

## ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

©О. В. Прокопчук, І. Я. Господарський

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

**РЕЗЮМЕ.** Токсичний вплив лікарських препаратів на організм, зокрема на печінку, часто спостерігається при застосуванні протипухлинних засобів. Незважаючи на це, на сьогоднішній день немає стандартної стратегії лікування для таких уражень, які є одними з найсерйозніших ускладнень поліхіміотерапії [1, 3, 4, 7]. У статті досліджено вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії.

**Мета** – дослідити та вивчити можливість комплексного лікування постгепатитного фіброзу печінки в якості медикаментозного її ураження, індукованого цитостатичною терапією з приводу раку молочної залози, в поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням.

**Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь жінки віком від 35 до 79 років, з фіброзом F1-F2 та різними показниками ІМТ (нормальною масою тіла, передожирінням та ожирінням I ступеня) яких поділили на дві групи – пацієнти I групи отримували немедикаментозну терапію (НМТ), пацієнти II групи – медикаментозну терапію (МТ) (УДХК та вітамін Е). Після закінчення лікування пацієнтам виконано комплекс загальноклінічних лабораторних та інструментальних обстежень з метою порівняння ефекту від призначеної терапії.

**Результати.** Призначення УДХК у дозі 15 мг/кг на добу і вітаміну Е у дозі 400 МО на добу сприяло зменшенню клінічних проявів хвороби та показників жорсткості печінкової паренхіми за даними еластографії хвилі зсуву (на 17,9 %), нормалізації рівня непрямих показників фіброзу печінки АлАТ, АсАТ, рівня ЗХС, поступовій нормалізації прямих маркерів COL-4 та TGF- $\beta$ , за даними динамічного спостереження. Запропонований спосіб оптимізації лікування у значній частині пацієнтів дозволяє не лише зменшити ступінь ехогенності печінки, а й сповільнити темпи її фіброзування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** медикаментозно-індуковане ураження печінки; поліхіміотерапія; фіброз; УДХК.

**Вступ.** В останні роки все більше уваги приділяють токсичним, у тому числі медикаментозно-індукованим ураженням печінки (МІУП) [1, 3]. Фіброз печінки є серйозною проблемою сьогодення, зокрема у пацієнтів, що пройшли поліхіміотерапію. При цьому відсутні стандартні лікувальні підходи до лікувальної тактики фіброзу печінки у цій конкретній пацієнтській групі. Враховуючи поширеність застосування поліхіміотерапії як одного із найширше застосовуваних методів лікування раку як у світовій медичній практиці [8], так і в Україні [5], та необхідності подальшого довгострокового догляду за пацієнтами, актуальним є дослідження для визначення ефективних підходів до лікування фіброзу печінки. Результати таких досліджень можуть вплинути на клінічну практику та покращити прогноз пацієнтів, забезпечуючи оптимальний менеджмент фіброзу печінки після поліхіміотерапії у пацієнтів з різною масою тіла.

**Мета** – дослідження та вивчення можливостей комплексного лікування постгепатитного фіброзу печінки в якості медикаментозно-індукованого ураження внаслідок цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози в поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведене на кафедрі вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології та в умовах стаціонару 1-го хірургічного відділення КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний

диспансер» ТОР. Усю групу обстежених склали жінки (100 %) віком від 35 до 79 років. Для проведення дослідження відібрали пацієнтів з фіброзом F1 (n=61) та F2 (n=27) та різними результатами ІМТ (нормальною масою тіла, передожирінням і ожирінням I ступеня) та рандомно поділили на 2 групи.

Ураховуючи сучасні рекомендації до всіх пацієнтів із постгепатитним фіброзом печінки, що мають історію цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози, застосовували комплексний немедикаментозний підхід до лікування. Для розробки терапевтичних протоколів використовували стандартні настанови, що базувалися на рекомендаціях EASL (European Association for the Study of the Liver) [11, 12]. Основними компонентами такого підходу були модифікація способу життя, здорове та раціональне харчування з урахуванням водного режиму, а також виконання індивідуально затверджених фізичних навантажень. Пацієнтам надавалися рекомендації щодо ведення здорового способу життя, включаючи контроль над вагою та режимом харчування.

