

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна»
Charitable foundation “S.P. Botkin antihepatitis centre”

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 3 (37), 2017

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:
РИНЦ (Російський науковий індекс цитування), Index Copernicus (43.48)*

*Journal indexed in scientometric international databases:
RSCI (Russian Science Citator Index), Index Copernicus (43.48)*

Львів – 2017
Lviv – 2017

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)
Ж.І. Возіанова (Київ)
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)
О.А. Голубовська (Київ)
Р.Ю. Грицко (Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
М.К. Мамедов (Баку, Азербайджанська Республіка)
Є.В. Нікітін (Одеса)
Є.Я. Склярів (Львів)
І.М. Шевчук (Івано-Франківськ)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)
І.А. Боброва (Київ)
К.І. Бодня (Харків)
Н.О. Виноград (Львів)
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)
Г.М. Дубинська (Полтава)
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)
Ю.І. Мазур (Львів)
В.П. Малий (Харків)
М.І. Михайлов (Москва, Росія)
М.С. Регеда (Львів)
С.І. Ткачук (Львів)
С.В. Федорченко (Київ)
Н.В. Харченко (Київ)
В.В. Чоп'як (Львів)

Рекомендовано до видання Вченою радою
ЛНМУ імені Данила Галицького
(Протокол № 6-ВР від 20.09.2017 р.)
Здано на складання 28.09.2017.
Підписано до друку 29.09.2017.
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

Заснований у 2008 р.
Виходить щоквартально.
ISSN 2070-8904

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № 13915-2888Р


Відповідно до постанови ВАК України від 13 липня 2015 р. № 747 журнал «Гепатологія» включено до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини.

Засновник і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна».

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,
м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.
тел./факс: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 [facebook.com/Gepatologia](https://www.facebook.com/Gepatologia)
Зав. редакцією А.М. Задорожний

Друк:

ФОП С. А. Прокопович
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Технічний редактор:

Тарас Захарків

Матеріали друкуються українською та російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право редагування.

За вірогідність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал.

EDITOR-IN-CHIEF

B.A. H(G)erasun

EDITORIAL BOARD

V.I. Vdovychenko (Lviv)
Zh.I. Vozianova (Kyiv)
O.B. Vorozhbyt (executive secretary, Lviv)
O.A. Holubovska (Kyiv)
R.Yu. Hrytsko (Lviv)
B.S. Zimenkovskiy (Lviv)
O.M. Zinchuk (Lviv)
V.F. Marievskiy (Kyiv)
H.A. Martynjuk (Rivne)
L.V. Moroz (Vinnytsya)
M.K. Mamedov (Baku, Azerbaijan Republic)
Ye. V. Nikitin (Odessa)
Ye.Ya. Sklyarov (Lviv)
I.M. Shevchuk (Ivano-Frankivsk)

EDITORIAL COUNCIL

M.A. Andreichyn (Ternopil)
I.A. Bobrova (Kyiv)
K.I. Bodnya (Kharkiv)
N.O. Vynograd (Lviv)
B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)
H.M. Dubynska (Poltava)
T.N. Lopatkina (Moscow, Russia)
Yu.I. Mazur (Lviv)
V.P. Malyi (Kharkiv)
M.I. Myhailov (Moscow, Russia)
M.S. Reheda (Lviv)
S.I. Tkachuk (Lviv)
S.V. Fedorchenko (Kyiv)
N.V. Harchenko (Kyiv)
V.V. Chopyak (Lviv)

Recommended for publication by Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Offset paper. Offset printing.
Number of copies printed 500.

Founded in 2008.
Quarterly edition.
ISSN 2070-8904
Distribution of the journal at editorial office.

Certificate of state registration


Series KB № 13915-2888P
According to decree of Higher Attestation Commission of Ukraine from 13.07.2015 № 747 journal "Gepatologia" was included into the list of professional editions in Ukraine, where results of dissertation research for obtaining degrees of Doctor and Candidate in Medicine can be published.

Founders and editor:

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Charitable foundation "Antihepatitis Centre named after S.P. Botkin"

Address of editorial office:

Department of infectious diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Lviv city, 79010, 54 Pekarska Street
Tel/fax: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 facebook.com/Gepatologia
Director of editorial office
A.M. Zadorozhnyi

Print:

Physical Enterprise S.A. Prokopovytch
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Technical editor:

Taras Zaharkiv

Materials are published in Ukrainian and Russian languages.
Manuscript is reviewed.
Editorial board may edit materials submitted.
Authors and advertisers are responsible for accuracy of information and advertisements submitted.
Reprinting is allowed with compulsory reference to the journal.

ВІКОВІ ТА ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ЛІПІДНОГО ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ

В.П. Присяжнюк

Вищий державний навчальний заклад України

“Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці, Україна

Зв'язок з авторами: В.П. Присяжнюк - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», тел. +380954309951, E-mail: prysyaznyuk_v@ukr.net

Нині в Україні та світі спостерігається зростання захворюваності на хронічний гепатит невірусної етіології. Активну участь у патогенезі хронічного гепатиту відіграють про- та протизапальні цитокіни, які є медіаторами активності апоптозу та некрозу гепатоцитів, запалення та фіброзу печінкової тканини.

Мета дослідження: дослідити вікові та гендерні особливості біохімічних показників, ліпідного й цитокінового профілів крові у хворих на хронічний гепатит невірусного походження.

