

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ІЗ УРАХУВАННЯМ КОМОРБІДНИХ АНЕМІЧНИХ СТАНІВ ТА КОНТАМІНАЦІЇ *H. PYLORI*

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

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: алкогольний стеатогепатит, анемія, *H.pylori*, Гепадиф.

Буковинський медичний вісник. 2021. Т25, № 3 (99). С. 3-11.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.1

E-mail:

taniantof@bsmu.edu.ua,
oksanakhukhlina@gmail.com,
nickantoff@bsmu.edu.ua

Резюме. Проспективне дослідження хворих на алкогольний стеатогепатит (АСГ) показало, що у 40% пацієнтів з АСГ встановлено анемічні стани (АС), серед яких вітамін В12-дефіцитну анемію зареєстровано – у 17,5 % випадків, анемію хронічного захворювання (АХЗ) - у 10,0 % випадків та гемолітичну анемію (ГА) – у 12,5 % випадків. У хворих на СГ змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології (СГЗЕ) АС встановлено у 32,0 %: вітамін В12 – дефіцитну – у 16,0 %, АХЗ - у 8,0 % та гемолітичну – у 8,0 % пацієнтів. У хворих на АСГ контамінація *H.pylori* була наявна у 32 (80,0 %) осіб, у тому числі в 100 % пацієнтів з В12-дефіцитною анемією. Серед пацієнтів зі СГЗЕ *H.pylori* був виявлений у 100,0 % осіб з АС. Застосування Гепадифу в комплексній терапії АСГ сприяло усуненню або зниженню інтенсивності основних клінічних синдромів (астено-вегетативного, диспепсичного, холестатичного, гепато-, спленомегалії, стеатозу печінки) та біохімічних синдромів (мезенхімально-запального, холестаза, ПКН), що перевищувало за ефективністю традиційну терапію у межах 1,3-4,3 раза ($p < 0,05$), а також вищу ефективність лікування хворих на АСГ із анемічним синдромом у 6,0 раза ($p < 0,05$). Ефективність ерадикації *H.pylori* в основній та контрольній групах із застосуванням 3-компонентної програми першої лінії за даними тесту випорожнення була однаковою (відповідно 85,7 % та 84,2% ($p > 0,05$)), однак у 57,9% пацієнтів контрольної групи на тлі антибактеріальної терапії посилились або з'явилися симптоми диспепсії, у той час як в основній групі будь-яких проявів побічної дії ліків упродовж дослідження не встановлено.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ПРИ НАЛИЧИИ КОМОРБИДНЫХ АНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И КОНТАМИНАЦИИ *H.PYLORI*

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

Ключевые слова: алкогольный стеатогепатит, анемия, *H.pylori*, Гепадиф.

Буковинский медицинский вестник. 2021. Т25, № 3 (99). С. 3-11.

Резюме. Проспективное исследование больных алкогольным стеатогепатитом (АСГ) показало, что у 40% пациентов с АСГ определены анемические состояния (АС), среди которых В12-дефицитная анемия зарегистрирована в 17,5% случаев, анемия хронического заболевания (АХЗ) - в 10 0% случаев и гемолитическая анемия (ГА) – в 12,5% случаев. У больных СГ смешанной (в т.ч. алкогольной) этиологии (СГЗЕ) АС определено в 32,0%: В12 – дефицитной – в 16,0%, АХЗ - в 8,0% и гемолитической - в 8,0 % пациентов. У больных АСГ контаминация *H.pylori* присутствовала у 32 (80,0%) человек, в том числе у 100% пациентов с В12-дефицитной анемией. Среди пациентов с СГЗЕ *H.pylori* был обнаружен в 100,0% лиц с АС. Применение Гепадифа в комплексной терапии АСГ способствовало устранению или снижению интенсивности основных клинических синдромов (астено-вегетативного, диспепсического, холестатического, гепато-, спленомегалии, стеатоза печени) и биохимических синдромов (мезенхимально-воспалительного, холестаза, ПКН), что превышало по эффективности традиционную терапию в пределах 1,3-4,3 раза ($p < 0,05$), а также высокую эффективность лечения больных АСГ с анемическим синдромом в 6,0 раза ($p < 0,05$). Эффективность эрадикации *H.pylori* в основной и контрольной группах с применением 3-компонентной программы первой линии по данным стул-теста была одинакова (соответственно 85,7% и 84,2% ($p < 0,05$)), однако в 57,9 % пациентов контрольной группы на фоне антибактериальной терапии

Оригінальні дослідження

усилились или появились симптомы диспепсии, в то время, как в основной группе каких-либо проявлений побочного действия лекарств на протяжении исследования установлено не было.

OPTIMIZED TREATMENT OF PATIENTS WITH ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS TAKING INTO ACCOUNT COMORBID ANAEMIC CONDITIONS AND H.PYLORI CONTAMINATION

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

Key words: alcoholic steatohepatitis, anaemia, H.pylori, Hepadif.

Bukovinian Medical Herald.
2021. V.25, № 3 (99). P. 3-11.

Resume. The prospective study of patients with alcoholic steatohepatitis (ASH) showed that 40% of patients with ASH were diagnosed with anaemic conditions (AC), among which vitamin B12-deficiency anaemia was registered - in 17.5% of cases, anaemia of chronic disease (ACD) – in 10.0% of cases and hemolytic anemia (HA) - in 12.5% of cases. In patients with SH of mixed (including alcoholic) etiology AC was found in 32.0%: vitamin B12 - deficient - in 16.0%, ACD - in 8.0% and hemolytic - in 8.0 % of patients. In patients with ASH, H. pylori contamination was present in 32 (80.0%) individuals, including 100% of patients with B12-deficient anaemia. Among patients with SH of mixed (including alcoholic) etiology, H. pylori was detected in 100.0% of people with AS.