Пацієнти I групи отримували немедикаментозне лікування, що включало корекцію харчової поведінки та збільшення рухової активності впродовж дня. Відповідно до потреб пацієнтів, що належали до III клінічної групи основного захворювання, а також віку, антропометричних показників та рухової активності, розраховували необхідну

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

кількість кілокалорій для достатнього забезпечення енергопотреб. Опісля добову калорійність для кожного пацієнта зменшували на 10 % відповідно до даних доказової бази проспективних досліджень [7]. До уваги брали співвідношення кількості вживаних макро- і мікронутрієнтів залежно від трофологічного статусу пацієнтів. За умов нормотрофії необхідною вважали ізокалорійну дієту, при якій потреба в енергії на добу відповідає 30–35 ккал/кг. При гіпертрофії (надмірна маса тіла та ожиріння) розраховувалась низькокалорійна дієта, потреба в енергії на добу відповідає нормі 25–30 ккал/кг. Отже, згідно з рекомендаціями Асоціації дієтологів України, можна досягти безпечної для організму втрати маси тіла від 800 до 1000 г протягом тижня, що забезпечить стійкий результат.

Виходячи з вищевказаного були сформовані наступні дієтичні рекомендації:

1. Створення дефіциту шляхом обмеження добової кількості кілокалорій: для нормотрофіків раціон повинен залишатись на рівні 2200–2400 ккал, для пацієнтів з надмірною МТ та ожирінням – 1200–1800 ккал/добу.

2. Низьковуглеводний раціон – за рекомендаціями ВООЗ, на частку вільного цукру не повинно припадати більше 10 % добової калорійності [7] (цукор, мед, фрукти та ягоди із середнім та високим глікемічним індексом, солодоці, соки, варення).

3. Виключення з раціону продуктів-напівфабрикатів, копчених та ковбасних виробів, майонезу, соусів.

4. Обмеження в раціоні продуктів та страв з високим вмістом жиру, а саме виключення насичених жирів та трансжирних кислот, надання переваги продуктам та стравам, у складі яких містяться мононенасичені жири в невеликій кількості.

5. Наслідкування принципів середземноморської піраміди харчування.

6. З метою підтримки здорового апетиту та фізіологічної шлункової секреції дотримуватись 4-разового прийому їжі, при цьому 3 основних та 1 перекус. Інтервали між прийомами в 3–4 години. Вечеряти рекомендується за 2–3 години до сну.

7. Пацієнтам з коморбідністю зі сторони серцево-судинної системи рекомендоване дотримання принципів низькосольової дієти DASH [6].

8. При виборі кулінарної обробки – надавати перевагу запіканню, пароварінню та тушкуванню з незначним використанням спецій.

9. Дотримання адекватного питтєвого режиму у відповідності до антропометричних даних, з мінімальним достатнім рівнем вживання води 1,5 л на добу.

Окрім цього, загальні рекомендації підсилювались веденням активного способу життя шляхом оздоровчого фітнесу [2] відповідно до вихід-

них можливостей пацієнтів. Активність середньої інтенсивності й діяльність зі зміцнення м'язів включала 30-хвилинну швидку прогулянку 5 разів на тиждень та силові тренування 2 рази на тиждень, що сумарно давало 150 хвилин аеробних вправ середньої інтенсивності + 2 дні вправ для зміцнення м'язів. Поєднання активності середньої та високої інтенсивності зі зміцнення м'язів включало швидку прогулянку тричі на тиждень 30 хвилин та 15-хвилинну пробіжку 2 рази на тиждень, а також двічі на тиждень – силові тренування, в сумарному еквіваленті 150 хвилин аеробної активності середньої інтенсивності + 2 дні занять зі зміцнення м'язів.

За таких умов пацієнтки перебували під спостереженням протягом 2 місяців з запланованими візитами через кожні 2 тижні для корекції схеми немедикаментозного лікування за необхідності.

Оскільки на сьогодні єдиного уніфікованого стандарту лікування фіброзу печінки немає, ми прийняли рішення для пацієнтів II групи проводити терапію медикаментозного гепатиту, індукованого цитостатичною терапією з приводу раку молочної залози, за допомогою урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е. Таким чином, окрім модифікації способу життя додатково призначено УДХК у дозі 15 мг/кг на добу і вітамін Е у дозі 400 МО на добу впродовж 3 місяців з відповідним контролем динаміки показників.