Матеріал та методи. Обстежено 123 пацієнти із хронічним гепатитом невірусної етіології, які були розділені на три групи за віковим аспектом: 41 пацієнт віком від 30 до 44 років (I основна група), 54 хворих у віці 45 – 59 років (II основна група) та 28 пацієнтів віком від 60 до 74 років (III основна група). Серед обраного контингенту переважали чоловіки – 91 особа (74,0%). Контролем слугували 45 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю. Проведено дослідження біохімічних показників та ліпідного профілю крові, а також визначення рівня інтерлейкіну-10, фактора некрозу пухлин-альфа і передсердного натрійуретичного пропептиду в крові.

Результати та висновки. У хворих на хронічний гепатит зрілого та літнього віку спостерігали вищу активність загальної лактатдегідрогенази та нижчий рівень альбуміну в крові, а в обстежених літнього віку – також вищу активність лужної фосфатази, концентрацію сечовини і креатиніну, порівняно з відповідними показниками у пацієнтів молодого віку. Зі збільшенням віку у хворих спостерігали прогресування атерогенної дисліпідемії. У пацієнтів літнього віку відзначали також вищі рівні фактора некрозу пухлин-альфа і передсердного натрійуретичного пропептиду у крові.

Для пацієнок із хронічним гепатитом властива вища активність загальної лактатдегідрогенази і γ -глутамілтранспептидази у крові, ніж у хворих чоловіків. Водночас, у пацієнтів чоловічої статі відзначали достовірно більший рівень триацилгліцеролів, менший вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності та вищу концентрацію фактора некрозу пухлин-альфа у крові, порівняно з такими показниками у хворих жінок.

Ключові слова: хронічний гепатит, ліпідний профіль, фактор некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-10, передсердний натрійуретичний пропептид.

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ЛИПИДНОГО И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ НЕВИРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В.П. Присяжнюк

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Сейчас в Украине и мире наблюдается рост заболеваемости хроническим гепатитом невирусной этиологии. Активное участие в патогенезе хронического гепатита играют про- и противовоспалительные цитокины, являющиеся медиаторами активности апоптоза и некроза гепатоцитов, воспаления и фиброза печеночной ткани.

Цель исследования: изучить возрастные и гендерные особенности биохимических показателей, липидного и цитокинового профилей крови у больных хроническим гепатитом невирусного происхождения.

Материал и методы. Обследовано 123 пациента с хроническим гепатитом невирусной этиологии, которые были разделены на три группы по возрастному аспекту: 41 пациент в возрасте от 30 до 44 лет (I основная группа), 54 больных в возрасте 45-59 лет (II основная группа) и 28 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет (III основная группа). Среди избранного контингента преобладали мужчины – 91 человек (74,0%). Контролем служили 45 практически здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу. Проведено исследование биохимических показателей и липидного профиля крови, а также определение уровня интерлейкина-10, фактора некроза опухолей-альфа и предсердного натрийуретического пропептида в крови.

Результаты и выводы. У больных хроническим гепатитом зрелого и пожилого возраста наблюдали повышение активности общей лактатдегидрогеназы и уменьшение уровня альбумина в крови, а у обследованных пожилого возраста – также более высокую активность щелочной фосфатазы, концентрации мочевины и креатинина, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов молодого возраста. С увеличением возраста больных наблюдали прогрессирование атерогенной дислипидемии. У пациентов пожилого возраста также отмечали повышение уровней фактора некроза опухолей-альфа и предсердного натрийуретического пропептида в крови, по сравнению с больными молодого возраста.

Для пациенток с хроническим гепатитом свойственна более высокая активность общей лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтранспептидазы в крови, чем у больных мужчин. В то же время у пациентов мужского пола отмечали достовер-

но больший уровень триацилглицеролов, меньшее содержание холестерина липопротеинов высокой плотности и высшую концентрацию фактора некроза опухоли-альфа в крови, по сравнению с такими показателями у больных женщин.

Ключевые слова: хронический гепатит, липидный профиль, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-10, предсердный натрийуретический пропептид.

AGE AND GENDER PECULIARITIES OF BIOCHEMICAL INDICATORS, LIPID AND CYTOKIN BLOOD PROFILES IN NONVIRAL CHRONIC HEPATITIS PATIENTS

V.P. Prysazhnyuk

Higher State Educational Establishment Of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

Currently, an increase in the incidence of nonviral chronic hepatitis is observed in Ukraine and worldwide. Pro and anti-inflammatory cytokines play an active role in the pathogenesis of chronic hepatitis, acting as mediators of hepatocyte apoptosis and necrosis activity, inflammation and fibrosis of the liver tissue.

The aim of the study: to investigate age and gender peculiarities of the biochemical parameters, lipid and cytokine blood profiles in nonviral chronic hepatitis patients.

Material and methods. Totally, 123 patients with nonviral chronic hepatitis were examined. They were divided into three age groups: 41 patients aged 30-44 years old (1st main group), 54 patients 45 – 59 years of age (2nd main group) and 28 patients aged 60 to 74 years (3rd main group). Among the chosen contingent, males prevailed – 91 persons (74.0%). Control group included 45 actually healthy persons represented by age and gender. The investigation of the biochemical parameters and lipid profile of the blood, as well as determination of interleukin-10, tumor necrosis factor alpha and atrial natriuretic propeptide blood levels was conducted.

