

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"
Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research & Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

KLINICHNA TA
EKSPERIMENTAL'NA
PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL
PATHOLOGY

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія», встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XX, № 1 (75), 2021

Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року

Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор
С.С. Ткачук

Відповідальний секретар:
О.С. Хухліна

Секретар
Г.М. Лапа

Наукові редактори випуску:
д. мед. н., проф. Л.І. Власик
д. мед. н., проф. О.І. Денисенко
д. мед. н., проф. Т.В. Сорокман

Редакційна колегія:

Булик Р.Є.
Власик Л.І.
Дейнека С.Є.
Денисенко О.І.
Іващук О.І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О.К.
Коновчук В.М.
Масікевич Ю.Г.
Пашковський В.М.
Полянський І.Ю.
Сорокман Т.В.
Федів О.І.
Цигикало О.В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ
Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua; lapagalina46@gmail.com

Офіційний web-сайт журналу: <http://cep.bsmu.edu.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки ім. В.І. Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line

Реферати статей публікуються в "Українському реферативному журналі", серія "Медицина"

Редакційна рада:

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); проф. Е.М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. В.В. Братусь (Київ, Україна); проф. І.М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю.М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин (Чернівці, Україна); чл.-кор. АМН України, проф. В.А. Міхньов (Київ, Україна); чл.-кор. НАМН України, проф. М.Г. Проданчук (Київ, Україна); акад. АМН, чл.-кор. НАН України, проф. О.Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С. Стойка (Львів, Україна); акад. НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. М.Д. Тронько (Київ, Україна); проф. М.Р. Хара (Тернопіль, Україна); проф. В.В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В.О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. В.О. Шумаков (Київ, Україна).

**Наказом Міністерства освіти і науки України від 11.07.2019 р., № 975
журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку
наукових фахових видань України, категорія Б**

Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням Вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол № 6 від 25.02.2021 р.)

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка –
В.Г. Майданюка

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає
за собою право редагування

Наукове редагування – редакції

Передрук можливий за письмової згоди
редколегії

Редагування англійського тексту –
Г.М. Лапи

Коректор – І.В. Зінченко

Група технічно-інформаційного
забезпечення:

І.Б. Горбатюк

Л.І. Сидорчук

В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2021

© **Clinical and experimental pathology**
(**Clin. and experim. pathol.**), 2021

Founded in 2002

© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим. патол.), 2021

Publishing four issues a year

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ У ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ ІЗ ОЖИРІННЯМ І ГІПЕРСИДЕРЕМІЮ

Т.М. Антофійчук, О.С. Хухліна, М.П. Антофійчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, плазмаферез, гіперферритинемія, сироваткове залізо, ожиріння.

Клінічна та експериментальна патологія 2021.

T.20, №1 (75). С.10-17.

DOI:10.24061/1727-4338.

XX.1.75.2021.2

E-mail:

taniantof@bsmu.edu.ua

Мета дослідження – встановити ефективність дискретного плазмаферезу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із гіперсидеремією, гіперферритинемією та супутнім ожирінням.

Матеріали і методи. В основі дослідження лежать клінічні спостереження за 18 хворими на неалкогольний стеатогепатит із гіперферритинемією та супутнім ожирінням. Кожному пацієнту впродовж 10-14 днів проводили, окрім базової терапії, сеанси дискретного плазмаферезу, із вилученням за одну процедуру 17-20% об'єму циркулюючої плазми (ОЦП), загалом близько 1-1,5 ОЦП.

Результати. У результаті проведеного двотижневого лікування значно покращилося самопочуття пацієнтів, збільшилася працездатність, знизилась попередньо підвищені рівні феритину (в 1,29 раза – у чоловіків і в 1,21 раза – у жінок), сироваткового заліза (у 2,7 раза). Також суттєво знизилась первинно підвищений рівень загального холестеролу (у 2,34 раза), причому за рахунок саме ЛПДНЩ (у 7,86 раза) та триацилгліцеролів – у 9,78 раза. Коефіцієнт атерогенності знизився з 3,8 до 1,5 (у 2,5 раза). Зазнали редукції і вміст сечової кислоти – в 1,77 раза, активність аланінамінотрансферази (АЛТ) – в 1,55 раза, лактатдегідрогенази (ЛДГ) – в 1,77 раза, лужної фосфатази (ЛФ) – в 1,42 раза, гамма-глутамілтрансферази (ГГТП) – у 4,0 раза ($p < 0,05$).