Після закінчення лікування пацієнтам виконано комплекс загальноклінічних лабораторних та інструментальних обстежень з метою порівняння ефекту від призначеної терапії. Одночасно проведено замір антропометричних показників (ОТ, ОС, ІТС), відібрано зразки крові для визначення основних біохімічних показників, прямих та непрямих маркерів фіброзу, проведено аналіз ступеня стеатозу ультразвуковим дослідженням та фіброзу за допомогою методу еластографії та індексу FIB-4.

Статистичний аналіз виконано за допомогою стандартного пакета програм SPSS Statistics 26.0 та Microsoft Excel. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою розвідувального аналізу на відповідність закону нормального розподілу тесту Колмогорова – Смірнова. Для неперервних змінних відмінності між незалежними групами порівнювали з використанням критерію Стюдента, а при послідовних вимірюваннях в одній вибірці – за допомогою спареного t-тесту. Кореляційний аналіз проводили за допомогою лінійної регресії Пірсона для неперервних змінних та рангової кореляції Спірмена для непараметричних показників. Результати вважали достовірними при значеннях  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Проаналізувавши клінічну симптоматику ми відмітили покращення самопочуття обстежуваних пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1. Основні клінічні синдроми у досліджуваних групах

Показник	Група I (НМТ)		Група II (МТ)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Астеновегетативний синдром	28 (22,76 %)	16 (13 %)	28 (22,76 %)	8 (6,5 %)
	p<0,01*		p<0,01*	
Диспепсичний синдром	16 (13 %)	11 (8,94 %)	16 (13 %)	6 (4,87 %)
	p<0,01*		p<0,01*	
Тяжкість в правому підребер'ї	17 (13,82 %)	10 (8,13 %)	18 (14,63 %)	6 (4,87 %)
	p<0,01*		p<0,01*	
Гепатомегалія	31 (25,2 %)	21 (17,07 %)	32 (26,02 %)	10 (8,13 %)
	p<0,01*		p<0,01*	
АТ	15 (12,20 %)	11 (8,94 %)	16 (13 %)	9 (7,32 %)
	p=0,01*		p<0,01*	

Примітка. Достовірність різниці у I та II групах за критерієм Вілкоксона – p<0,05.

Провівши аналіз динаміки клінічних синдромів за допомогою непараметричного критерію зв'язаних вибірок знакових рангів Вілкоксона ми виявили, що під впливом лікування прояви таких синдромів як астеновегетативний, диспепсичний, відчуття важкості в правому підребер'ї зменшились у обох групах, при цьому істотні зміни відбулися у групі хворих, що отримувала МТ, тоді як пацієнти, що отримувала НМТ репрезентували незначні зміни (p<0,05). Астеновегетативний синдром залишився у половини обстежуваних – 13 %

з 22,76 %, диспепсичний у 8,94 % з 13 % від загальної частки пацієнток, відчуття важкості в правому підребер'ї залишилось у 10-ти з 17-ти пацієнтів. Збільшення розмірів печінки виявлено у 17 % обстежуваних з 25 %, при цьому підвищення АТ спостерігалось в 8,94 % з 12,20 %. При цьому пацієнти, що отримували медикаментозну комплексну терапію, проявили позитивну динаміку у двох третинах обстежуваних, що засвідчує її ефективність в порівнянні з модифікацією способу життя (рис. 1).