Results and conclusions. Higher total lactate dehydrogenase activity and reduction of albumin level in the blood were observed in elderly chronic hepatitis patients. Higher alkaline phosphatase activity, urea and creatinine blood concentrations were revealed in elderly patients as compared to the corresponding indicators in young individuals. Progression of atherogenic dyslipidemia with age was observed the examined patients. Elderly patients were characterized by higher tumor necrosis factor alpha and atrial natriuretic propeptide blood levels in comparison with young patients.

Higher total lactate dehydrogenase and γ -glutamyltranspeptidase blood activities were found in female patients with chronic hepatitis as compared to male patients. At the same time, male patients showed significantly higher triacylglycerol level, lower

cholesterol content of high density lipoproteins and higher concentration of tumor necrosis factor alpha in the blood as compared to similar indicators in female patients.

Key words: chronic hepatitis, lipid profile, tumor necrosis factor alpha, interleukin-10, atrial natriuretic propeptide.

Актуальність. В останні десятиліття в Україні та світі спостерігається зростання захворюваності на хронічний гепатит (ХГ) [1, 2]. Серед етіологічних чинників розвитку ХГ вагоме місце належить зловживанню алкогольними напоями, що є причиною розвитку третини випадків фіброзу печінки [3, 4]. У дослідженнях D. Deleuran et al., виявили, що у хворих на ХГС одно- та п'ятирічне виживання пацієнтів із алкогольними захворюваннями печінки, серед яких були і хворі на хронічний гепатит, складає 70% та 43% відповідно [5]. Крім тривалого надмірного вживання алкогольних напоїв у розвитку хронічних невірусних гепатитів важлива роль належить гепатотоксичним чинникам побутового та промислового характеру (лако-фарбні речовини, пестициди, гербіциди, бензин тощо) [6].

Активну участь у патогенезі ХГ відіграють про- та протизапальні цитокіни, які є медіаторами активності апоптозу та некрозу гепатоцитів, запалення та фіброзу печінкової тканини. У роботах M. Marcos et al., показано, що для пацієнтів із ХГ властиве збільшення вмісту фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа) у крові, більш виражене у пацієнтів із вірусними гепатитами, порівняно з хворими на токсичні та алкогольні форми захворювання [7]. Відомо, що ФНП-альфа сприяє активації

зірчастих клітин, збільшенню синтезу білків позаклітинного матриксу, бере участь у регуляції проліферації гепатоцитів, виявляє прозапальні ефекти, активуючи нуклеарний фактор "каппа-бі" (NF- κ B) та регулює апоптоз клітин печінки, впливаючи на активність каспази-8 [8, 9]. Встановлено, що -308A і -238G мутації у гені ФНП-альфа пов'язані зі зростанням синтезу ФНП-альфа, що відіграє важливу роль у патогенезі алкогольної хвороби печінки [10].

Серед протизапальних цитокінів, які попереджують ушкодження печінки, різні вчені звертають увагу на інтерлейкін-10 (ІЛ-10) [11, 12]. ІЛ-10 інгібує розвиток алкоголь-опосередкованого ураження печінки за допомогою активації клітинних месенджерів STAT3 в клітинах Купфера [11]. Доведені антифіброгенні властивості ІЛ-10 внаслідок його здатності інгібувати активність зірчастих клітин печінки і сприяти їхньому апоптозу, а також впливати на секрецію трансформуючого фактора росту- β_1 [12]. S. Dharancy et al., виявили, що у хворих на вірусний гепатит С ІЛ-10 хоча і не проявляв прямої протівірусної активності, проте сприяв нормалізації активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у крові та зменшував активність фіброгенезу [13].

З повідомлень різних вчених [14, 15] та з власних досліджень відомо [16], що

у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, зокрема ХГ, на тлі первинного ураження печінки розвиваються ушкодження серцево-судинної системи. Це супроводжується збільшенням у крові пацієнтів із ХГ вмісту активних кардіотропних чинників, серед яких ФНП-альфа, монооксид нітрогена, передсердний натрійуретичний пептид (proANP), що, в свою чергу, зумовлює зміни тону судин і скоротливої здатності міокарда [17, 18].

Метою дослідження було дослідити вікові та гендерні особливості біохімічних показників, ліпідного і цитокінового профілів крові у хворих на хронічний гепатит невірусного походження.

Матеріал та методи. Обстежено 123 пацієнти із ХГ невірусної етіології, які були розділені на три групи за віковим аспектом, згідно рекомендацій Європейського регіонального бюро ВООЗ щодо класифікації періодів життя людини. Відповідно до цієї класифікації виділено три групи: 41 пацієнт віком від 30 до 44 років (I основна група), 54 хворих у віці 45 – 59 років (II основна група) та 28 пацієнтів віком від 60 до 74 років (III основна група). Серед обстежених чоловіків було 91 (74,0%), жінок – 32 (26,0%). Етіологічним чинником розвитку ХГ в обстежених пацієнтів було тривале зловживання спиртними напоями, поряд із періодичним клінічно визначеним впливом гепатотоксичних середників побутового та промислового характеру (лако-фарбні речовини, пестициди, гербіциди, органічні розчинники, бензин тощо).

З метою виключення вірусної етіології захворювання усі обстежені хворі були протестовані на можливу інфікованість вірусами гепатитів В та С. Верифікацію діагнозу ХГ проводили відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.14 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах” [19].