The use of Hepadif in the complex therapy of ASH contributed to the elimination or reduction of the intensity of the main clinical syndromes (astheno-vegetative, dyspeptic, cholestatic, hepato-, splenomegaly, hepatic steatosis) and biochemical syndromes (mesenchymal-inflammatory cholestasis, hepatocellular insufficiency), in the range of 1.3-4.3 times ($p < 0.05$), as well as higher efficiency of treatment of patients with ASH with anaemic syndrome in 6.0 times ($p < 0.05$). The efficiency of eradication of H. pylori in the main and control groups accompanied by the use of the 3-component programme of the first line according to the stool test was the same (85.7% and 84.2% ($p > 0.05$), respectively), but in 57.9 % of patients in the control group, the symptoms of dyspepsia increased or appeared on the background of antibacterial therapy, while no side effects of the drug were found during the study in the main group.

Актуальність проблеми ведення пацієнтів із алкогольним стеатогепатитом (АСГ) на тлі хронічної алкогольної інтоксикації полягає в істотному зростанні захворюваності на дану патологію в популяції, а також частій коморбідності з анемічними станами (АС), що вимагає пильної уваги в їх диференціальній діагностиці та диференційованому лікуванні [1, 2]. Низкою досліджень доведено статистично значуще взаємообтяження як патогенезу АСГ та АС за їх коморбідності, так і механізмів прогресування АСГ із АС до цирозу печінки (ЦП) [2-8]. При формуванні синдрому портальної гіпертензії при алкогольному ЦП анемії можуть бути наслідком гіперспленізму або крововтрат на тлі стравохідно-шлунково-кишкових кровотеч, а також зниження біосинтезу печінкою чинників згортання крові [9-13]. Іншими причинами АС при алкогольному ЦП є дизрегуляція еритропоезу внаслідок зниження біосинтезу еритропоєтину внаслідок гепаторенального синдрому, порушення акумуляції заліза та синтезу трансферину в гепатоцитах [9-18]. У патогенезі АСГ та алкогольного ЦП наявне безпосереднє токсичне ураження кісткового мозку етанолом та продуктами його метаболізму [9-12]. Дані огляду літератури також вказують на можливість формування синдрому Ціве, який

передбачає розвиток класичної тріади: гемолітичної анемії, жовтяниці, значної гіперліпемії (гіперхолестеролемії, гіпертриацилгліцеролемії) на тлі клінічних проявів алкогольної жирової хвороби печінки після вживання значних доз алкоголю [2-8, 13, 15-17, 19]. Важливими причинами АС при АСГ та алкогольному ЦП є синдром мальдигестії, мальабсорбції (у тому числі внаслідок коморбідного алкогольного панкреатиту), дефіцит вітамінів В12, Е, дисбіоз порожнинного вмісту товстої кишки, нераціональне харчування із дефіцитом споживання залізовмісних продуктів, інших вітамінів групи В та фолієвої кислоти, глистні інвазії тощо [1, 20-26]. Важливим чинником розвитку АС є контамінація H.pylori, який, згідно з результатами багатоцентрових досліджень, оприлюднених на засіданні Європейської робочої групи з вивчення H.pylori та мікробіоти й задекларованих Maastricht V/Florence консенсусом, здатен викликати залізодефіцитну та вітамін В12 – дефіцитну анемію, що не мають пояснення [18, 27]. Згідно з консенсусом, H.pylori викликає активний неатрофічний гастрит у всіх інфікованих пацієнтів незалежно від наявності чи відсутності симптомів. Водночас, згідно з каскадом Корреа, H.pylori здатен викликати і атрофічний гастрит із дефіцитом синтезу

фактора Кастла, який необхідний для засвоєння кобаламіну, а також дефіцитом секреції хлористоводневої кислоти, яка необхідна для засвоєння заліза [18, 27-31]. Таким чином, АС при АСГ неоднорідні за структурою, причинами виникнення, і тому менеджмент таких пацієнтів вимагає диференційованого підходу. Однак робіт, присвячених дослідженню ефективності терапії АСГ за коморбідності із АС залежно від причин їх виникнення та структури анемічних станів на тлі АСГ у доступній літературі нами не знайдено.

Мета дослідження – встановити частоту та структуру коморбідних анемічних станів у хворих на алкогольний стеатогепатит та розробити ефективні методи їх диференційованого лікування.

Матеріал і методи. Проведено відкрите проспективне дослідження в умовах реальної клінічної практики з обстеженням 65 хворих на АСГ помірної та високої активності та 25 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Обстеження проводились у гастроентерологічному та гематологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» у 2016-2020 рр. Серед обстежених хворих на АСГ пацієнтів чоловічої статі було 56 осіб (86,2 %), жіночої статі – 9 (13,8 %). Середній вік пацієнтів з АСГ склав (47,4±5,1) років. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб (ПЗО): чоловічої статі – 11 (44,0 %) та жіночої статі – 14 (56 %). Середній вік ПЗО склав (41,3±2,1) років.

Діагноз АСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, генетичного, аутоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії (УСГ) печінки із зсувнохвильовою еластографією, даних Steato-test, ASH-test, NASH-test, Fibro-test (BioPredictive, Франція). Додатково, при діагностиці АСГ брали до уваги анамнестичні дані про щоденне вживання токсичних доз алкоголю, консультацію нарколога, наявність обліку в наркологічному диспансері.

Діагноз анемії встановлювали за уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» Наказом МОЗ України №709 від 02.11.2015 року та за Наказом МОЗ України від 30 червня 2010 р. № 647 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія».

Кількість еритроцитів обчислювали шляхом підрахунку клітин у камері Горяєва, гемоглобін визначали гемоглобінціанідним методом. Вміст заліза в плазмі крові, феритину, трансферину, залізов'язувальну здатність сироватки (ЗЗЗС) досліджували ферозинним методом (ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна). Також

обчислювали відсоток насичення трансферину залізом (НТЗ) (1).