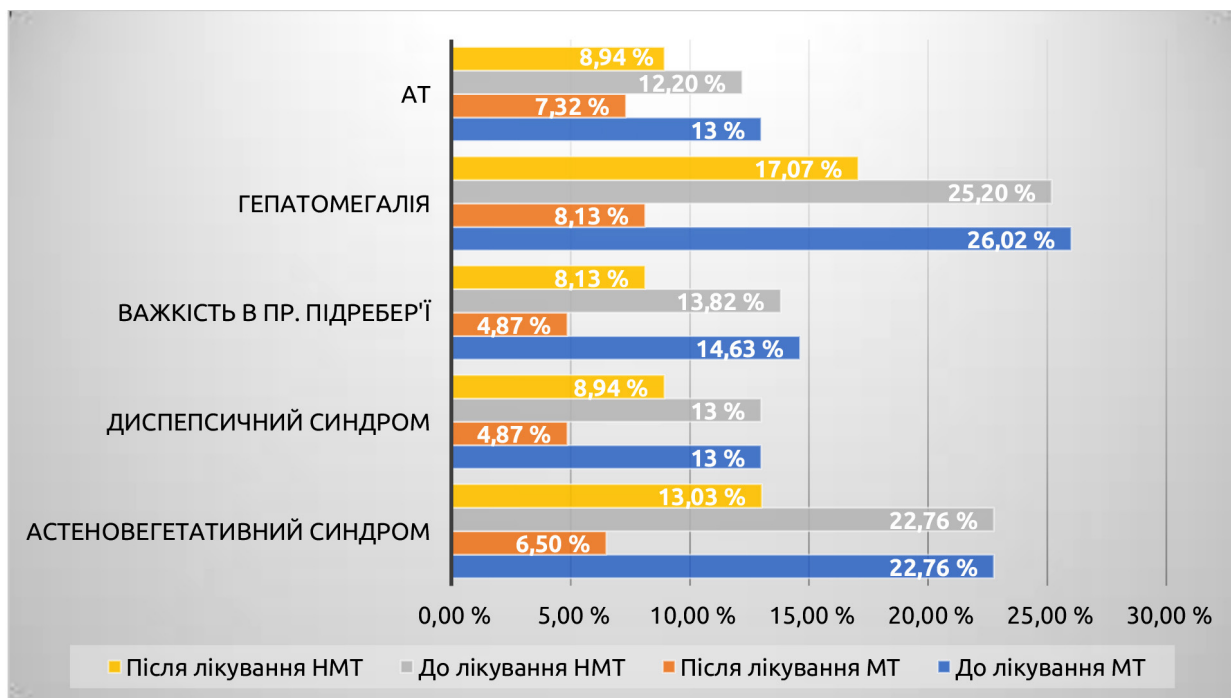


Рис. 1. Динаміка клінічних показників у пацієнтів з різною масою тіла після терапії.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Після аналізу клінічних показників за схожим алгоритмом з використанням непараметричного критерію Вілкоксона оцінювали динаміку даних антропометрії після курсу МТ та НМТ у відповідних груп пацієнтів. Отримані результати засвідчують різну ефективність методів МТ та НМТ з деякими відмінностями (табл. 2).

Аналізуючи отримані результати можна помітити зниження всіх антропометричних показників, в тому числі значення ІМТ у обох групах, що одержували як МТ, так і НМТ, однак, заслуговує на увагу той факт, що пацієнти, які, окрім модифікації способу життя, отримували УДХК та вітамін Е у відповідних дозах, репрезентували більш значущі результати.

Таблиця 2. Динаміка антропометричних показників

Показники	I група		II група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ОТ, см	108,21±1,84	95,65±2,14	87,11±5,79	82,59±5,58
	p<0,01*		p<0,01*	
ОС, см	112,16±1,90	106,6±1,97	103,18±4,50	96,75±3,97
	p<0,01*		p<0,01*	
ІТС	0,86±0,02	0,84±0,01	0,91±0,04	0,87±0,03
	p<0,01*		p<0,01*	
Маса тіла, кг	74,70±9,84	71,70±9,01	72,59±7,67	68,98±6,25
	p<0,01*		p<0,01*	
ІМТ	26,95±3,55	25,95±3,17	25,93±2,28	24,56±1,74
	p<0,01*		p<0,01*	

Примітка. Достовірність різниці у I та II групі за критерієм Вілкоксона – p<0,05.

Аналіз динаміки біохімічних показників показав істотніші зміни, порівняно з динамікою антропометричних змін, оскільки обстеження до лікування були проведені в період між циклами поліхіміотерапії для засвідчення факту токсичного впливу останньої на стан печінкового обміну через 1 місяць після проведеного лікування та через 3 місяці відповідно. Відтак, групи хворих, що отримували МТ та НМТ, продемонстрували наступні зміни (табл. 3, 4). Помітно, що під дією дезінтоксикаційної терапії під час проходження циклу поліхіміотерапії динаміка основних біохімічних показників дещо покращилась, при цьому активність процесу збереглась. Таким чином, пацієнти

після 4-тижневого медикаментозного лікування репрезентували незначну позитивну динаміку. Показники рівня загального білірубину та альбуміну суттєво не змінились та залишались в рамках нормальних референтних значень з незначним достовірним підвищенням останнього (p<0,05). Схожа тенденція була у випадку аналізу динаміки рівня ГГТП, але варто зазначити, що при цьому остаточної нормалізації її значень у всіх пацієнтів не відбулось (мінімальна позначка на рівні 11 Од/л, максимальна – 76 Од/л відповідно, p<0,05). Рівні трансаміназ АлАТ та АсАТ під впливом МТ дещо знизились, та все ж засвідчували мінімальну активність процесу (p<0,05).