Контролем щодо біохімічних показників, ліпідного і цитокінового профілів крові слугували 45 практично здорових осіб репрезентативних за віком та статтю до обстежених пацієнтів, а саме: 15 осіб віком від 30 до 44 років (I контрольна група), 20 людей у віці 45 – 59 років (II контрольна група) та 10 осіб віком від 60 до 74 років (III контрольна група). Усі обстежені пацієнти та практично здорові особи надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Забір крові здійснювали вранці, натще із ліктьової вени до призначення лікування. Антикоагулянтом слугував 5% розчин етилендіамінтетраацетату натрієвої солі. Вивчення біохімічних показників і ліпідного профілю крові здійснювали на аналізаторі “Accent-200” (“Cormay S.A.”, Польща). Спектр показників біохімічного дослідження крові включав: загальний білірубін та його фракції, загальний білок та альбумін, сечовину та креатинін; активність ферментів крові: аспартатамінотрансферази (АсАТ), АлАТ, загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ заг.), лужної фосфата-

зи (ЛФ), γ -глутаміл-транспептидази (ГГТП). Вивчення ліпідного спектра включало визначення вмісту загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), розрахунок індексу атерогенності. Дослідження показників цитокінового профілю крові здійснювали на імуноферментному аналізаторі "Statfax 303/Plus" ("Awareness Technology Inc.", США) із визначенням рівня ІЛ-10 ("Bender MedSystems GmbH", Австрія), ФНП-альфа ("Bender MedSystems GmbH", Австрія). Також досліджували концентрацію proANP у крові ("Biomedica", Австрія).

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани, та за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для встановлення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Манна-Уїтні. Достовірною вважали ймовірність помилки менше 5% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. В обстежених зрілого та літнього віку спостерігали збільшення вмісту глюкози у крові, порівняно з таким у молодих пацієнтів, на 9,8% ($p = 0,04$) і 7,8% ($p_2 = 0,03$) відповідно (табл. 1). Вміст альбуміну у крові хворих на ХГ прогресивно знижувався із віком пацієнтів. Зокрема, у пацієнтів II групи – в середньому на 3 г/л ($p = 0,006$), а в обстежених III групи – на 3,8 г/л ($p = 0,04$) був меншим ніж у пацієнтів I групи. Водночас, рівень загального білка не зазнавав статистично досто-

вірних змін у обстежених різного віку, що вказує на селективне зменшення білок-синтезуючої функції печінки в обстежених хворих.

У пацієнтів III групи спостерігали достовірне збільшення вмісту сечовини у крові, порівняно з відповідним показником у хворих II групи, – на 44,7% ($p < 0,0001$) і пацієнтів I групи – на 54,5% ($p = 0,0006$). Подібне було властиве для концентрації креатиніну у крові, яка у літніх пацієнтів із ХГ переважала таку ж у хворих молодого та зрілого віку на 9,8% ($p = 0,04$) і 11,2% ($p = 0,03$) відповідно. В обстежених зрілого та літнього віку відзначали вищу активність ЛДГ (заг.), котра переважала таку ж у пацієнтів молодого віку на 19,1% ($p = 0,02$) і 21,7% ($p = 0,03$) відповідно. Зазначене свідчить про підвищення інтенсивності окисно-відновних процесів з віком хворих. Водночас, активність ЛФ достовірно зростала лише у літніх пацієнтів, у яких вона на 49,8% ($p = 0,03$) переважала відповідну у хворих молодого віку, що клінічно супроводжувалося маніфестацією ознак холестазу, а саме частими скаргами на гіркий присмак та сухість у ротовій порожнині, посилення болю у правому підребер'ї.

У пацієнтів із ХГ чоловічої статі відзначали достовірно вищий рівень креатиніну у крові, котрий перевищував такий же у практично здорових чоловіків та на 18,0% ($p < 0,0001$) був вищий за відповідний показник у жінок хворих на ХГ (табл. 2).

Таблиця 1.

Основні показники біохімічного аналізу крові хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб різних вікових груп ($M \pm m$, n, p)

