemia, leukocytopenia, thrombocytopenia).

Experimental studies on the NAFLD model in animals, clinical, laboratory and instrumental studies have allowed to develop and propose treatment methods (mineral water in double dosage, “dry” carbon dioxide baths, bentonite) NAFLD, which remains in patients with CHC after virus elimination and can lead to further development of steatohepatitis and liver fibrosis.

Key words: chronic viral hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease, antiviral therapy, virological response, mineral water, ultra-high frequency therapy, vitafon therapy, “dry” carbonic baths, bentonite.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІЖА ГАННА МИКОЛАЇВНА

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

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

14.01.33 — медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Одеса — 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у відділі медичної реабілітації ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса

Науковий консультант: заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Бабов Костянтин Дмитрович**, ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», директор, м. Одеса

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Шмакова Ірина Петрівна**, Одеський національний медичний університет, завідувачка кафедри реабілітаційної медицини, м. Одеса

доктор медичних наук, професор **Васильєва-Лінецька Лариса Яківна**, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», професор кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, фізіотерапії та курортології, м. Харків

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Лемко Іван Степанович**, Державна установа «Науково-практичний медичний центр “Реабілітація” МОЗ України», директор, м. Ужгород

Захист відбудеться «27» вересня 2021 року об 11.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3.

Автореферат розісланий «26» серпня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02
д. мед. н., професор

Т. В. Стоєва

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	— аланінамінотрансфераза
АсАТ	— аспартатамінотрансфераза
БК	— базисний комплекс
ВВ	— вірусологічна відповідь
ВТ	— вітафонтерапія
ЗХ	— загальний холестерин
ІР	— інсулінорезистентність
КА	— коефіцієнт атерогенності
ЛПВЩ	— ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	— ліпопротеїди низької щільності
МВ	— мінеральна вода
МДА	— малоновий діальдегід
НАЖХП	— неалкогольна жирова хвороба печінки
НВЧ-терапія	— надвисокочастотна терапія
ПОЛ	— перекисне окиснення ліпідів
ПВТ	— противірусна терапія
ПППД	— препарати прямої противірусної дії
СВВ	— «сухі» вуглекислі ванни
ТГ	— тригліцериди
ТУС ОЧП	— трансабдомінальна ультрасонографія органів черевної порожнини
ХВГС	— хронічний вірусний гепатит С

Підписано до друку 20.08.2021. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. _____.