Таблиця 3. Динаміка основних біохімічних показників у хворих, що отримували медикаментозну терапію

Показники	Під час проходження хіміотерапії	Через 1 місяць після закінчення хіміотерапії	Через 1 місяць після лікування	Через 3 місяці після лікування
Заг. білірубін, мкмоль/л	26,98±7,34	11,44±4,64	10,85±4,44	10,54±3,97
	p<0,01*		p<0,01*	
АлАТ, Од/л	44,93±19,11	36,26±15,52	35,40±8,33	31,91±6,69
	p<0,01*		p<0,01*	
АсАТ, Од/л	72,05±35,75	39,94±13,86	36,48±9,77	31,06±6,60
	p<0,01*		p<0,01*	
ГГТП, Од/л	92,69±37,74	30,61±15,42	28,53±14,10	27,06±9,42
	p<0,01*		p<0,01*	
Альбумін, г/л	26,66±8,42	40,95±4,86	43,09±4,42	47,11±4,14
	p<0,01*		p<0,01*	

Примітка. Достовірність різниці за критерієм Вілкоксона: \* – p<0,05.

Таблиця 4. Динаміка основних біохімічних показників хворих, що отримували немедикаментозну терапію

Показники	Під час проходження хіміотерапії	Через 1 місяць після закінчення хіміотерапії	Через 1 місяць після лікування	Через 3 місяці після лікування
Заг. білірубін, мкмоль/л	33,39± 8,14	12,87±5,53	12,81±5,08	12,99±6,48
	p<0,01*		p<0,01*	
АлАТ, Од/л	65,55±22,34	36,26±15,52	36,89±11,67	35,30±11,07
	p<0,01*		p<0,01*	
АсАТ, Од/л	111,05±42,27	45,02±15,76	42,93±14,64	41,91±13,52
	p<0,01*		p<0,01*	
ГГТП, Од/л	136,03±41,91	33,23±21,39	32,2±20,43	30,88±19,80
	p<0,01*		p<0,01*	
Альбумін, г/л	20,52±5,7	41,25±5,23	43,43±5,02	46,77±4,39
	p<0,01*		p<0,01*	

Примітка. Достовірність різниці за критерієм Вілкоксона \* – p<0,05.

У пацієнтів, що отримували НМТ, позитивної динаміки досліджуваних показників не виявили (табл. 4), більше того, відбулось незначне підвищення показників АлАТ та АсАТ (p<0,05), що доводить недостатню ефективність використання НМТ та вимагає модифікованого підходу до лікування даного стану. Вміст альбуміну істотно не змінився, схожу тенденцію помітно у випадку аналізу динаміки загального білірубіну (p<0,05).

Після цього пацієнти обох груп продовжували НМТ та МТ ще на протязом 2 місяців. У II групі після закінчення курсу модифікованої терапії виявлено значну позитивну достовірну динаміку показників активності АсАТ та АлАТ, які зменшились в 1,17 та 1,11 раза відповідно до результатів після першого місяця лікування (p<0,05). Рівні таких біохімічних показників як загальний білірубін, ГГТП та альбумін були в рамках нормальних референтних значень.

Аналіз основних біохімічних показників пацієнтів I групи продемонстрував подібну картину у випадку даних загального білірубіну, ГГТП та альбуміну (табл. 4). Натомість аналіз динаміки актив-

ності трансаміназ виявив наступне – рівні АсАТ та АлАТ залишились підвищеними до 3-х норм для АсАТ з максимальною позначкою 73,5 Од/л та до 2-х норм для АлАТ з максимальною позначкою на рівні 59,0 Од/л відповідно.

На додачу проведено кореляційний аналіз для виявлення зв'язку між зміною значень ІМТ у пацієнтів та позитивною динамікою рівнів трансаміназ. Встановлено достовірний зв'язок між зростанням показника АлАТ із збільшенням ІМТ (p<0,05, r=0,36), ОТ (p<0,05, r=0,46) та ІТС (p<0,05, r=0,36) та АсАТ відповідно з даними ІМТ (p<0,05, r=0,39), ОТ (p<0,05, r=0,49) та ІТС (p<0,05, r=0,39).