| Показники | Практично здорові люди | | | Хворі на хронічний гепатит | | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|---|--|
| | Вік 30–44 р. (n = 15) | Вік 45–59 р. (n = 20) | Вік 60–74 р. (n = 10) | Вік 30–44 р. (n = 41) | Вік 45–59 р. (n = 54) | Вік 60–74 р. (n = 28) |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,8 ± 0,11 | 4,7 ± 0,13 | 4,6 ± 0,13 | 5,1 ± 0,14 | 5,6 ± 0,18 $p_1 = 0,001$, $p_2 = 0,04$ | 5,5 ± 0,28 $p_1 = 0,01$, $p_2 = 0,03$ |
| Білірубін загальний, мкмоль/л | 12,6 ± 1,92 | 10,1 ± 0,69 | 10,4 ± 1,41 | 26,4 ± 7,04 $p_1 = 0,04$ | 35,1 ± 8,60 $p_1 = 0,001$ | 33,4 ± 7,23 $p_1 = 0,045$ |
| Білірубін прямий, мкмоль/л | 3,7 ± 0,82 | 2,8 ± 0,25 | 2,5 ± 0,42 | 13,1 ± 4,77 $p_1 = 0,03$ | 19,1 ± 6,64 $p_1 = 0,003$ | 16,6 ± 4,89 $p_1 = 0,007$ |
| Альбумін, г/л | 46,0 ± 0,71 | 44,7 ± 0,58 | 44,3 ± 0,70 | 46,0 ± 0,83 | 43,0 ± 0,73 $p_2 = 0,006$ | 42,2 ± 1,46 $p_2 = 0,04$ |
| Загальний білок, г/л | 70,7 ± 1,00 | 68,6 ± 0,92 | 69,3 ± 1,19 | 71,6 ± 1,11 | 72,7 ± 1,04 | 72,2 ± 1,38 |
| Сечовина, ммоль/л | 3,7 ± 0,38 | 4,3 ± 0,32 | 4,5 ± 0,51 | 4,4 ± 0,24 | 4,7 ± 0,35 | 6,8 ± 0,52 $p_1 = 0,01$, p_2 < 0,0001 $p_3 = 0,0006$ |
| Креатинін, мкмоль/л | 81,7 ± 3,15 | 83,1 ± 3,26 | 83,0 ± 1,94 | 84,7 ± 2,38 | 83,6 ± 2,96 | 93,0 ± 3,76 $p_1 = 0,05$, p_2 = 0,04 $p_3 = 0,03$ |
| АсАТ, ОД/л | 22,1 ± 3,40 | 22,6 ± 1,67 | 23,4 ± 2,07 | 57,9 ± 7,76 $p_1 < 0,0001$ | 64,7 ± 13,63 $p_1 = 0,002$ | 65,0 ± 12,49 $p_1 = 0,009$ |
| АлАТ, ОД/л | 17,3 ± 2,47 | 18,9 ± 2,21 | 19,1 ± 2,41 | 64,1 ± 6,94 $p_1 < 0,0001$ | 72,3 ± 13,40 $p_1 = 0,0005$ | 76,1 ± 15,95 $p_1 = 0,0005$ |
| ЛДГ (заг.), Од/л | 378,8 ± 22,92 | 369,5 ± 25,49 | 413,4 ± 21,15 | 389,2 ± 18,13 | 463,6 ± 28,31 $p_1 = 0,04$, $p_2 = 0,02$ | 473,8 ± 58,99 $p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,03$ |
| ЛФ, Од/л | 76,2 ± 3,20 | 78,3 ± 6,13 | 86,5 ± 4,59 | 104,4 ± 8,07 $p_1 = 0,02$ | 123,1 ± 12,02 $p_1 = 0,008$ | 156,4 ± 27,37 $p_1 = 0,04$, $p_2 = 0,03$ |
| ГГТП, Од/л | 18,6 ± 3,17 | 21,7 ± 3,45 | 26,7 ± 4,14 | 106,1 ± 18,74 $p_1 < 0,0001$ | 107,5 ± 16,27 $p_1 < 0,0001$ | 125,9 ± 30,11 $p_1 = 0,001$ |

Примітка: p_1 – різниця достовірна, порівняно з відповідною за віком групою практично здорових осіб; p_2 – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит I групи; p_3 – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит II групи.

Основні показники біохімічного аналізу крові хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб, залежно від статі (M±m, n, p)

| Показники | Практично здорові особи, n = 45 | | Хворі на хронічний гепатит, n = 123 | |
|-------------------------------|------------------------------------|---------------------|--|--|
| | Жінки, n = 22 | Чоловіки, n = 23 | Жінки, n = 32 | Чоловіки, n = 91 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,6 ± 0,11 | 4,8 ± 0,10 | 5,2 ± 0,21 p ₁ = 0,049 | 5,4 ± 0,12 p ₁ = 0,004 |
| Білірубін загальний, мкмоль/л | 10,9 ± 1,37 | 11,0 ± 0,72 | 38,4 ± 12,27 p ₁ = 0,03 | 26,8 ± 4,02 p ₁ = 0,01 |
| Білірубін прямий, мкмоль/л | 3,2 ± 0,54 | 2,9 ± 0,29 | 21,8 ± 8,53 p ₁ = 0,02 | 12,7 ± 3,05 p ₁ = 0,0006 |
| Альбумін, г/л | 44,3 ± 0,57 | 45,9 ± 0,47 | 43,5 ± 1,09 | 44,1 ± 0,63 |
| Загальний білок, г/л | 69,0 ± 0,75 | 70,0 ± 0,94 | 71,5 ± 1,34 | 72,4 ± 0,77 |
| Сечовина, ммоль/л | 4,1 ± 0,32 | 4,2 ± 0,31 | 4,7 ± 0,39 | 5,1 ± 0,27 |
| Креатинін, мкмоль/л | 79,4 ± 1,94 | 86,0 ± 2,92 | 77,4 ± 2,19 | 91,3 ± 1,84 p ₁ = 0,04, p ₂ < 0,0001 |
| АсАТ, ОД/л | 18,1 ± 1,22 | 27,8 ± 2,13 | 67,5 ± 13,12 p ₁ < 0,0001 | 60,8 ± 8,48 p ₁ = 0,01 |
| АлАТ, ОД/л | 14,5 ± 1,31 | 22,8 ± 2,04 | 69,6 ± 12,66 p ₁ < 0,0001 | 70,9 ± 9,12 p ₁ = 0,0003 |
| ЛДГ (заг.), ОД/л | 385,5 ± 20,36 | 389,0 ± 13,47 | 466,6 ± 31,05 p ₁ = 0,03 | 417,4 ± 12,98 p ₁ = 0,04, p ₂ = 0,04 |
| ЛФ, ОД/л | 79,8 ± 3,56 | 80,7 ± 2,63 | 148,1 ± 22,43 p ₁ = 0,03 | 112,3 ± 6,97 p ₁ = 0,03 |
| ГГТП, ОД/л | 21,6 ± 2,82 | 22,4 ± 3,31 | 138,6 ± 31,04 p ₁ < 0,0001 | 92,3 ± 9,59 p ₁ < 0,0001, p ₂ = 0,03 |

Примітка: p₁ – різниця достовірна порівняно з відповідною за статтю групою практично здорових осіб; p₂ – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит жіночої статі.

