



О. С. Хухліна, О. Є. Гринюк, А. А. Антонів
Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності

Мета — визначити ефективність застосування «Антралю» та його комбінації із «Фітостатином» щодо впливу на стан ліпідного спектру крові, глікемії, ступінь інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. Обстежено 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ступеня та ХОЗЛ 2—3 D, з них 25 (перша (контрольна) група) отримували базисну терапію НАСГ (есенціальні фосфоліпіди у дозі 300 мг по 2 капсули тричі на добу) впродовж 60 днів і терапію ХОЗЛ (будесонід 160 мкг + формотеролу фумарат 4,5 мкг на добу) інгаляційно двічі на добу впродовж 60 днів, іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції двічі на добу, азитроміцин в дозі 500 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів. Друга група (n=35), окрім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, як гепатопротектор отримували «Антраль» («Фармак», Україна) у дозі 200 мг тричі на добу впродовж 60 днів, третя група (n=30), окрім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, як гепатопротектор — «Антраль» («Фармак», Україна) у дозі 200 мг тричі на добу і «Фітостатин» (поліконазол) у дозі 20 мг після вечері впродовж 60 днів. Середній вік пацієнтів становив $(55,7 \pm 3,22)$ року. Контрольну групу утворили 30 практично здорових осіб.

Результати. Концентрація загальних ліпідів у крові пацієнтів 1-ї групи після лікування знизилася статистично незначущо і перевищувала нормативні значення ($p < 0,05$), а у хворих 2-ї та 3-ї груп — знизилася відповідно на 15,6 і 23,3% ($p < 0,05$). Вміст у крові загального холестеролу статистично значуще зменшився в усіх групах спостереження (на 9,2, 19,3 та 23,9% ($p < 0,05$)) порівняно з показником до лікування, але перевищував показник контрольної групи ($p < 0,05$). Підвищений до лікування рівень у крові тріацилгліцеролів статистично значущо знизився лише у хворих 2-ї та 3-ї груп (відповідно на 22,2 та 31,5% ($p < 0,05$)), але нормативних значень не досяг. У пацієнтів 1-ї групи зміни в динаміці лікування були статистично незначущі ($p > 0,05$). Аналіз показників постпрандіальної глікемії у хворих 1, 2 та 3-ї груп показав зменшення вмісту глюкози відповідно на 10,6, 21,3 і 21,9% ($p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$) і досягнення норми. Індекс НОМА був знижений натще (відповідно на 11,1, 46,2 та 46,8% ($p < 0,05$)).

Висновки. Встановлено вплив комбінації «Антралю» та поліконазолу щодо корекції ліпідного дистрес-синдрому зі статистично значущим зниженням вмісту в крові загального холестеролу, тріацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької густини ($p < 0,05$), що супроводжувалося статистично значущим зменшенням ступеня стеатозу печінки. У динаміці лікування «Антралем» і поліконазолом упродовж 60 днів хворих на НАСГ із супутніми ХОЗЛ та ожирінням значно знизився підвищений до лікування вміст у крові інсуліну, нормалізувався рівень у крові постпрандіальної глюкози, знизився ступінь інсулінорезистентності ($p < 0,05$).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, «Антраль», «Фітостатин».

Актуальність проблеми поєданого перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) зумовлена значним зростанням частоти такої коморбідності (24–30%) [1, 7, 9]. Під час автопсії хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та ожиріння НАСГ виявляють у 38,5–56,0% випадків, цироз печінки – у 9,0–10,0% [9, 15]. Поштовхом до розвитку НАСГ є метаболічні розлади, зумовлені ожирінням, синдром інсулінорезистентності (ІР), ліпідний дистрес-синдром, активація оксидативного та нітрозитивного стресу, порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, стеатоз гепатоцитів, асептичне запалення, індукція апоптозу та некрозу гепатоцитів, які активують систему фіброblastів із прогресуванням фіброзу печінки [1, 7, 9]. Механізми, котрі лежать в основі зниження функції легень з розвитком НАСГ, не з'ясовано. У дослідженні, проведеному в рамках програми медичного обстеження корейських чоловіків, виявлено зв'язок зниженої функції легень із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Особи з НАЖХП порівняно з хворими на ХОЗЛ без ураження печінки мали нижчі показники форсованої життєвої ємності легень та об'єму форсованого видиху за 1 с, які поступово знижувалися відповідно до ступеня стеатозу печінки [15]. Однак, імовірно, що ІР відіграє важливу роль, оскільки вона тісно пов'язана як з НАЖХП [12], так і зі зниженою функцією легень [8, 14]. Цікаво, що стеатоз печінки також пов'язаний з ІР у скелетних м'язах [7], а зниження м'язової маси – з підвищеним ризиком НАЖХП [1]. Резистентність до інсуліну в скелетних м'язах знижує використання глюкози і спричиняє аномальний жировий обмін, який може порушувати вироблення мітохондріальної АТФ і знижувати силу скелетних м'язів [9, 15]. Оскільки примусове дихання під час спірометрії потребує скорочення дихальної скелетної мускулатури, зниження функції легень може бути спричинене зниженням сили і маси скелетних м'язів у пацієнтів з НАЖХП.