Висновки. Включення до лікувальної програми неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з гіперферритинемією та ожирінням сеансів дискретного плазмаферезу дає змогу впродовж двох тижнів суттєво знизити первинно підвищений вміст у крові феритину, сироваткового заліза, ЛПДНЩ, триацилгліцеролів, холестеролу, активність АЛТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТП.

Ключевые слова:

неалкогольный стеатогепатит, плазмаферез, гиперферритинемия, сывороточное железо, ожирение.

Клиническая и экспериментальная патология 2021.

T.20, №1 (75).

C.10-17.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА У БОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТОМ С ОЖИРЕНИЕМ И ГИПЕРСИДЕРЕМИЕЙ

Т.М. Антофійчук, О.С. Хухліна, М.П. Антофійчук

Цель исследования – установить эффективность дискретного плазмафереза у больных неалкогольной жировой болезнью печени с гиперсидеремией, гиперферритинемией и сопутствующим ожирением.

Материалы и методы. В основе исследования лежат клинические наблюдения за 18 больными неалкогольным стеатогепатитом с гиперферритинемией и сопутствующим ожирением. Каждому пациенту в течение 10-14 дней проводили, кроме базовой терапии, сеансы дискретного плазмафереза, с изъятием за одну процедуру 17-20% объема циркулирующей плазмы (ОЦП), всего около 1-1.5 ОЦП.

Результаты. В результате проведенного двухнедельного лечения значительно улучшилось самочувствие пациентов, увеличилась работоспособность, снизились предварительно повышенные уровни ферритина (в 1,29 раза – у мужчин и в 1,21 раза – у женщин), сывороточного железа (в 2,7 раза). Также существенно снизились первично повышенный уровень общего холестерина (в 2,34 раза), причем за счет именно ЛПОНП (в 7,86 раза) и триацилглицеролов – в 9,78 раза. Коэффициент атерогенности снизился с 3,8 до 1,5 (в 2,5 раза). Подверглись редукции и содержание мочево́й кислоты – в 1,77 раза, активность аланинамінотрансферазы (АЛТ) – в 1,55 раза, лактатдегідрогеназы (ЛДГ) – в 1,77 раза, щелочной фосфатазы (ЩФ) – в 1,42 раза, гамма-глутамілтрансферазы (ГГТП) – в 4,0 раза ($p < 0,05$).

Выводы. Включение в лечебную программу неалкогольного стеатогепатита, коморбидного с гиперферритинемией и ожирением, сеансов дискретного плазмафереза позволяет в течение двух недель существенно снизить первично повышенное содержание в крови ферритина, сывороточного железа, ЛПОНП, триацилглицеролов, холестерина, активность АЛТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП.

EFFICACY OF PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF STEATOHEPATITIS ACCOMPANIED BY OBESITY AND HYPERSIDEREMIA

T.M. Antofichuk, O.S. Khukhlina, M.P. Antofichuk

Aim of the study: To establish the effectiveness of discrete plasmapheresis in the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease accompanied by hyperferritinemia and concomitant obesity.

Material and methods. The study is based on the clinical observations of 18 patients with non-alcoholic steatohepatitis accompanied by hyperferritinemia and concomitant obesity. Each patient was undergoing the basic therapy as well as the sessions of discrete plasmapheresis for 10-14 days, which led to the removal of 17-20% of the volume of circulating plasma during each procedure, the total of which amounts to about 1-1.5 of the circulating plasma volume.

Results. As a result of the two-week treatment, the patients' well-being improved significantly, their efficiency increased, and previously elevated levels of ferritin (1.29 times in men and 1.21 in women) and serum iron (2.7 times) decreased. The initially elevated level of total cholesterol also decreased significantly (2.34 times), and due to VLDL (7.86 times) and triacylglycerols – 9.78 times. The atherogenic factor decreased from 3.8 to 1.5. (2.5 times). The sizeable decrease was observed in the uric acid content – 1.77 times, ALT activity – 1.55 times, LDH – 1.77 times, LF – 1.42 times, GGTP – 4.0 times ($p < 0.05$).

Conclusions. Inclusion of the discrete plasmapheresis sessions to the treatment program of non-alcoholic steatohepatitis at comorbidity with hyperferritemia and obesity enables to reduce significantly the initially elevated blood levels of ferritin, serum iron, LPVLD, triacylglycerols, cholesterol, AAT, LDHG, AP, GGTF activity.