Водночас, у пацієнок визначали достовірно вищу активність ЛДГ (заг.) і ГГТП у крові, які переважали відповідні показники у хворих чоловіків на 11,8% (p = 0,04) і 50,2% (p = 0,03) відповідно. Зазначені зміни свідчать про більш виражені інтоксикаційний та частково холестатичний синдроми, які були властиві для хворих жіночої

статі та проявлялися у скаргах на погане загальне самопочуття, головний біль, загальну слабкість, гіркоту в ротовій порожнині та нудоту. Виявлені клінічно-біохімічні особливості ХГ співзвучні результатам інших дослідників, які вказують на вищу чутливість жінок до етанол-індукованої гепатотоксичності [6].

У хворих на ХГ зрілого віку спостерігали нижчий рівень холестеролу ЛПВЩ у крові на 20,7% ($p = 0,02$), порівняно з таким у молодих пацієнтів. Для обстежених літнього віку був властивий ще нижчий вміст зазначеного показника, зокрема, концентрація холестеролу ЛПВЩ у крові вже на 47,3% ($p = 0,02$) була меншою, ніж у пацієнтів I групи. Зазначене у найстаршій групі хворих також поєднувалося з достовірним зростанням концентрації холестеролу ЛПНЩ у крові, котра на 20,7% ($p = 0,04$) переважала відповідну у пацієнтів молодого віку. Виявлені зміни ліпідного профілю спричиняли достовірно вищий індекс

атерогенності у пацієнтів літнього віку, який на 66,5% ($p = 0,009$) переважав відповідний параметр у молодих хворих. Вказані зміни індексу атерогенності у хворих на ХГ з віком достовірно переважали вікове збільшення цього показника у практично здорових осіб. Варто відзначити, що такі зміни відбувалися на тлі статистично неперевіреного зростання рівня загального холестеролу у пацієнтів із ХГ та, ймовірно, пов'язані з достовірним віковим зменшенням холестеролу ЛПВЩ (табл. 3).

У чоловіків, хворих на ХГ, виявили достовірно вищий рівень триацилгліцеролів у крові, який на 33,6%

Таблиця 3.

Основні показники ліпідного профілю крові у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб різних вікових груп ($M \pm m$, n , p)

| Показники | Практично здорові люди | | | Хворі на хронічний гепатит | | |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--|---|
| | Вік 30–44 р. ($n = 15$) | Вік 45–59 р. ($n = 20$) | Вік 60–74 р. ($n = 10$) | Вік 30–44 р. ($n = 41$) | Вік 45–59 р. ($n = 54$) | Вік 60–74 р. ($n = 28$) |
| Холестерол, ммоль/л | 4,23 ± 0,240 | 4,64 ± 0,266 | 5,29 ± 0,260 | 5,27 ± 0,260 $p_1 = 0,02$ | 5,28 ± 0,461 | 5,89 ± 0,337 $p_1 = 0,02$ |
| Триацил- гліцероли, ммоль/л | 0,94 ± 0,079 | 1,07 ± 0,106 | 1,44 ± 0,134 | 1,39 ± 0,166 $p_1 = 0,046$ | 1,71 ± 0,369 $p_1 = 0,02$ | 1,80 ± 0,176 $p_1 = 0,03$ |
| Холесте- рол ЛПВЩ, ммоль/л | 1,45 ± 0,066 | 1,42 ± 0,081 | 1,56 ± 0,083 | 1,34 ± 0,089 | 1,11 ± 0,111 $p_1 = 0,04$, $p_2 = 0,02$ | 0,91 ± 0,139 $p_1 = 0,002$, $p_2 = 0,02$ |
| Холесте- рол ЛПНЩ, ммоль/л | 2,33 ± 0,128 | 2,70 ± 0,155 | 3,06 ± 0,235 | 3,24 ± 0,228 $p_1 = 0,02$ | 3,27 ± 0,386 | 3,91 ± 0,26 $p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,04$ |
| Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,45 ± 0,040 | 0,52 ± 0,056 | 0,66 ± 0,061 | 0,68 ± 0,086 $p_1 = 0,04$ | 0,88 ± 0,221 | 1,06 ± 0,351 |
| Коефіцієнт атерогенності | 1,92 ± 0,208 | 2,27 ± 0,215 | 2,65 ± 0,176 | 3,13 ± 0,321 $p_1 = 0,03$ | 3,86 ± 0,785 $p_1 = 0,046$ | 5,21 ± 1,096 $p_1 = 0,01$, $p_2 = 0,009$ |

Примітка: p_1 – різниця достовірна порівняно з відповідною за віком групою практично здорових осіб; p_2 – різниця достовірна, порівняно з хворими на хронічний гепатит I групи.