НТЗ = вміст заліза у сироватці крові / вміст трансферину × 3,9) (1). Нормальні показники вмісту заліза в плазмі крові становили 9,5 – 29,9 мкмоль/л, ЗЗЗС – 44,8-76,1 мкмоль/л, насичення трансферину залізом – до 30%.

Стан еритропоетинсинтезувальної функції нирок оцінювали за рівнем у сироватці крові еритропоетину (ЕПО), який вивчали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням набору реактиву Erythroetin (ЕРО) виробництва Biomerica (Росія). За нормальні величини вважали діапазон значень 4,3 – 32, 0 МО/мл для ЕПО сироватки крові. Концентрацію вітаміну В12 у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням набору виробництва DAI (США).

Під час включення пацієнтів у дослідження враховували дані опитування пацієнтів про наявність у анамнезі та наразі кровотеч, глистних інвазій, вживання в останні три місяці таких препаратів: ацетилсаліцилової кислоти, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), глюкокортикоїдів, інгібіторів протонної помпи (ІПП), антибіотиків, препаратів колоїдного вісмуту, оскільки вони можуть впливати як щодо формування НПЗП-гастропатій, гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), як ймовірного джерела кровотеч, анемічних станів, дисбіозу товстої кишки, а також можуть впливати на вірогідність низки уреазних тестів щодо визначення контамінації *H. pylori*, тесту випорожнення на визначення антигену *H. pylori* [30]. Комплексне обстеження включало езофагогастродуоденофіброскопію (ЕГДФС) із біопсією слизової оболонки шлунка та ДПК та подальшим патологічним дослідженням на предмет наявності неатрофічного та атрофічного гастриту [31], комп'ютерну імпедансо-рН-метрію порожнинного вмісту шлунка та ДПК, визначення контамінації *H. pylori* (швидкий уреазний тест під час ЕГДФС, тест випорожнення на виявлення антигену *H. pylori* у випорожненнях шляхом імунохроматографічного аналізу (лабораторія «Сінево» Чернівці) [28-30].

У динаміці лікування обстежено 58 хворих на АСГ, у тому числі з коморбідними АС -24 особи (41,4 %). Для визначення ефективності лікування сформовано дві групи пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем активності АСГ та ступенем тяжкості АС. Контрольна група (К) (28 осіб), у т.ч. 12 з АС, отримувала нормокалорійну дієту, есенціале форте Н (ЕФ) (Санофі-Авенсис / Наттерман енд Сайї ГмбХ) (по 5 мл (250 мг) внутрішньовенно упродовж 10 днів, далі в капсулах (300 мг) по 2 капсули 3 рази на день упродовж 20 днів). Основна група (О) (30 осіб), у т.ч. 12 з АС, отримувала нормокалорійну дієту, Гепадиф (Валартин Фарма ТОВ) (вміст 1 флакона препарату (8,625 мг порошку на 1 кг маси тіла) розчиненого у 400–500 мл 5% р-ну глюкози в/в крапельно упродовж

Оригінальні дослідження

10 днів, далі в капсулах (по 2 капсули 3 рази на день упродовж 20 днів). Крім зазначеної терапії, пацієнти обох груп із В12-дефіцитною анемією отримували ціанокобаламін залежно від ступеня тяжкості анемії (500 мкг/д щодня чи через день нутрішньом'язово), специфічне лікування АХЗ та гемолітичної анемії не проводилося. За наявності контамінації *H. pylori* пацієнтам обох груп додатково проводили ерадикаційну терапію *H. pylori* за програмою 3-компонентної терапії першої лінії (рабепразол 20 мг 2 рази на день, кларитроміцин по 0,5 г 2 рази на день, амоксицилін по 1 г 2 рази на день) упродовж 14 днів, яке проводилося з 10-го по 24-й день терапії.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою *t*-критерію Стьюдента, *F*-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу використовували: медіанний тест, розрахунок рангового *U*-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – *t*-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Проведення обчислення відношення ризиків та відношення шансів щодо ознак, що порівнюються, виникнення чи відсутності клінічних проявів у динаміці лікування використовували пакет програмного забезпечення Past3, Version 3.17. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США), Past3, Version 3.17, а також EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) з графічним інтерфейсом програмного середовища для статистичних обчислень R-statistics (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) за ліцензією GNU General Public License.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дообстеження пацієнтів із наявністю зловживанням токсичними дозами алкоголю в анамнезі та обліку в наркологічному диспансері, хворих на АСГ,

зумовило розподіл їх на дві групи: у 40 осіб встановлений АСГ, а у 25 осіб – СГ змішаної (у т.ч. алкогольної етіології). Проспективне дослідження пацієнтів з АСГ залежно від показників клінічного аналізу крові, а саме наявності АС, вказало на дві категорії пацієнтів – із наявним АС та відсутнім АС. Серед хворих на АСГ – анемія була встановлена у 16 пацієнтів (40,0 %), серед хворих на СГ змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології – АС виявлено у восьми пацієнтів (32,0 %) (табл. 1).

При аналізі показників червоної крові у пацієнтів з АСГ встановлено три види анемії: вітамін В12 - дефіцитну – у семи осіб (17,5 %), анемію хронічного захворювання - у чотирьох осіб (10,0 %) та набуту гемолітичну анемію, пов'язану зі зловживанням алкогольних напоїв та гіперліпідемією (синдром Ціве) – у п'яти осіб (12,5 %). Оцінка кількісних показників вмісту в крові гемоглобіну вказує на те, що шість осіб мали легкий ступінь анемії (37,5 %), шість осіб – анемію середньої тяжкості (37,5 %), чотири особи – анемію тяжкого ступеня (25,0 %).