Key words:

nonalcoholic steatohepatitis, plasmapheresis, hyperferritinemia, serum iron, obesity.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, №1 (75). P.10-17.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – дуже поширене у світі захворювання, яке часто діагностується випадково під час звернення пацієнта до лікаря з інших причин. Можна сказати, що НАЖХП – це печінковий прояв цукрового діабету (ЦД) 2 типу та ожиріння, який часто супроводжується артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, жовчокам'яною хворобою, гіпотиреозом, захворюваннями периферичних судин [4,7].

НАЖХП включає спектр захворювань печінки, починаючи від стеатозу (жирової інфільтрації печінки без запалення) до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що характеризується наявністю запалення, некрозу та фіброзу печінки на фоні накопичення нейтрального жиру у понад 5% гепатоцитів. Частота НАЖХП при ЦД коливається від 34 до 74% [5].

У той же час однією з причин прогресування фіброзу печінки є гемохроматоз та вторинний синдром перевантаження залізом (СПЗ). Відомо, що залізо є потужним індуктором оксидативного стресу, масивного цитолізу і фіброзування печінки. Синдром перенавантаження залізом не є генетично зумовленим захворюванням. Він характеризується підвищенням вмісту у крові заліза, яке, однак, не досягає показника 50 мкмоль/л. Поєднання таких патологічних станів, як СПЗ (підтверджується високим вмістом феритину крові) та НАСГ або алкогольного стеатогепатиту призводить до активного прогресування пошкодження гепатоцитів, інтенсивного цитолізу, фіброзу печінки, швидко трансформується в цироз печінки [7].

Щодо інсулінорезистентності (ІР), то зовнішні фактори, такі як ожиріння та зниження об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури
Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 1 (75)

в результаті вазоконстрикції, що розвиваються внаслідок гіподинамії, так і генетичні (дефект інсулінових рецепторів або пострецепторний ефект) сприяють її розвитку. Виникає компенсаторна гіперінсулінемія, яка знижує глікемію, при цьому збільшує апетит, що, у свою чергу, сприяє розвитку ожирінню. Таким чином погіршується ІР жирової тканини, розвивається «circulus vitiosus», яке нагадує «висхідну спіраль», коли кожний більш високий рівень компенсаторної гіперінсулінемії викликає ще більше посилення ІР, що призводить до гіперсекреції інсуліну [2].

Гіперферитинемія є ознакою «гіперферитинемічних синдромів», і протягом останнього десятиліття все більше доказів підтверджують думку вчених, що високий вміст у крові феритину може не лише відображати реакцію гострої фази, але також відігравати важливу роль у запаленні. Феритин є основним внутрішньоклітинним білком, що зберігає залізо, і співвідношення між його двома субодинамиами, Н і L, може відрізнятися залежно від типу тканини та фізіологічного статусу клітини. Походження циркулюючого сироваткового феритину під час запальних станів все ще обговорюється. Експерименти *in vitro* продемонстрували, що феритин може активно виділятися гепатоцитами, а також макрофагами через некласичний шлях. Отже, цілком ймовірно, що при «гіперферитинемічних синдромах» активація макрофагів може активно сприяти виробленню феритину. Окрім активної секреції, під час запальної реакції основний компонент сироваткового феритину походить від клітинної загибелі і, зокрема, від загибелі печінкових клітин. Після вивільнення феритин втрачає частину внутрішнього вмісту заліза, що призводить до

надзвичайно високих рівнів «вільного заліза» в сироватці. Надлишок циркулюючого «вільного заліза», виявлений під час тяжких запальних станів, може посилити запальну реакцію з особливою здатністю викликати виражений прокоагулянтний стан. Ця здатність пов'язана зі змінами морфології еритроцитів та фібрину, індукованих «вільним залізом», здатним сприяти виробленню гідроксильного радикала. Вплив інтенсивного окиснювального стресу на еритроцити та фібрин може спричинити утворення щільних тромбів, які спроможні викликати інсульт [10].