Показники ліпідного профілю крові хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб залежно від статі (M±m, n, p)

| Показники | Практично здорові особи, n = 45 | | Хворі на хронічний гепатит, n = 123 | |
|---------------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------------|---|
| | Жінки, n = 22 | Чоловіки, n = 23 | Жінки, n = 32 | Чоловіки, n = 91 |
| Холестерол, ммоль/л | 4,66 ± 0,211 | 4,68 ± 0,256 | 5,23 ± 0,329 p ₁ = 0,04 | 5,50 ± 0,257 p ₁ = 0,04 |
| Триацилгліцероли, ммоль/л | 1,03 ± 0,096 | 1,07 ± 0,093 | 1,22 ± 0,211 | 1,63 ± 0,127 p ₁ = 0,003, p ₂ = 0,02 |
| Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л | 1,49 ± 0,058 | 1,39 ± 0,075 | 1,37 ± 0,139 | 1,10 ± 0,071 p ₁ = 0,009, p ₂ = 0,01 |
| Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л | 2,70 ± 0,194 | 2,76 ± 0,192 | 3,18 ± 0,280 p ₁ = 0,02 | 3,56 ± 0,216 p ₁ = 0,02 |
| Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,48 ± 0,050 | 0,53 ± 0,048 | 0,71 ± 0,235 | 0,85 ± 0,119 p ₁ = 0,02 |
| Коефіцієнт атерогенності | 2,25 ± 0,182 | 2,37 ± 0,206 | 3,56 ± 0,857 p ₁ = 0,04 | 4,17 ± 0,462 p ₁ = 0,002 |

Примітка: p₁ – різниця достовірна, порівняно з відповідною за статтю групою практично здорових осіб; p₂ – різниця достовірна, порівняно з хворими на хронічний гепатит жіночої статі.

(p = 0,02) був вищий за відповідний показник у обстежених пацієнток (табл. 4). Також у пацієнтів чоловічої статі був на 24,5% (p = 0,01) нижчий вміст холестеролу ЛПВЩ, ніж у обстежених жінок. Зазначене вказує на те, що чоловіки із ХГ схильні до несприятливіших, порівняно з жінками, змін ліпідного профілю, які без відповідної корекції можуть зумовлювати розвиток коморбідних захворювань, зокрема серцево-судинної системи [20].

У хворих молодого віку спостерігався достовірно вищий рівень ІЛ-10 у крові, порівняно з практично здоровими особами (табл. 5). В інших вікових групах такої відмінності не зафіксовано. Водночас, концентрація ФНП-альфа була вищою за відповідні контрольні показники у крові хворих на ХГ усіх вікових груп. У пацієн-

тів літнього віку рівень ФНП-альфа у крові був достовірно вищий, за такий же у хворих молодого віку, на 79,0% (p = 0,03).

У хворих на ХГ виявлено вікове зростання рівня proANP у крові. Зокрема, у пацієнтів III групи він на 75,9% (p = 0,02) був вищий за такий у хворих I групи, що може вказувати на наявність у них прихованої серцево-судинної недостатності.

У пацієнтів із ХГ чоловічої статі встановлено достовірно вищий вміст ФНП-альфа у крові, який у 2,4 рази (p = 0,046) переважав відповідний показник у обстежених пацієнток (табл. 6).

Рівень ІЛ-10 у крові не був достовірно відмінний у пацієнтів різних статей. Також не виявлено статистично підтверджених гендерних відмінностей рівнів proANP у крові.

Таблиця 5.

Показники цитокинового профілю у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб різних вікових груп ($M \pm m$, n, p)

| Показники | Практично здорові люди | | | Хворі на хронічний гепатит | | |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Вік 30–44 р. (n = 7) | Вік 45–59 р. (n = 7) | Вік 60–74 р. (n = 6) | Вік 30–44 р. (n = 16) | Вік 45–59 р. (n = 18) | Вік 60–74 р. (n = 12) |
| Інтерлейкін 10, пг/мл | 3,5 ± 0,74 | 4,4 ± 0,44 | 3,5 ± 0,70 | 7,8 ± 2,25 p ₁ = 0,048 | 7,7 ± 2,79 | 4,3 ± 1,25 |
| Фактор некрозу пухлин-альфа, пг/мл | 15,7 ± 1,48 | 16,3 ± 1,92 | 14,3 ± 1,40 | 33,4 ± 8,50 p ₁ = 0,03 | 37,9 ± 12,63 p ₁ = 0,04 | 59,8 ± 15,62 p ₁ = 0,02 p ₂ = 0,03 |
| Передсердний натрійуретич- ний пропептид, нмоль/л | 1,18 ± 0,425 | 1,10 ± 0,436 | 1,45 ± 0,400 | 1,45 ± 0,651 | 1,80 ± 0,625 | 2,55 ± 0,376 p ₁ = 0,04 p ₂ = 0,02 |

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; p₁ – різниця достовірна порівняно з відповідною за віком групою практично здорових осіб; p₂ – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит I групи.

Таблиця 6.

Показники цитокинового профілю крові у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб, залежно від статі ($M \pm m$, n, p)

| Показники | Практично здорові особи, n = 20 | | Хворі на хронічний гепатит, n = 46 | |
|---|---------------------------------|---------------------|--------------------------------------|---|
| | Жінки, n = 10 | Чоловіки, n = 10 | Жінки, n = 18 | Чоловіки, n = 28 |
| Інтерлейкін 10, пг/мл | 3,6 ± 0,41 | 4,2 ± 0,55 | 6,5 ± 1,64 p ₁ = 0,03 | 7,0 ± 2,37 |
| Фактор некрозу пухлин-альфа, пг/мл | 14,6 ± 1,44 | 15,9 ± 1,29 | 25,4 ± 3,99 p ₁ = 0,03 | 62,1 ± 15,25 p ₁ = 0,006, p ₂ = 0,046 |
| Передсердний натрійуретичний пропептид, нмоль/л | 1,2 ± 0,18 | 1,3 ± 0,46 | 1,7 ± 0,85 | 1,9 ± 0,43 |

Примітка: p₁ – різниця достовірна порівняно з відповідною за статтю групою практично здорових осіб; p₂ – різниця достовірна порівняно з хворими на хронічний гепатит жіночої статі.