Згідно із загальноприйнятими рекомендаціями лікування НАСГ передбачає усунення чинників ризику, фармакологічну корекцію ІР і гіперліпідемії, застосування фармакологічних препаратів з потенційним гепатопротективним ефектом. Хоча специфічних препаратів немає, в практичній діяльності використовують препарати бетаїну, β-каротину, есенціальних фосфоліпідів, вітаміну Е, адеметіоніну, урсодезоксихолевої кислоти [1, 7, 9, 15].

Для лікування хворих на ХОЗЛ застосовують тривало β₂-агоністи, холінолітики, інгаляційні або

системні глюкокортикоїди, повторні курси антибактеріальних препаратів, чий спільний вплив може спричинити розвиток дисметаболічних розладів і навіть гепатотоксичні ефекти [10, 13, 15].

Таким чином, є необхідність проведення досліджень спільних механізмів розвитку НАСГ та ХОЗЛ, механізмів взаємообтяження для розробки нових методів корекції цієї коморбідної патології.

У фокусі нашої уваги останніми роками є вітчизняний оригінальний синтетичний гепатопротектор «Антраль» («Фармак», Україна), розроблений на основі поєднання амінокарбонної кислоти з алюмінієм. «Антраль» синтезовано Інститутом фармакології і токсикології НАМН України (Київ) і Національним фармацевтичним університетом (Харків) [2, 5]. Його фармакологічна дія зумовлена протизапальним, антиоксидантним, гепатопротекторним та дезінтоксикаційним ефектами [3, 4]. Понад 10 років «Антраль» успішно застосовують у терапевтичній та гастроентерологічній практиці для лікування пацієнтів з гепатобілярною патологією, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, порушеннями зсідання крові, цукровим діабетом, обструктивною нефропатією, ускладненою інфекційно-запальним процесом, як за їх ізольованого перебігу, так і на тлі хронічної патології печінки [2, 3, 5].

Щодо корекції ліпідного профілю у хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ, то в Україні з'явився фітопрепарат, який позитивно впливає на ліпідний спектр крові, – полікозанол. Це запатентований продукт, який містить природну суміш вищих первинних аліфатичних спиртів, виділених з воскової маси цукрової тростини (*Saccharum officinarum* L.) та очищених. До його складу входять 1-октакозанол, 1-дитріаконтанол, 1-тріаконтанол, 1-тетракозанол, 1-тетра-тріаконтанол, 1-гексакозанол, 1-гептакозанол та 1-нонакозанол [8]. Полікозанол сприяє нормалізації рівня загального холестерину (ліпопротеїнів низької густини) в плазмі крові, поліпшує функціональний стан серцево-судинної системи, володіє антиоксидантними та гіпохолестеринемічними властивостями, допомагає запобігти надмірній агрегації тромбоцитів, не впливаючи на показники коагуляції крові [2, 6, 11].

Мета дослідження – визначити ефективність застосування «Антралю» та його комбінації із «Фітостатином» щодо впливу на стан ліпідного спектра крові, глікемії, ступінь інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Матеріали та методи

Обстежено 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ступеня та ХОЗЛ 2–3 D за GOLD (фаза загострення з великої кількістю симптомів), з них 25 (перша група) отримували базисну терапію НАСГ (есенціальні фосфоліпіди у дозі 300 мг по 2 капсули тричі на добу) впродовж 60 днів і терапію ХОЗЛ (будесонід 160 мкг + формотеролу фумарат 4,5 мкг) інгаляційно двічі на добу впродовж 60 днів, іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції двічі на добу, азитроміцин в дозі 500 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів. Друга група (n = 35), окрім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, як гепатопротектор отримували «Антраль» («Фармак», Україна) у дозі 200 мг тричі на добу впродовж 60 днів, третя група (n = 30), окрім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, як гепатопротектор — «Антраль» («Фармак», Україна) у дозі 200 мг тричі на добу і «Фітостатин» (поліконазол) у дозі 20 мг після вечері впродовж 60 днів. Середній вік пацієнтів становив $(55,7 \pm 3,22)$ року. Контрольну групу утворили 30 практично здорових осіб.