Проблема пошуку ефективних методів корекції гіперферитинемії актуальна вже тривалий час. Дослідження, виконані за останні десятиріччя, демонструють ефективність застосування плазмаферезу (plasma exchange) у комплексному лікуванні гіперферитинемії, що може супроводжувати різноманітні патологічні стани (автоімунні захворювання, вірусні і бактеріальні інфекції, сепсис, металотоксикози тощо). Ряд авторів вказують на позитивний вплив гемодіалізу при корекції гіперферитинемії [8].

У закордонних клініках операції плазмаферезу (ПФ) проводять із вилученням значної кількості плазми – від одного до двох об'ємів циркулюючої плазми (ОЦП), що є неможливим без застосування свіжозамороженої плазми і/або розчину альбуміну [9]. Окрім високої вартості, заміна вилученої плазми на донорську нівелює рефлекс екстренного відновлення плазми і ОЦК за рахунок дренажу рідини із периферичних тканин. При нормальному початковому рівні загального білка плазми, навіть одномоментне вилучення до 50-60% ОЦП плазми може бути компенсовано поєднаним введенням кристалічних і колоїдних розчинів.

Водночас один із варіантів плазмаферезу – дискретний – досить широко використовується в неспеціалізованих відділеннях терапевтичного профілю та кабінетах екстракорпоральної детоксикації багатопрофільних лікарень [1]. Дискретний плазмаферез виконується на центрифугах з рефрижераторним або повітряним охолодженням. Методика полягає у послідовному забиранні, центрифугуванні і розподіленні крові у пластикатних контейнерах. Дискретний метод плазмаферезу в силу своєї доступності, простоти, дешевизни й інших позитивних сторін, займає провідне місце за частотою застосування в Україні. Метод надає можливість поєднувати плазмаферез із відмиванням еритроцитів, які тут же реінфузуються, цитаферезом, фотомодифікацією крові. Дискретний метод дає змогу здійснювати деякі найпоширеніші варіанти цитаферезу (тромбоцитаферез, лейкоцитаферез, еритроцитаферез). У техніці виконання дискретного плазмаферезу виділяють чотири етапи: взяття крові в контейнер із консервантом, центрифугування, видалення плазми із контейнера і повернення еритроцитів. Метод добре переноситься хворими і допомагає отримувати відносно великі обсяги плазми за нетривалий час [3].

Проте в літературі практично відсутні дані про

застосування цього методу лікування у хворих на НАЖХП, в т.ч. із наявним синдромом перевантаження залізом.

Мета дослідження

Встановити ефективність дискретного плазмаферезу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із гіперсидеремією, гіперферитинемією та супутнім ожирінням.

Матеріал і методи дослідження

В основі дослідження лежать клінічні спостереження за 18 хворими на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння. Обстеження проводились у гастроентерологічному та терапевтичних відділеннях ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, вул. Фастівська, 2 у 2015-2021 рр. Серед обстежених хворих пацієнтів чоловічої статі було 10 осіб (55,6%) жіночої статі – 8 (44,4%). Пацієнти були віком від 22 до 73 років. Середній вік обстежуваних – 46 років. Контрольну групу сформували з 20 практично здорових осіб (ПЗО) чоловічої статі – 40% та жіночої статі – 60%, у яких на момент обстеження не було гострих чи хронічних захворювань внутрішніх органів і за даними анамнезу не спостерігалось алергічних проявів. Вік осіб, які входили до контрольної групи становив від 20 до 68 років. Середній вік обстежуваних ПЗО – 47 років.

Проведені дослідження в динаміці лікування у 18 хворих на НАСГ із ІР, серед яких у 13 пацієнтів (72,2%) було встановлено НАСГ м'якої активності, а у 5 (27,8%) – НАСГ помірної активності. Коморбідним захворюванням у 50% хворих на НАСГ було ожиріння І-ІІ ступеня, у 50% – надлишкова маса тіла. Хворі отримували гіпокалорійну дієту, есенціальні фосфоліпіди 1800 мг/добу 30 днів із метою лікування активного НАСГ; із приводу супутнього ЦД2 та гіперліпідемії призначали метформін гідрохлорид 1000 мг/добу, розувастатин 5 мг/добу упродовж одного місяця.

Кожному пацієнтові проводили 6-8 сеансів дискретного плазмаферезу впродовж 10-14 днів, із вилученням за одну процедуру 600-800 мл плазми (17-20% ОЦП), загалом близько 1-1,5 ОЦП. Усі процедури ПФ пацієнти перенесли добре.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічних дифузних захворювань печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії (УСГ) на ультразвуковому сканері Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРВ, Харків, Україна) із зсувнохвильовою еластографією для визначення стадії фіброзу печінки.