Для оцінки значущості різниці основних біохімічних показників до лікування та після його завершення через 3 місяці ми застосували аналіз t-тест-критерій для парних вибірок (Стьюдента) та отримали наступні дані, які своїми результатами відхиляють нульову гіпотезу для пацієнтів I групи і таким чином засвідчують ефективність проведеної МТ, у випадку ж ефекту від НМТ – його відсутність для пацієнтів у групі I (табл. 5).

Таблиця 5. Статистична значущість відмінностей біохімічних показників між I та II групами до та після лікування

	Показник				
	заг. білірубін	АлАТ	АсАТ	альбумін	ГГТП
Асимп. знач. (двостороння) для I групи	0.087	0,517	0,500	0,600	0,067
Асимп. знач. (двостороння) для II групи	0.053	0,017	0,000	0,000	0,006

Примітка. Достовірність різниці за t-тест-критерієм для парних вибірок (Стьюдента).

На додачу проведено аналіз рівня тромбоцитів (табл. 6), який показав позитивний вплив на рівень тромбоцитів у пацієнтів, що отримували МТ та відсутність останнього у випадку НМТ для пацієнтів I групи.

Враховуючи динаміку після лікування пацієнтам проведено повторне дослідження еластогра-

фічної щільності печінки. Під впливом лікування остання представила істотно кращі результати через 3 місяці для пацієнтів II групи та відсутність істотних змін для пацієнтів I групи (табл. 7). При цьому знайдено прямий кореляційний зв'язок між зменшенням показників еластографічної щільності печінки та ІМТ (p<0,05, r=0,77).



Таблиця 6. Динаміка тромбоцитів у обстежуваних групах

Показник	I група		II група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Тромбоцити	198,55±7,13	197,61±7,9	203,4±5,1	225,5±17,1
	p=0,81*		p=0,00*	

Примітка. Достовірність різниці за парним t-критерієм критерієм Стьюдента: # – p<0,05 – між I та II групою.

Таблиця 7. Показники еластографічної щільності печінки в динаміці спостереження

Показник	I група		II група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Еластографічна щільність печінки, кПа	7,29±0,01	6,95±0,74	6,56±0,91	5,38±0,63
	p<0,01#		p<0,01#	

Примітка. Достовірність різниці за критерієм Вілкоксона: # – p<0,05.

На додачу проведено аналіз динаміки прямих маркерів фіброзу печінки COL-4 та TGF-β<sub>1</sub> (табл. 8). Рівень COL-4 та TGF-β<sub>1</sub> до лікування в обох групах обстежуваних пацієнтів був підвищеним, примітно, що в II групі, де пацієнти отримували лише НМТ, істотних змін після проведеного лікування не спостерігалось. При цьому па-

цієнти, що отримували МТ, мали позитивну динаміку у випадку обох показників – через 3 місяці рівні COL-4 та TGF-β<sub>1</sub> наблизились до верхньої межі норми. Знайдено достовірний кореляційний зв'язок маркерів зі зміною ІМТ після лікування для COL-4 (p<0,05, r=0,46) та TGF-β<sub>1</sub> (p<0,05, r=0,41).

Таблиця 8. Динаміка прямих маркерів фіброзу печінки до та після лікування

Показник	I група		II група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
COL-4	155,65 ± 4,03	154,36 ± 4,15	151,72 ± 5,46	132,28 ± 2,77
	p<0,01#		p<0,01#	
TGF-β <sub>1</sub>	15701, ±4820,13	14527±5524,604	19805,59±4460,49	15202,64±5524,604
	p<0,01#		p<0,01#	

Примітка. Достовірність різниці за критерієм Вілкоксона: # – p<0,05.