Діагноз НАСГ установлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв заперечення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії зі зсувних вільною еластографією та стеатотесту.

Діагностику та лікування ХОЗЛ проводили згідно з рекомендаціями клінічних настанов (наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 з урахуванням рекомендацій GOLD, 2019). Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації міжнародної робочої групи з ожиріння ВООЗ (1997).

Пацієнтам проводили вимірювання зросту та маси тіла, обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле (1): $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м})$.

Діагноз ожиріння встановлювали при значенні $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$.

При надходженні хворих у стаціонар визначали функціональний стан печінки за затвердженим переліком активності ферментів, маркерів пігментного і азотистого обміну, протейнограми, ліпидограми, іонограми, обчислювали коефіцієнт де Ритиса. Визначали обвід талії (ОТ) та стегон (ОС), розраховували величину індексу талія/стегна ($ІТС = ОТ/ОС$).

Ступінь стеатозу печінки та його природу визначали за допомогою ратифікованого набору

SteatoTest, ASH та NASH-Test (BioPredictive, Франція), стадію фіброзу печінки — з використанням ратифікованого набору маркерів для кількісної біохімічної оцінки фіброзу FibroTest (BioPredictive, Франція).

Стан вуглеводного обміну визначали за рівнем глікемії натще та через 2 год після їди глюкозооксидазним методом, вміст у крові інсуліну натще (DRG System) — методом імуноферментного аналізу, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) — за допомогою стандартних наборів реактивів Simko Ltd (Львів) за методом В. А. Королева, ступінь IP — за величиною ІМТ, ІТС, індексом НОМА (D. R. Matthews та співавт.), який обчислювали із використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої (ЛПВГ) густини за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми Simko Ltd (Львів).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження і типу числових даних. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро — Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, наведено як середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (SD). У разі непараметричного розподілу дані наведено як медіану (Me), верхній (Q75) і нижній (Q25) квартиль. Дискретні величини наведено як абсолютні та відносні частоти (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У разі розподілу, який відрізнявся від нормального, використовували медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна — Уїтні, для множинного порівняння — T-критерій Вілкоксона (у разі дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між змінним проводили кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та визначали коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у разі розподілу показників, який вірогідно відрізнявся від нормального. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та обговорення

Аналіз показників ліпідограми пацієнтів із коморбідним перебігом НАСГ та ХОЗЛ виявив наявність ліпідного дистрес-синдрому, про що повідомлено у попередніх публікаціях. Дослідження ліпідного спектра крові у пацієнтів із НАСГ та ХОЗЛ у динаміці лікування показало більший вплив запропонованого лікування щодо корекції гіперліпідемії порівняно з показниками у контрольній групі (табл. 1). Так, концентрація загальних ліпідів у крові пацієнтів 1-ї групи після лікування знизилась статистично незначущо і перевищувала нормативні значення ($p < 0,05$), а у хворих 2-ї та 3-ї груп — знизилась відповідно на 15,6 і 23,3 % ($p < 0,05$). Вміст у крові ЗХС статистично значуще зменшився в 1, 2 та 3 групах відповідно на 9,2, 19,3 і 23,9 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування, але перевищував показник контрольної групи ($p < 0,05$). Підвищений до лікування вміст у крові ТГ статистично значущо знизився лише у хворих 2-ї та 3-ї груп — відповідно на 22,2 і 31,5 % ($p < 0,05$), однак нормативних значень не досяг. У пацієнтів 1-ї групи зміни в динаміці лікування були статистично незначущі ($p > 0,05$).

З огляду на те, що патоморфологічною основою стеатозу печінки є накопичення в цитоплазмі гепатоцитів, а саме нейтрального жиру $> 5\%$ у вигляді ТГ, точніше оцінити ефективність препаратів може аналіз показників стеатотесту. До лікування у хворих на НАСГ з ожирінням та ХОЗЛ індекс стеатозу (ІС) гепатоцитів

перевищував показник хворих з ізольованим перебігом НАСГ на тлі ожиріння, а показник контрольної групи — в 4,1 разу ($p < 0,05$) (див. табл. 1). У динаміці лікування (60 днів) ІС знизився в групах хворих відповідно в 1,2, 1,7 та 1,9 разу ($p < 0,05$), у 2-й у 3-й групах — більше ($p < 0,05$).