Виключення діагнозу ЦД 2 типу і встановлення синдрому ІР проводили згідно з наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 «Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу»»,

яке ґрунтувалось на визначенні показників глікемії (натще, постпрандіально), вмісту в крові глікозилизованого гемоглобіну, гомеостазу інсуліну (вміст інсуліну, індекс ІР НОМА-ІР (Homeostasis model assessment) (1):

$$\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін (мкОД/мл)}}{22,5} \quad (1)$$

Наявність синдрому ІР встановлювали на основі таких діагностичних маркерів: уміст глюкози натще – 6,1 ммоль/л, уміст глюкози в крові через 2 години після навантаження глюкозою (75 г) – 7,8 – 11,1 ммоль/л, вміст у крові інсуліну натще – вище 20 мкОД/мл, показник НОМА-ІР – вище 2,5.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою Кетле, згідно з якою ІМТ дорівнює масі тіла в кілограмах, поділеній на квадрат зросту в метрах (2):

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса (кг)}}{\text{зріст (м)}^2} \quad (2)$$

Усі хворі мали збільшений ІМТ: у 9 (50%) – 29,7 кг/м², у 6 (33.3%) – 32,4 кг/м², у 2 (16.7%) – 36,3 кг/м². ІМТ корелює із вмістом жирової тканини.

Первинна оцінка пацієнтів із СГ включає проведення визначення вмісту заліза у сироватці крові, визначення рівнів сироваткового трансферину (СТ), сироваткового феритину (СФ) та латентної (ненасиченої) залізов'язуючої здатності (ЛЗЗ) [11].

Досліджували в динаміці лікування: клінічні симптоми захворювань, УСГ-картину печінки, маркери пошкодження та функціональні проби печінки, ліпідний спектр крові, показники компенсації вуглеводного обміну, ступінь ІР. Стан вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після прийому їжі глюкозооксидазним методом, за вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) методом імуоферментного аналізу. Ступінь ІР встановлювали за величиною індексу НОМА-ІР. Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою діагностичних наборів фірми «Simko Ltd» (Львів).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України No 690 від 23.09.2009 р., No 616 від 03.08.2012 р.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлка. Вірогідність різниці середнього арифметичного та його похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 1 (75)

$p < 0,05$. Т-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Для проведення статистичного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft Inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та їх обговорення

Під впливом отримуваної терапії пацієнти відзначали покращення самопочуття, зменшення симптомів астеновегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспептичних проявів на 6-7-й день від початку лікування. У той же термін у більшості хворих зникло відчуття тяжкості та біль у правій підреберній ділянці 16 (88,8%) ($p < 0,05$), а також практично не турбували диспептичні явища 14 (77,7%). Через 2 тижні від початку лікування не було зареєстровано клінічних проявів синдрому холестазу в 13 (72,2%) хворих ($p < 0,05$).

У результаті проведеного двотижневого лікування вдалося суттєво знизити первинно підвищені такі показники крові: вміст глюкози у крові натще – в 1,41 раза, сечової кислоти – в 1,77 раза; активність аланінамінотрансферази (АЛТ) – в 1,55 раза, лактатдегідрогенази (ЛДГ) – в 1,77 раза, лужної фосфатази (ЛФ) – в 1,42 раза, гамма-глутамілтрансферази (ГГТП) – у 4,0). Водночас такі показники гомеостазу, як вміст у крові білірубину, загального білка, креатиніну, сечовини залишилися в межах норми.

У 4 хворих (22.2%) до початку лікування відзначено хільоз сироватки – «сироватка молочного кольору» (табл.1).

У результаті проведеного комплексного лікування в обстежених хворих спостерігалися досить перекокливі, на нашу думку, зміни показників ліпідного обміну. Так, первинно підвищений рівень загального холестеролу знизився у 2,34 раза, причому за рахунок саме ЛПДНЩ – у 7,86 раза, тоді як решта ліпідних фракцій залишалися в межах норми. Ще більш суттєвим було зниження первинно збільшеного вмісту триацилгліцеролів – у 9,78 раза. Суттєво (у 2,5 раза) знизився і коефіцієнт атерогенності – з 3,8 до 1,5 (табл. 2).