У пацієнтів зі СГ змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології встановлено три види анемії: вітамін В12 - дефіцитну – у чотирьох осіб (16,0 %), анемію хронічного захворювання - у двох осіб (8,0 %) та набуту гемолітичну анемію у двох осіб (8,0 %). Оцінка кількісних показників вмісту в крові гемоглобіну вказує на те, що п'ять осіб мали легкий ступінь анемії (62,5 %), дві особи – анемію середньої тяжкості (25,0 %), одна особа – анемію тяжкого ступеня (12,5 %).

Проведене обстеження хворих на АСГ на контамінацію *H. pylori* за допомогою швидкого уреазного тесту та тесту випорожнення (результати яких збігалися, $p < 0,05$) до лікування виявило такі результати: у хворих на АСГ – контамінація *H. pylori* була наявна у 32 (80,0 %) осіб, у тому числі в 100 % пацієнтів з В12-дефіцитною анемією. Серед пацієнтів зі СГ змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології – контамінація *H. pylori* була наявна в 100,0 % осіб з анемічним синдромом.

Таким чином, поєднання зазначених етіологічних чинників АС та множинних ланок патогенезу сприяє їх розвитку на тлі АСГ і зумовлює доцільність їх адекватної корекції, зокрема, припинення вживання алкоголю, утримання від вживання гепатотоксичних медикаментозних засобів, проведення протизапальної, гепатопротекторної, метаболічної терапії, призначення вітаміну В12, Е, ерадикація *H. pylori* тощо.

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих на алкогольний стеатогепатит залежно від наявності та виду анемічного синдрому (n, %)

№з/п	Анемічний синдром	ПЗО, n=25	СГ зміш. (у т.ч. алког.) етіології, n=25	АСГ, n=40
1.	Наявний АС	-	8 (32,0 %)	16 (40,0 %)
	В12-дефіцитна	-	4 (16,0 %)	7 (17,5 %)
	Анемія ХЗ	-	2 (8,0 %)	4 (10,0 %)
	Гемолітична анемія	-	2 (8,0 %)	5 (12,5 %)
2.	Відсутній АС	25 (100%)	17 (68,0 %)	24 (60,0 %)

Для лікування хворих на АСГ якості гепатопротектора ми використали препарат Гептрал (Валартин Фарма ТОВ), який порівнювали з ЕФ. Аналіз впливу Гептралу на перебіг АСГ порівняно з контрольною групою виявив такі результати (табл. 2). Під впливом Гептралу покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного синдрому,

диспепсичних проявів у пацієнтів О групи відзначалося на 5-6-й день від початку лікування, тоді як у хворих К групи – лише з 10-го дня. Через 1 міс. терапії прояви астено-вегетативного синдрому мінімальної інтенсивності збереглися лише у 13,3 % пацієнтів (4 особи) О групи, тоді як у К групі він залишався у 19 хворих (67,9 %).

Таблиця 2

Динаміка клінічних та біохімічних синдромів алкогольного стеатогепатиту з анеміями після лікування (%)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	Група О, n=30		Група К, n=28		OR	95% ДІ
	n	%	n	%		
Астено-вегетативний	26	86,7	9	32,1	2,69*	1,08-6,74
Диспепсичний	23	76,7	5	17,9	4,29*	1,43-12,84
Холестаз клін.	24	80,0	6	21,4	3,73*	1,33-10,48
Абдомінально-больовий	28	93,3	20	71,4	1,31	0,60-2,83
Гепатомегалія	21	70,0	6	20,9	3,27*	1,15-9,27
Спленомегалія	29	96,7	11	39,3	2,46*	1,04-5,84
Цитоліз	30	100,0	24	85,7	1,17	0,55-2,46
Холестаз б/х	22	73,3	5	17,9	4,11*	1,37-12,33
Мезенх-запал.	26	86,7	9	32,1	2,69*	1,08-6,74
ПКН	28	93,3	10	35,7	2,61*	1,08-6,34
Стеатоз	21	70,0	6	20,9	3,27*	1,15-9,27
Анемія (з.к-ть)	30	100,0	18	64,3	1,56	0,71-3,39
АС (к-ть до лікування/n)	12/12	100,0	12/2	16,7	6,0*	1,09-32,76

Примітки:

1. n – кількість хворих, у яких відсутні прояви синдрому після лікування;
2. OR між показником частоти синдрому після лікування у О та К групі;
3. * - різниця статистично вірогідна порівняно з показником частоти синдрому після лікування у К групі ($p < 0,05$).

За шкалою оцінки інтенсивності астено-вегетативного синдрому результат після лікування у хворих О групи за ефективністю перевищував показник у хворих К групи у 2,7 раза (OR 2,69 95% ДІ [1,08-6,74], $p < 0,05$). Прояви диспепсичного синдрому підлягали зворотному розвитку також інтенсивніше у хворих О групи (табл. 2), які зберігалися на 30-й день лікування лише у 23,3 % пацієнтів (7 осіб) О групи, тоді як у К групі не скаржилися на симптоми диспепсії після лікування лише п'ять хворих (17,9 %). За відсотком усунення клінічних проявів диспепсії результат після лікування у хворих О групи перевищував показник у хворих К групи в 4,3 раза (OR 4,29 95% ДІ [1,43-12,84], $p < 0,05$). Запропоноване лікування (О група) краще усувало прояви холестази, ефективність якого була вища за таку у К групі в 3,7 раза ($p < 0,05$) (OR 3,73 95% ДІ [1,33-10,48], $p < 0,05$). Вірогідної різниці в ефективності терапії щодо усунення абдомінально-больового синдрому у групах порівняння не встановлено, однак, терапія у О групі все ж перевищувала ефективність у К групі в 1,3 раза ($p > 0,05$). Розміри печінки в більшій кількості пацієнтів О групи ($n = 21$, 70%) набули нормальних параметрів, і відповідно, ефективність терапії у групі О порівняно з К групою ($n = 6$, 20,9%) перевищила у 3,3 раза ($p < 0,05$) (див. табл. 2). Вищі результати