**Висновки.** Модифікація способу життя, у тому числі – харчування, водного режиму та режиму фізичних навантажень у відповідності до рекомендацій EASL (EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury; Nutrition in Chronic Liver Disease) [16, 19] у пацієнтів I групи зумовила незначне покращення клінічної картини та результатів лабораторних обстежень, проте не змогла забезпечити таких результатів, які б свідчили на користь регресу фіброзу. На основі ретельно проведеного аналізу динаміки клінічних проявів, показників ферментного спектра крові, а також динаміки показників інструментальних методів обстеження встановлено, що додаткове призначення УДХК у дозі 15 мг/кг на добу і вітаміну Е у дозі 400 МО на добу впродовж цього ж часу у пацієнтів II групи сприяло зменшенню клінічних проявів хвороби та показників жорсткості печінкової паренхіми за даними еластографії хвили зсу-

ву (на 17,9 %). Включення цих препаратів у схему лікування сприяло нормалізації рівня непрямих маркерів фіброзу печінки таких як АлАТ та АсАТ, рівня ЗХС, а також поступовій нормалізації прямих маркерів COL-4 та TGF-β<sub>1</sub> за даними динамічного спостереження. Отже, запропонований спосіб оптимізації лікування у значної частини пацієнтів дозволяє не лише зменшити ступінь ехогенності печінки, але і сповільнити темпи її фіброзування.

Отже, запропонований спосіб оптимізації лікування у значної частини пацієнтів дозволяє не лише покращити лабораторні показники функції печінки, а й зменшити вираження її фіброзування.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення та верифікація регресійної моделі прогнозованого ризику фіброзу печінки, індукованого поліхіміотерапією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гепатоцелюлярне пошкодження: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення (б. д.) // Здоров'я України / ІНФОМЕДІА | інформація для спеціалістів здравоохрания. <https://health-ua.com/article/41195-gepatotcelyulyarne-poshkodzhennya-suchasne-ponyattya-laboratorn-markeri-tah>.
2. Гришко Є. Оздоровчий фітнес, як засіб проти надмірної маси тіла у жінок. Роль фізичної культури і спорту в збереженні та зміцненні генофонду нації / Є. Гришко, Т. Синиця : матеріали. всеукр. наук.-практ. онлайн-конф. – Полтава : Сімон . – 2021. – С. 48–51.
3. Недашківський С. М. Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування / С. М. Недашківський // Медицина невідкладних станів. – 2019. – № 2 (97). – С. 63–70.
4. Особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння / О. С. Хухліна, А. А. Антонів, Л. Р. Рудницька, Х. Г. Станович // Colloquium journal. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 21–24.
5. Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох та ін. // Бюл. Нац. канцерреєстру України, 2011. – № 12. – 116 с.
6. Effects of dietary sodium on metabolites: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) – Sodium Feeding Study / A. Derkach, J. Sampson, J. Joseph [et al.] //

Am. J. Clin. Nutr. – 2017. – Vol. 106 (4). – P. 1131–1141. DOI: 10.3945/ajcn.116.150136.

7. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70 (1). – P. 172–193.

8. Global Cancer Facts and Figures 2008 / A. Jemai, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2008. – Vol. 58. – P. 76.

9. Marcellin P. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening / P. Marcellin, B. K. Kutala // Liver International. – 2018. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 2–6. DOI: 10.1111/liv.13682.

10. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. EASL-The Home of Hepatology. – Available at : <https://easl.eu/publication/non-alcoholic-fatty-liver-disease-a-patient-guideline/>.

11. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. (б. д.). EASL-The Home of Hepatology. – Access mode : <https://easl.eu/publication/non-alcoholic-fatty-liver-disease-a-patient-guideline/>.

12. Nutrition in Chronic Liver Disease EASL Guideline – EASL-The Home of Hepatology (2018). EASL-The Home of Hepatology. – Available at: <https://easl.eu/publication/guideline-nutrition-in-chronic-liver-disease/>.

REFERENCES

1. Health of Ukraine. INFOMEDIA (n.d.). Hepatocellular damage: current concepts, laboratory markers, and their clinical significance. Retrieved from: <https://health-ua.com/article/41195-gepatotcelyulyarne-poshkodzhennya-suchasne-ponyattya-laboratorn-markeri-tah> [in Ukrainian].
2. Hryshko, Ye.Yu., & Synytsia, T. (2021). Oздorovchyi fitness, yak zasib proty nadmirnoi masy tila u zhinok. Rol fizychnoi kultury i sportu v zberezheni ta zmitsnenni heno-fondu natsii [Health fitness as a remedy against excess body weight in women. The role of physical culture and sports in preserving and strengthening the gene fund of the nation]. *Proceedings of the Ukrainian science and practice online conference*. Poltava: Simon [in Ukrainian].
3. Nedashkivskiy, S.M. (2019). Medykamentozno zumovleni urazhennya pechinky: pryntsyepy diahnostryky, patolohichni zminy u pidkhody do likuvannya [Medicamentally induced liver damage: principles of diagnosis, pathological changes, and approaches to treatment]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv – Medicine of Emergency Conditions*, 2(97), 63-70 [in Ukrainian].
4. Khukhlina, O.S., Antoniv, A.A., Rudnytska, L.R., & Stanovych, Kh.G. (2017). Osoblyvosti perebihu nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnya [Features of non-alcoholic steatohepatitis course in obese patients]. *Colloquium Journal*, 9(2), 21-24 [in Ukrainian].
5. Fedorenko, Z.P., Hulak, L.O., & Horokh, Ye.L. (2011). Rak v Ukraini, 2009–2010. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2009–2010. Morbidity, mortality, performance indicators of