Показники ферокінетики зазнали, на наш погляд, також позитивних змін. Наприклад, уміст сироваткового заліза знизився у 2,7 раза; вміст феритину – в 1,29 раза у чоловіків і в 1,21 раза – у жінок. Вміст трансферину знижувався недостовірно ($p > 0,05$) (табл. 3). Зазначені зміни, на нашу думку, зменшують ризик розвитку синдрому перевантаження залізом, який, у свою чергу, сприяє прогресуванню жирової хвороби печінки.

Водночас зміни в гемограмі після проведеного лікування були мінімальними. Зокрема, дещо знизилися, проте залишалися в межах норми, вміст еритроцитів, тромбоцитів та рівень гемоглобіну

Таблиця 1

Показники біохімічного аналізу крові у динаміці лікування хворих на НАСГ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Глюкоза (GLU), ммоль/л	5,12 ± 0,5	6,75 ± 0,6	6,19 ± 0,2
Білірубін заг. (BIL-T), мкмоль/л	14,1 ± 1,1	14,1 ± 0,7	11,0 ± 0,6 **
Білірубін пр. (BIL-D), мкмоль/л	3,2 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,0 ± 0,1
Сечова кислота (UA), мкмоль/л	242,3 ± 8,2	512,8 ± 10,7*	290,5 ± 8,9 **
Альбумін (ALB), г/л	37 ± 1,2	44,0 ± 2,3	42,3 ± 2,1
Загальний білок (T.PROT), г/л	76,4 ± 4,3	78,3 ± 5,2	76,4 ± 4,3
Сечовина (UREA), ммоль/л	43,1 ± 2,7	6,1 ± 0,7	4,1 ± 0,5 **
Креатинін (CREA), мкмоль/л	59, 5 ± 0,05	67,4 ± 3,8	53,5 ± 2,7 **
АСТ (AST), Од/л	25,2 ± 1,5	38,2 ± 1,4*	22,1 ± 0,9 **
АЛТ (ALT), Од/л	22,8 ± 1,7	60,9 ± 1,5*	39,3 ± 0,8 **
ЛДГ заг. (LDH), Од/л	164,5 ± 4,1	530,3 ± 12,7*	299,5 ± 10,5 **
Лужна фосфатаза (ALP), Од/л	58,2 ± 4,1	102,1 ± 10,9	72,3 ± 8,3 **
ГГТП (GGT), Од/л	34,8 ± 5,3	261,6 ± 9,3 *	65,0 ± 4,9 */**

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (ПЗО) ($p < 0,05$);
** – різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Показники ліпідного спектру крові у динаміці лікування хворих на НАСГ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Холестерол заг. (CHOL), ммоль/л	4,28 ± 0,10	6,3 ± 0,7*	2,7 ± 0,7 **
Триацилгліцероли (TG), ммоль/л	1,43 ± 0,05	12,7 ± 2,3*	1,3 ± 0,5 **
Холестерол ЛПВЩ (HDL), ммоль/л	1,25 ± 0,05	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2
Холестерол ЛПНЩ (LDL), ммоль/л	2,44 ± 0,01	3,2 ± 0,4	2,2 ± 0,3 **
Холестерол ЛПДНЩ (VLDL), ммоль/л	1,45 ± 0,02	3,9 ± 0,8 *	0,4 ± 0,01 **
Коефіцієнт атерогенності (К), ОД	2,1 ± 0,10	3,8 ± 0,5	1,5 ± 0,2 **

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
** – різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники гомеостазу заліза у крові в динаміці лікування хворих на НАСГ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Залізо (Fe), мкмоль/л	17,6 ± 1,2	32,1 ± 3,7 *	11,6 ± 2,2 **
Феритин, нг/мл	80,3 ± 5,8	219,8 ± 7,1*	173,9 ± 8 */**
Трансферин, г/л	2,4 ± 0,01	2,6 ± 0,7	2,5 ± 1,1
Насичення трансферину залізом, %	27,6 ± 1,4	24,8 ± 1,3	22,6 ± 0,9

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
** – різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$).

(табл. 4). На нашу думку, цей метод також зменшив в'язкість крові пацієнта і, відповідно, покращив її реологічні властивості.

Використання сеансів дискретного плазмаферезу у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки, у поєднанні із гіперферитинемією, ІР та ожирінням призвело до суттєвого покращення

самопочуття пацієнтів, зменшення активності маркерів цитолізу в крові, глікемії, із зменшенням добового діапазону коливання вмісту в крові глюкози натще із показників 11-23 мкмоль/л до 10-12 мкмоль/л, вмісту в крові холестеролу, триацилгліцеролів, заліза та феритину.