також отримані щодо усунення симптому спленомегалії у хворих О групи порівняно з К (OR 2,46 95% ДІ [1,04-5,84], $p < 0,05$). Позитивним ефектом проведеної терапії був вплив щодо усунення стеатозу печінки: у 70,0 % пацієнтів О групи при УСГ обстеженні в динаміці лікування не встановлено проявів «дорсального згасання УСГ сигналу», що свідчить про стеатоз печінки проти 20,9 % у К групі, що склало підвищення ефективності терапії порівняно з групою К у 3,3 раза ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

У відношенні корекції коморбідних анемічних станів, то результати лікування, у динаміці лікування, обчислені із загальної кількості пацієнтів, статистично значуще не відрізнялися, однак у О групі перевищували дані у К групі в 1,6 раза ($p > 0,05$). Водночас, при обчисленні показника відношення шансів усунення анемічного синдрому серед пацієнтів з АСГ із АС встановлено істотно вищу ефективність лікування з додаванням до базисної терапії Гепадифу у 6,0 раза (OR 6,0 95% ДІ [1,09-32,76], $p < 0,05$). Таким чином, у результаті проведеної комплексної терапії із включенням Гепадифу досягнуто вищого ступеня ефективності лікування АСГ внаслідок статистично значимого усунення основних клінічних синдромів, а також і коморбідних АС ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

Аналіз результатів дослідження маркерів основних біохімічних синдромів АСГ у динаміці лікування теж вказує на вищу ефективність терапії у хворих О групи. Хоча після лікування маркери активного цитолізу гепатоцитів збереглися лише у хворих К групи (у чотирьох осіб, 14,3 %), а в О групі – цитолізу гепатоцитів не зареєстровано в жодного пацієнта (0 %) і вірогідність різниці показників не встановлена (OR 1,17 95% ДІ [0,55-2,46], $p>0,05$), однак, запропонована терапія справила позитивний вплив щодо усунення інших біохімічних синдромів АСГ. Підвищена активність пристінкових ферментів та інших маркерів холестазу після лікування залишалася лише у восьми пацієнтів О групи (26,7 %) та 23 (82,1 %) пацієнтів К групи, тобто терапія в О групі за ефективністю перевищувала показник у хворих К групи в 4,1 раза (OR 4,11 95% ДІ [1,37-12,33], $p<0,05$). Після лікування маркери мезенхімального запалення збереглися в 19 осіб К групи (67,9 %), а в О – лише в чотирьох осіб (13,3 %) (OR 2,69 95% ДІ [1,08-6,74], $p<0,05$). Прояви ПКТ після лікування були усунуті у 28 пацієнтів О групи (93,3 %) проти 10 (35,7 %) пацієнтів К групи, тобто терапія в О групі за ефективністю перевищувала показник у хворих К групи у 2,6 раза (OR 2,61 95% ДІ [1,08-6,34], $p<0,05$).

Проведена ерадикаційна терапія *H.pylori*, оцінка ефективності якої була проведена через шість тижнів після її завершення, вказує на такі результати. Ерадикація *H.pylori* у О та К групах, за даними тесту випорожнення, становила відповідно 85,7 % та 84,2% ($p>0,05$), тобто статистично між групами не відрізнялася. Однак під час проведення ерадикаційної терапії упродовж 14 днів, кількість побічних ефектів антибактеріальних засобів різна. Так, в О групі будь-яких проявів побічної дії ліків упродовж дослідження не встановлено. Водночас, у К групі 11 пацієнтів (57,9 %) вказували на посилення або появу проявів диспепсії: нудота, зниження апетиту, гіркота в роті, діарея, здуття живота на 4-7-й день вживання. Зазначені прояви поступово зникли після закінчення курсу ерадикаційної терапії, жоден пацієнт не припинив лікування.

Патогенетичним поясненням ефективності Гепадифу щодо усунення клінічних та біохімічних синдромів АСГ, а також запобігання маніфестації побічними ефектами компонентів ерадикаційної терапії *H.pylori* є активні компоненти зазначеного препарату. Зокрема, L-карнітин стимулює β-окиснення вільних жирних кислот у мітохондріях гепатоцитів, сприяє ефективному розщепленню довголанцюгових жирних кислот і заміщенню жирнокислотного метаболічного шунта на використання як енергетичного субстрату метаболізм вуглеводів, знижує ступінь стеатозу печінки, сприяє поліпшенню глікогенсинтетичної, глікогенфіксуючої, дезінтоксикаційної функції печінки, підвищує чутливість клітин до дії інсуліну, усуває синдром інсулінорезистентності. Антиоксидантна фракція екстракту печінки великої

рогатої худоби містить 17 амінокислот, які забезпечують пластичні потреби, беруть участь у синтезі білків, є донаторами сульфгідрильних і метильних груп, забезпечують дезінтоксикаційні та антиоксидантні ефекти. Гепадиф запобігає некрозу гепатоцитів, нормалізує процеси регенерації гепатоцитів, відновлює функціональний стан печінки. Наявність у складі препарату аденозину, що є компонентом коензимів, нуклеїнових кислот, забезпечує регуляцію процесів кровотворення. Вітаміни групи В (ціанокобаламін, піридоксин) регулюють окиснювально-відновні процеси, беруть участь у білковому, жировому і вуглеводному обміні, в обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової кислоти тощо. Піридоксин сприяє нормалізації ліпідного обміну, функціонуванню периферичної нервової системи та ЦНС. Ціанокобаламін бере участь у процесі трансметиловання, транспортуванні водню, утворенні метіоніну, нуклеїнових кислот, холіну, креатину, сприяє нормалізації порушених функцій печінки, нервової системи, кровотворення, підвищує здатність тканин до регенерації. Ціанокобаламін та піридоксин зменшують ступінь стеатозу печінки, знижують гіпергомоцистеїнемію. Препарат стимулює виділення жовчі, сприяє процесам перетравлювання їжі та підтримання нормальної мікрофлори товстої кишки [20-23, 32-34]. Гепадиф апробований низкою клінічних досліджень із застосуванням у комплексній терапії хронічних гепатитів та стеатогепатитів різної етіології [4, 6, 8-11, 28]. Результати досліджень одноетапно вказують на високу ефективність, патогенетичну політропність, безпечність препарату. Завдяки зазначеним ефектам Гепадифу, реалізувалася патогенетична ефективність комплексної терапії АСГ та коморбідних анемічних станів різного походження.