the oncology service]. *Biul. Nats. kantser-reiestru Ukrainy – Bul. National Chancery Registry of Ukraine*, 12, 116 [in Ukrainian].

6. Derkach, A., Sampson, J., Joseph, J., Playdon, M. C., & Stolzenberg-Solomon, R.Z. (2017). Effects of dietary sodium on metabolites: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Sodium Feeding Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(4), 1131-1141. DOI: 10.3945/ajcn.116.150136.

7. European Association for the Study of the Liver (2019). Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J. Hepatol.*, 70(1), 172-193.

8. Jemai A., Siegel R., & Ward E. (2008). Global Cancer Facts and Figures 2008. *CA Cancer J. Clin.*, 58, 76.

9. Marcellin, P., & Kutala, B.K. (2018). Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver International*, 38(1), 2-6. DOI: 10.1111/liv.13682.

10. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. EASL-The Home of Hepatology. Retrieved from: <https://easl.eu/publication/non-alcoholic-fatty-liver-disease-a-patient-guideline/>.

11. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. EASL-The Home of Hepatology. Retrieved from: <https://easl.eu/publication/non-alcoholic-fatty-liver-disease-a-patient-guideline/>.

12. Nutrition in Chronic Liver Disease EASL Guideline – EASL-The Home of Hepatology (2018). EASL-The Home of Hepatology. Retrieved from: <https://easl.eu/publication/guideline-nutrition-in-chronic-liver-disease/>.

## THE IMPACT OF COMPREHENSIVE TREATMENT ON THE PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS AFTER POLYCHEMOTHERAPY

©O. V. Prokopchuk, I. Ya. Hospodarskyy

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

**SUMMARY.** The toxic effects of medications on the body, particularly the liver, are often observed during the administration of antineoplastic agents. Despite this, there is currently no standardized treatment strategy for such drug-induced liver injuries, which are among the most serious complications of chemotherapy [1, 3, 4, 7]. This article examines the impact of comprehensive treatment on the progression of liver fibrosis in patients after polychemotherapy.

**The aim** – to investigate and explore the possibility of comprehensive treatment for post-hepatitis liver fibrosis as a medication-induced condition resulting from cytostatic therapy for breast cancer, in combination with overweight and obesity.

**Material and Methods.** The study involved women aged 35 to 79 years with liver fibrosis classified as F1-F2 and varying body mass index (normal weight, overweight, and grade 1 obesity), who were divided into two groups. Patients in Group I received non-medication therapy, while patients in Group II received medication therapy in the form of ursodeoxycholic acid and vitamin E. After completing the treatment, patients underwent a comprehensive set of clinical, laboratory, and instrumental examinations to compare the effects of the prescribed therapy.

**Results.** Administration of ursodeoxycholic acid at a dose of 15 mg/kg per day and vitamin E at a dose of 400 IU per day led to a reduction in clinical manifestations of the disease and stiffness indicators of liver parenchyma based on shear wave elastography (by 17.9 %). It also resulted in the normalization of indirect markers of liver fibrosis such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and prothrombin time, as well as gradual normalization of direct markers COL-4 and TGF- $\beta$ 1 according to dynamic observation. The proposed treatment approach in a significant portion of patients not only reduced liver echogenicity but also slowed down the rate of liver fibrosis progression.

**KEY WORDS:** drug-induced liver injury; polychemotherapy; fibrosis; ursodeoxycholic acid (UDCA).

Отримано 21.05.2023

Електронна адреса для листування: prokopchukov@tdmu.edu.ua