Таблиця 4

Показники клінічного аналізу крові в динаміці лікування хворих на НАСГ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Еритроцити (RBC), Т/л	4,95 ± 0,2	5,6 ± 0,7	5,1 ± 0,3
Гемоглобін (HGB), г/л	135,7 ± 0,10	157,8 ± 8,3	138,5 ± 7,8
Гематокрит (HCT), %	44,1 ± 0,02	42,5 ± 5,4	37,2 ± 3,5
Лейкоцити (WBC), Г/л	5,9 ± 0,03	6,3 ± 0,6	6,9 ± 0,3
Тромбоцити (PLT), Г/л	284 ± 0,10	319,8 ± 16,3	260,7 ± 12,8
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	5,3 ± 0,04	9,2 ± 0,8	6,1 ± 0,2

Примітка.

* – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$).

Висновки

1. Лікування хворих із НАЖХП із синдромом переванатаження залізом слід починати із проведення сеансів лікувального плазмаферезу.

2. Включення до лікувальної програми неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ІР та ожирінням сеансів дискретного плазмаферезу дає змогу впродовж двох тижнів суттєво знизити вміст у крові ЛПДНЩ, триацилгліцеролів, холестеролу, активність АЛТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТП, вміст у крові заліза та феритину.

3. Проведення сеансів дискретного плазмаферезу суттєво не змінювало значення показників еритроцитарного та тромбоцитарного паростків кровотворення, доводячи цим ефективність та безпечність зазначеного методу екстракорпоральної детоксикації.

Перспективи подальших досліджень

Вбачаємо у встановленні інших плейотропних ефектів дискретного плазмаферезу за умов комплексного лікування різних коморбідних патологій.

Список літератури:

1. Антофійчук МП, Данилишин ТМ. Застосування лікувального плазмаферезу в умовах багатопрофільної лікарні. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 5-7.
2. Васильєва ЛВ, Лахин ДИ. Остеоартроз и метаболический синдром – современное видение проблемы. Вестник новых медицинских технологий. 2012;19(4):40-3.

3. Новак ВЛ, Курган МГ, Прокопчук СЮ, Курган ДМ, Примак СВ, Курган ГМ, Новак ВЛ, винахідники; Інститут патології крові та трансфузійної медицини Академії медичних наук України, патентовласник. Спосіб дискретного лікувального плазмаферезу. Патент України № 73461. 2005 Лип 15.
4. Ткач СМ, Чеверда ТЛ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;(1):60-71. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75839](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75839)
5. Михальчук ЛМ, Єфімов АС. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2010;(2):71-82.
6. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах від 6 листопада 2014 року № 826 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014[цитовано 2021 Кві 18]. Доступно: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19
7. Пінський ЛЛ. Неалкогольний стеатогепатит – міждисциплінарна проблема. Здоров'я України. Діабетологія, Тиреологія, Метаболічні розлади. 2020;(2):31-2.
8. Проданчук МГ, Балан ГМ, Курділь НВ, Жмійко ПГ, Бубало НМ. Погляд токсикологів на механізми формування вірусіндукованих гемоглобінопатій і токсичного пневмоніту зі системною гіпоксемією при COVID-19 та обґрунтування раціональних методів детоксикації. Український журнал сучасних проблем токсикології. 2020;(1):23-41. doi: 10.33273/2663-4570-2020-88-1-23-41
9. Шварц Дж, Падманабхан А, Акви Н, Балоган РА, Коннелли-Смит Л, Делани М, и др. Рекомендации по применению терапевтического афереза в клинической практике – доказательный подход редакционного комитета американского сообщества по аферезу: седьмой специальный выпуск (часть II). Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2017;3(2):71-107.
10. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