Висновки

1. У хворих на алкогольний стеатогепатит анемія встановлена в 40,0 % випадків, серед хворих на стеатогепатит змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології – у 32,0 %. При алкогольному стеатогепатиті встановлено такі види анемії: вітамін В12 - дефіцитну – у 17,5 % випадків, анемію хронічного захворювання - у 10,0 % випадків та набуту гемолітичну анемію, пов'язану зі зловживанням алкогольних напоїв та гіперліпідемією (синдром Ціве) – у 12,5 % випадків. У пацієнтів зі стеатогепатитом змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології встановлено три види анемії: вітамін В12 - дефіцитну – у 16,0 % випадків, анемію хронічного захворювання - у 8,0 % та гемолітичну – у 8,0 % пацієнтів.

2. У хворих на алкогольний стеатогепатит контамінація *H.pylori* наявна у 32 (80,0 %) осіб, у тому числі в 100 % пацієнтів з В12-дефіцитною анемією. Серед пацієнтів зі стеатогепатитом змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології *H.pylori* виявлений у 100,0 % осіб з анемічним синдромом.

3. Застосування Гепадифу в комплексній терапії алкогольного стеатогепатиту сприяло усуненню або зниженню інтенсивності основних клінічних синдромів (астено-вегетативного, диспепсичного, холестатичного, гепато-, спленомегалії, стеатозу печінки) та біохімічних синдромів (мезенхімально-запального, холестази, ПЖН), що перевищувало за ефективністю традиційну терапію у межах 1,3-4,3 раза ($p < 0,05$). Встановлено істотно вищу ефективність лікування з додаванням Гепадифу щодо корекції анемічного синдрому в 6,0 раза ($p < 0,05$).

4. Ефективність ерадикації *H. pylori* в основній та контрольній групах із застосуванням 3-компонентної програми першої лінії за даними тесту випорожнення була однаковою (відповідно 85,7 % та 84,2% ($p > 0,05$)), однак у 57,9% пацієнтів контрольної групи на тлі антибактеріальної терапії посилювались або з'являлись симптоми диспепсії, у той час як в основній групі будь-яких проявів побічної дії ліків упродовж дослідження не встановлено.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у розробці способів диференційованої корекції коморбідних анемічних станів у хворих на стеатогепатит алкогольної та неалкогольної етіології.

Список літератури

1. Носкова КК, Мелькіна ЕС, Дроздов ВН. Распространенность и клинико-морфологические характеристики анемии у больных хроническими заболеваниями печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;10:8-11.
2. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol*. 2018;182(3):319-29. DOI: 10.1111/bjh.15254.
3. Abughanimeh O, Kaur A, Numan L, Bahaj W, Madhusudhana S. Zieve's syndrome: an under-reported cause of anemia in alcoholics. *Cureus*. 2019 Feb;11(2):e4121. DOI: 10.7759/cureus.4121.
4. Choudhry F, Kathawa J, Kerton K, Farshadsefat S, Piper M. Zieve's Syndrome Presenting With Severe Hypertriglyceridemia. *ACG Case Rep J*. 2019;6(7):e00133. DOI: 10.14309/crj.0000000000000133.
5. Cruz C, Bassett J, Reed W. Zieve's syndrome: autoimmune hemolytic anemia associated with alcoholic liver disease and hyperlipidemia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:161-87.
6. Senatore FJ, McDonald K. Pitfalls of treating alcoholic hepatitis: recognizing hemolytic anemia in Zieve's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):577-79. DOI: 10.1038/ajg.2016.25.
7. Shukla S, Sitrin M. Hemolysis in acute alcoholic hepatitis: Zieve's syndrome. *ACG Case Rep J*. 2015;2(4):250-51.
8. Tong KY, Ryan RC. Hemolytic anemia presenting with jaundice, cirrhosis and dyslipidemia in Zieve's syndrome: a case report. *Louisiana AFP*. 2011;5:12.
9. Fraenkel PG. Anemia of inflammation: a review. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):285-96. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.005.
10. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol*. 2013;50(3):232-8. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.006.

11. Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1148-57. DOI: 10.1056/NEJMra1804281.

12. Ganz T. Erythropoietic regulators of iron metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:69-74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.003.

13. Hashmi S, Allison MG, McCurdy MT, Reed RM. Hyperbilirubinaemia and haemolytic anaemia in acute alcoholic hepatitis: there's oil in them thar veins. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014203804.

14. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011;589(6):1251-8. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.195057.

15. Liu MX, Wen XY, Leung YK, Zheng YJ, Jin MS, Jin QL, et al. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Zieve syndrome. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(47):e8742. DOI: 10.1097/MD.00000000000008742.

16. Nath S, Peck JR. Hemolytic anemia in alcohol-induced liver disease: a case report on Zieve's syndrome. *Int J Blood Res Disord*. 2015;2:1.

17. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):671-81. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.

18. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(7):886-96. DOI: 10.3748/wjg.v16.i7.886.