Висновки

1. У хворих на хронічний гепатит зрілого та літнього віку спостерігали вищу активність загальної лактатдегідрогенази та нижчий рівень альбуміну у крові, а в обстежених літнього віку – також вищу активність лужної

фосфатази, концентрацію сечовини і креатиніну порівняно з відповідними показниками у пацієнтів молодого віку. З віком у хворих спостерігали прогресування атерогенної дисліпідемії. У пацієнтів літнього віку відзначали вищі рівні фактора некрозу пухлин-

альфа і передсердного натрійуретичного пропептиду у крові за такі ж у хворих молодого віку.

2. Для пацієнок із хронічним гепатитом властива вища активність загальної лактатдегідрогенази і γ -глутамілтранспептидази у крові, ніж у хворих чоловіків. Водночас, у пацієнтів чоловічої статі відзначали достовірно більший рівень триацилгліцеролів, менший вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності та вищу концентрацію фактора некрозу

пухлин-альфа у крові, порівняно з такими показниками у жінок, хворих на хронічний гепатит.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо у поглибленому вивченні вікових та гендерних особливостей перебігу хронічного гепатиту та інших хронічних дифузних захворювань печінки та використання результатів зазначених досліджень у вдосконаленні програм лікування таких пацієнтів.

Література

1. Степанов Ю.М. Гастроентерологічна допомога населенню України: основні показники здоров'я та ресурсне забезпечення у 2011 р. / Ю.М. Степанов, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія. – 2013. – № 1. – С. 8–11.
2. Molecular targets in the treatment of alcoholic hepatitis/ A.D. Dhanda, R.W. Lee, P.L. Collins [et al.] // World J Gastroenterol. – 2012. – № 18(39). – P. 5504–5513.
3. Міщук В.Г. Поширеність поєданого алкогольного ураження печінки та підшлункової залози: оцінка критеріїв ідентифікації / В.Г. Міщук, К.М. Скоропад // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Том 19, № 1 (73). – С. 108–113.
4. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years / D. Roulot, J.I. Costes, J.F. Buycck [et. al.] // Gut. – 2010. – Vol. 60. – P. 977–984.
5. Epidemiology of Alcoholic Liver Disease in Denmark 2006–2011: A Population-Based Study / T. Deleuran, H. Vilstrup, U. Becker [et al.] Alcohol and Alcoholism. – 2015. – Vol. 50(3). – P. 352–357.
6. Albano E. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice. Studies on Hepatic Disorders. E. Albano, M. Parola. Humana Press. – 2015. – 978 p.
7. Tumor necrosis factor polymorphisms and alcoholic liver disease: A HuGE Review and Meta-Analysis / M. Marcos, M. Gómez-Munuera, I. Pastor [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2009. – № 8. – P. 948–956.
8. Does the simultaneous tumor necrosis factor receptor 2, tumor necrosis factor promoter gene polymorphism represent a higher risk for alcoholic liver disease? / M.V. Machado, A. Martins, R. Almeida [et al.] // European Journal Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – № 2. – P. 201–205.
9. Liedtke C. The role of TNF and Fas dependent signaling in animal models of inflammatory liver injury and liver cancer / C. Liedtke, C. Trautwein // Eur J Cell Biol. – 2012. – № 91(6-7). – P. 582–589.
10. Serum TNF-альфа levels in relation to alcohol consumption and common TNF gene polymorphisms / A. Gonzalez-Quintela, J. Campos, L. Loidi [et al.] // Alcohol. – 2008. – № 6. – P. 513–518.
11. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver / D.E. Cintra, J.R. Pauli, E.P. Araújo [et al.] // J Hepatol. – 2008. – № 48(4). – P. 628–637.
12. Zhang L.-J. Interleukin-10 and chronic liver disease / L.-J. Zhang, X.-Z. Wang // World J Gastroenterol. – 2006. – № 12(11). – P. 1681–1685.
13. Hepatic deficiency of IL-10 in chronic hepatitis C / S. Dharancy, V. Canva, L. Gambiez [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – № 119. – P. 1411–1412.

14. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // *Терапевтический архив*. – 2007. – № 10. – С. 9–13.

15. Потяженко М.М. Структурно-функціональні показники лівого шлуночка у хворих на хронічні гепатити / М.М. Потяженко, М.О. Савченко // *Мир медицины и биологии*. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 23–25.

16. Присяжнюк В.П. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на хронічний гепатит невірусного походження різного віку / В.П. Присяжнюк // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2015. – №1. Т. 19. – С. 154–157.

17. Liu H. Acute-on-chronic liver failure: the heart and systemic hemodynamics Current / Liu H. Lee S.S. // *Opinion in Critical Care*. – 2011. – Vol.17 – P. 190–194.

18. Tumour necrosis factor альфа is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis / R.P. Mookerjee, S. Sen, N.A. Davies [et al.] // *Gut*. – 2003. – № 52. – P. 1182–1187.

19. Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах” / МОЗ. – К.: МОЗ, 2014. – (Нормативний документ МОЗ України).

20. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study / J.P. Halcox, J.R. Benegas, C. Roy et al. // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 160.