- bad: A new character in the spectrum of the hyperferritin Autoimmun Rev [Internet]. 2020[cited 2021 Apr 20];19(7):102573. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199723/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573
- Kowdley K, Brown K, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1202–18. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315
- ### References
- Antofichuk MP, Danylyshyn TM. Zastosuvannya likuval'noho plazmaferezu v umovakh bahatoprofil'noi likarni [The use of therapeutic plasmapheresis in a multidisciplinary hospital]. V: Khukhlina OS, redaktor. Materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu Osoblyvosti komorbidnoho perebihu zakhvoriuvan' ta yikh farmakoterapiia v klinitsi vnutrishn'oi medytsyny; 2017 Zhov 5-6; Chernivtsi. Chernivtsi: Meduniversytet; 2017, p. 5-7. (in Ukrainian)
 - Vasilyeva LV, Lakhin DI. Osteoartroz i metabolicheskii sindrom – sovremennoe videnie problemy [Osteoarthritis and the metabolic syndrome – modern vision of the problem]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2012;19(4):40-3. (in Russian)
 - Novak VL, Kurhan MH, Prokopchuk SIu, Kurhan DM, Prymak SV, Kurhan HM, Novak VL, vynakhidnyky; Instytut patolohii krovi ta transfuziinoi medytsyny Akademii medychnykh nauk Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib dyskretnoho likuval'noho plazmaferezu [Method of discrete therapeutic plasmapheresis]. Patent Ukrainy № 73461. 2005 Lyp 15. (in Ukrainian)
 - Tkach S, Cheverda T. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky: poshyrenist', pryrodnyi perebih, suchasni pidkhody do diahnozyky ta likuvannya [Non-alcoholic fatty liver disease: incidence, natural history, new approaches to diagnostic and treatment]. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2016;(1):60-71. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75839](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75839) (in Ukrainian)
 - Mykhal'chuk LM, Yefimov AS. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky [Non-alcoholic fatty liver disease]. *International Journal of Endocrinology.* 2010;(2):71-82. (in Ukrainian)
 - Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnykh neinfektsiynykh hepatyakh vid 6 lystopada 2014 roku № 826 [On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for chronic non-infectious hepatitis dated November 6, 2014 № 826] [Internet]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2014[tsytovano 2021 Kvi 18] Dostupno: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19 (in Ukrainian)
 - Pins'kyi LL. Nealkohol'nyi steatohepatyt – mizhdystsyplinarna problema [Non-alcoholic steatohepatitis is an interdisciplinary problem]. *Zdorov'ia Ukrainy. Diabetolohiia, Tyreoidolohiia, Metabolichni rozlady.* 2020;(2):31-2. (in Ukrainian)
 - Prodanchuk M, Balan G, Kurdil N, Zhminko P, Bubalo N. Pohliad toksykolohiv na mekhanizmy formuvannya virusindukovanykh hemoglobinoPATII i toksychnoho pnevmonitu zi systemnoiu hipoksemiieiu pry COVID-19 ta obruntuвання ratsional'nykh metodiv detoksykatsii [Toxicologist's opinion on the mechanisms of virus-induced hemoglobinopathies with toxic pneumonitis and systemic hypoxemia from COVID-19 and substantiation of rational detoxification methods]. *Ukrainian Journal of Modern Toxicological Aspects.* 2020;(1):23-41. doi: 10.33273/2663-4570-2020-88-1-23-41 (in Ukrainian)
 - Shvarts Dzh, Padmanabkhan A, Akvi N, Balogan RA, Konnelli-Smit L, Delani M, i dr. Rekomendatsii po primeneniyu terapevticheskogo afereza v klinicheskoy praktike – dokazatel'nyy podkhod redaktsionnogo komiteta amerikanskogo soobshchestva po aferezu: sed'moy spetsial'nyy vypusk (chast' II) [Guidelines for the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - An Evidence-Based Approach of the American Apheresis Editorial Committee: Seventh Special Issue (Part II)]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa.* 2017;3(2):71-107. (in Russian)
 - Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritin Autoimmun Rev [Internet]. 2020[cited 2021 Apr 20];19(7):102573. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199723/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573
 - Kowdley K, Brown K, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1202–18. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315

Відомості про авторів:

Антофійчук Т.М. – аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Хухліна О.С. – д.мед.н., професор, зав. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Антофійчук М.П. – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Антофийчук Т. Н. – аспирант кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Хухлина О.С. – д.мед.н., профессор, зав. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Антофийчук М.П. – к.мед.н., доцент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Antofichuck T.M. – postgraduate, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Khukhlina O.S. – MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology

and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Antofichuk M.P. – MD, PhD, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2021 р.

Рецензент – проф. Волошин О. І.

© Т.М. Антофійчук, О.С. Хухліна, М.П. Антофійчук, 2021