19. Liu MX, Wen XY, Leung YK, Zheng YJ, Jin MS, Jin QL, et al. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Zieve syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8742. DOI: 10.1097/MD.00000000000008742.

20. Степанов ЮМ, Кононов ИН. «Гепадиф®» - новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2010;2:75-80.

21. Харченко НВ, Анохина ГА, Харченко ВВ, Опанасюк НД, Лопух ИЯ. Патогенетическое обоснование применения препарата «Гепадиф®» у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2011;6:66-72.

22. Хухліна ОС, Мандрик ОС, Антонів АА. Ефективність комплексного застосування гепадифу, езитролу та фозиноприлу при неалкогольному стеатогепатиті у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії. *Запорозький медичний журнал*. 2013;5:60-3.

23. Хухліна ОС, Мандрик ОС, Дрозд ВЮ, Гайдичук ВС. Застосування комплексу засобів езитимібу, гепадифу, та фозиноприлу для корекції артеріального тиску та ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічну хворобу II стадії. *Wiadomosci Lekarskie*. 2014; LXVII (2, czesc II):269 - 72.

24. Torino AB, Gilberti Mde F, da Costa E, de Lima GA, Grotto HZ. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(2):77-81. DOI: 10.1016/j.bjh.2015.02.004.

25. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500.

26. Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol*. 2015;52(4):313-20. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.004.

27. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*.

Оригінальні дослідження

2017 Jan;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

28. Авраменко АА, Гоженко АИ. Хеликобактериоз. Николаев: Х-press полиграфія; 2007. 336 с.

29. Авраменко АА. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка. Сучасна гастроентерологія. 2014;3:22-6.

30. Бичков МА. Надійність антигенного калового тесту в діагностиці хеликобактеріозу. Сучасна гастроентерологія. 2011;6:48-50.

31. Кімакович ВЙ, Нікішаєв ВІ, редактори. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації. Львів: Медицина світу; 2008. 208 с.

32. Дударь ІА, Шейман БС, Осадчая ОІ, Боярская АМ, Артеменко АА. Оценка функциональных возможностей факторов гуморальной детоксикации и антимикробной резистентности у больных с хронической болезнью почек III—IV стадии и заболеваниями печени при использовании препарата «Гепадиф®». Сучасна гастроентерологія. 2010;5:98-102.

33. Мойсеєнко ВО, Манжалій ЕГ. Досвід застосування препарату Гепадиф® у лікуванні печінкової енцефалопатії при хронічних захворюваннях печінки. Практикуючий лікар. 2015;1:35-9.

34. Samogalska OY, Mandzii ZP, Kornaga SI, Radetska LV, Boyko TV, Kaplun VA. Використання комбінованого гепатопротектора "Гепадиф" для комплексного лікування та профілактики токсичного гепатиту в пацієнтів із гемобластозами. Вісник наукових досліджень. 2017;3:30-4. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.3.8079>.

References

1. Noskova KK, Mel'kina ES, Drozdov VN. Rasprostranennost' i kliniko-morfologicheskie kharakteristiki anemii u bol'nykh khronicheskimi zabolevaniyami pecheni [Prevalence and clinical and morphological characteristics of anemia in patients with chronic liver diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010;10:8-11. (in Russian).

2. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. Br J Haematol. 2018;182(3):319-29. DOI: 10.1111/bjh.15254.

3. Abughanimeh O, Kaur A, Numan L, Bahaj W, Madhusudhana S. Zieve's syndrome: an under-reported cause of anemia in alcoholics. Cureus. 2019 Feb;11(2):e4121. DOI: 10.7759/cureus.4121.

4. Choudhry F, Kathawa J, Kerton K, Farshadsefat S, Piper M. Zieve's Syndrome presenting with severe hypertriglyceridemia. ACG Case Rep J. 2019;6(7):e00133. DOI:10.14309/crj.000000000000133.

5. Cruz C, Bassett J, Reed W. Zieve's syndrome: autoimmune hemolytic anemia associated with alcoholic liver disease and hyperlipidemia. Am J Gastroenterol. 2013;108:161-87.

6. Senatore FJ, McDonald K. Pitfalls of treating alcoholic hepatitis: recognizing hemolytic anemia in Zieve's syndrome. Am J Gastroenterol. 2016;111(4):577-9. DOI: 10.1038/ajg.2016.25.

7. Shukla S, Sitrin M. Hemolysis in acute alcoholic hepatitis: Zieve's syndrome. ACG Case Rep J. 2015;2(4):250-51.

8. Tong KY, Ryan RC. Hemolytic anemia presenting with jaundice, cirrhosis and dyslipidemia in Zieve's syndrome: a case report. Louisiana AFP. 2011;5:12.

9. Fraenkel PG. Anemia of inflammation: a review. Med Clin North Am. 2017;101(2):285-96. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.005.

10. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. Semin Hematol. 2013;50(3):232-8. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.006.

11. Ganz T. Anemia of inflammation. N Engl J Med. 2019;381(12):1148-57. DOI: 10.1056/NEJMra1804281.

12. Ganz T. Erythropoietic regulators of iron metabolism. Free Radic Biol Med. 2019;133:69-74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.003.

13. Hashmi S, Allison MG, McCurdy MT, Reed RM. Hyperbilirubinaemia and haemolytic anaemia in acute alcoholic hepatitis: there's oil in them thar veins. BMJ Case Rep. 2014;2014:bcr2014203804.

14. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. J Physiol. 2011;589(6):1251-8. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.195057.

15. Liu MX, Wen XY, Leung YK, Zheng YJ, Jin MS, Jin QL, et al. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Zieve syndrome. A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2017 Nov;96(47):e8742. DOI: 10.1097/MD.00000000000008742.

16. Nath S, Peck JR. Hemolytic anemia in alcohol-induced liver disease: a case report on Zieve's syndrome. Int J Blood Res Disord. 2015;2:1.

17. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28(4):671-81. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.

18. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A metaanalysis. World J Gastroenterol. 2010;16(7):886-96. DOI: 10.3748/wjg.v16.i7.886.

19. Liu MX, Wen XY, Leung YK, Zheng YJ, Jin MS, Jin QL, et al. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Zieve syndrome. Medicine (Baltimore). 2017;96(47):e8742. DOI: 10.1097/MD.00000000000008742.

20. Stepanov YuM, Kononov IN. «Gepadif®» - novyy effektivnyy gepatoprotektor dlya lecheniya diffuznykh khronicheskikh zabolevaniy pecheni ["Gepadif®" - a new effective hepatoprotector for the treatment of diffuse chronic liver diseases]. Sучасна gastroenterologiya. 2010;2:75-80. (in Russian).

21. Kharchenko NV, Anokhina GA, Kharchenko VV, Opanasyuk ND, Lopukh IYA. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya preparata «Gepadif®» u bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom [Pathogenetic rationale for the use of the drug "Gepadif®" in patients with non-alcoholic steatohepatitis]. Sучасна gastroenterologiya. 2011;6:66-72. (in Russian).

22. Khukhlina OS, Mandryk OYe, Antoniv AA. Efektyvnist' kompleksnoho zastosuvannia hepadyfu, ezytrolu ta fozynoprylu pry nealkohol'nomu steatogepatyti u patsientiv z hipertoničnoiu khvoroboiu II stadia [Efficacy of complex use of hepadiif, esitrol and fosinopril in non-alcoholic steatohepatitis in patients with stage II hypertension]. Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal. 2013;5:60-3. (in Ukrainian).

23. Khukhlina OS, Mandryk OYe, Drozd VYu, Haidychuk VS. Zastosuvannia kompleksu zasobiv ezetyimibu, hepadyfu, ta fozynoprylu dlia korektsii arterial'noho tysku ta endotelial'noi dysfunktsii u khvorykh na nealkohol'nyi steatogepatyt ta hipertoničnuu khvorobu II stadia [Use of a complex of ezetimibe, hepadiif, and fosinopril for the correction of blood pressure and endothelial dysfunction in patients with nonalcoholic steatohepatitis and stage II hypertension]. Wiadomosci Lekarskie. 2014;LXVII(2, czesc II):269-72. (in

Ukrainian).

24. Torino AB, Gilberti Mde F, da Costa E, de Lima GA, Grotto HZ. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(2):77-81. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.02.004.

25. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40-50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500.

26. Weiss G. Anemia of chronic disorders: new diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol.* 2015;52(4):313-20. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.004.

27. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

28. Avramenko AA, Gozhenko AI. *Khelikobakterioz [Helicobacter pylori]*. Nikolaev: Kh-press poligrafiya; 2007. 336 p. (in Russian).

29. Avramenko AA. Dostovernost' stol-testa pri testirovanii bol'nykh khronicheskimi khelikobakteriozom pri nalichii aktivnykh i neaktivnykh form khelikobakternoy infektsii na slizistoy obolochke zheludka [The reliability of the stool test when testing patients with chronic *Helicobacter pylori* in the presence of active and inactive forms of *H. pylori* infection on the gastric mucosa]. *Suchasna gastroenterologiya.* 2014;3:22-6. (in Russian).

30. Bychkov MA. Nadiinist' antygennoho kalovoho testu v diahnozytsi khelikobakteriozu [Reliability of antigenic fecal test in the diagnosis of *Helicobacter pylori*]. *Suchasna gastroenterologiya.* 2011;6:48-50. (in Ukrainian).

31. Kimakovych VI, Nikishaiev VI, editors. *Endoskopiia travnoho kanalu. Norma, patolohiia, suchasni klasyfikatsii [Digestive canal endoscopy. Norm, pathology, modern classifications]*. Lviv: Medytsyna svitu; 2008. 208 p. (in Ukrainian).

32. Dudar' IA, Sheyman BS, Osadchaya OI, Boyarskaya AM, Artemenko AA. Otsenka funktsional'nykh vozmozhnostey faktorov gumoral'noy detoksikatsii i antimikrobnoy rezistentnosti u bol'nykh s khronicheskoy bolezn'yu pochek III–IV stadii i zabolevaniyami pecheni pri ispol'zovanii preparata «Gepadif®» [Evaluation of the functional capabilities of humoral detoxification and antimicrobial resistance factors in patients with stage III-IV chronic kidney disease and liver diseases using the drug "Gepadif®"]. *Suchasna gastroenterologiya.* 2010;5:98-102. (in Russian).

33. Moiseienko VO, Manzhaliy EH. Dosvid zastosuvannia preparatu Hepadyf® u likuvanni pechinkovoi entsefalopatii pry khronichnykh zakhvoriuvanniakh pechinky [Experience in the use of Hepadif® in the treatment of hepatic encephalopathy in chronic liver disease]. *Praktykuiuchy likar.* 2015;1:35-9. (in Ukrainian).

34. Samogalska OY, Mandzii ZP, Kornaga SI, Radetska LV, Boyko TV, Kaplun VA. Vykorystannia kombinovanoho hepatoprotektora "Hepadyf" dlia kompleksnoho likuvannia ta profilaktyky toksychnoho hepatytu v patsientiv iz hemoblastozamy [The use of the combined hepatoprotector "Hepadif" for the complex treatment and prevention of toxic hepatitis in patients with hemoblastosis]. *Visnyk naukovykh doslidzhen'.* 2017;3:30-4. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.3.8079>. (in Ukrainian).

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-р мед. наук, професор, зав. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Антофійчук М.П. – канд. мед. наук, 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-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Антофийчук Н.П. – канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Antofiichuk 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.

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

Надійшла до редакції 20.07.21

Рецензент – проф. Федів О.І.

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