Дослідження концентрації в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів виявило низку статистично значущих змін: концентрація ХС ЛПНГ у пацієнтів 2-ї групи після лікування була статистично значущо меншою порівняно з показником до лікування на 26,1 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів 3-ї групи — на 33,7 % ($p < 0,05$), різниця із результатом після лікування у 1-й групі статистично значуща ($p < 0,05$). Зменшення вмісту в крові ХС ЛПНГ у хворих 3-ї групи було статистично значущо більшим, ніж у пацієнтів 2-ї групи, що доводить кращу гіполіпідемічну дію комбінації «Антралю» та поліконазолу ($p < 0,05$).

До лікування встановлено надлишок ЛПВГ у пацієнтів із НАСГ та ХОЗЛ. Аналіз показників після лікування виявив статистично значуще зменшення вмісту в крові ЛПВГ у 1, 2 та 3-й групах відповідно на 13,8, 24,6 і 31,6 %, що свідчить про обмеження надходження ЛПВГ до печінки і зниження ризику прогресування стеатозу печінки. Відношення шансів усунення стеатозу печінки внаслідок лікування із призначенням як гепатопротектора «Антралю» у комбінації із поліконазолом порівняно з есенціальними фосфоліпідами сої становить 3,21 (95 %

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень у динаміці лікування ($M \pm SD$)

Показник	Контрольна група (n = 30)	1-ша група (n = 25)		2-га група (n = 35)		3-тя група (n = 30)	
		До лікування	Через 60 днів	До лікування	Через 60 днів	До лікування	Через 60 днів
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,70 ± 0,12	7,92 ± 0,20 ^К	7,24 ± 0,19 ^К	7,97 ± 0,17 ^К	6,37 ± 0,15* ^{К1}	7,94 ± 0,19 ^К	6,11 ± 0,13*
ЗХС, ммоль/л	4,62 ± 0,10	6,75 ± 0,10 ^К	6,13 ± 0,14* ^К	6,72 ± 0,11 ^К	5,42 ± 0,12* ^{К1}	6,77 ± 0,12 ^К	5,15 ± 0,10* ^{К1}
ТГ, ммоль/л	1,37 ± 0,05	2,93 ± 0,09 ^К	2,72 ± 0,08 ^К	2,97 ± 0,08 ^К	2,31 ± 0,07* ^{К1}	2,95 ± 0,07 ^К	2,02 ± 0,06* ^{К12}
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,51 ± 0,06	4,53 ± 0,05 ^К	4,34 ± 0,07 ^К	4,56 ± 0,03 ^К	3,37 ± 0,05* ^{К1}	4,54 ± 0,05 ^К	3,01 ± 0,06* ^{К12}
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,31 ± 0,05	2,12 ± 0,03 ^К	1,81 ± 0,03* ^К	2,11 ± 0,01 ^К	1,59 ± 0,05* ^{К1}	2,12 ± 0,02 ^К	1,45 ± 0,03* ¹
SteatoTest	0,18 ± 0,02	0,73 ± 0,03 ^К	0,62 ± 0,02* ^К	0,75 ± 0,02 ^К	0,44 ± 0,01* ^{К1}	0,74 ± 0,02 ^К	0,39 ± 0,01* ^{К12}

Примітка. Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) щодо показників:

* до лікування; ^К контрольної групи; ¹ після лікування у хворих 1-ї групи; ² після лікування у хворих 2-ї групи.

Таблиця 2. Показники глікемії та ступінь інсулінорезистентності (M ± SD)

Показник	Контрольна група (n = 30)	1-ша група (n = 25)		2-га група (n = 35)		3-тя група (n = 30)	
		До лікування	Через 60 діб	До лікування	Через 60 діб	До лікування	Через 60 діб
Глюкоза натще, ммоль/л	5,12 ± 0,10	5,86 ± 0,09 ^К	5,67 ± 0,08 ^К	5,85 ± 0,09 ^К	5,33 ± 0,07* ¹	5,83 ± 0,10 ^К	5,31 ± 0,05* ¹
Глюкоза через 2 год після їди, ммоль/л	7,41 ± 0,21	9,96 ± 0,26 ^К	8,90 ± 0,25* ^К	9,95 ± 0,25 ^К	7,83 ± 0,20* ¹	9,97 ± 0,22 ^К	7,79 ± 0,21* ¹
Інсулін, мкОДмл	9,93 ± 2,11	28,50 ± 2,23 ^К	25,37 ± 2,18 ^К	28,53 ± 2,26 ^К	15,29 ± 2,17* ¹	28,52 ± 2,25 ^К	15,12 ± 2,14* ¹
HbA1c, %	5,05 ± 0,12	5,67 ± 0,11 ^К	5,29 ± 0,13*	5,67 ± 0,11 ^К	5,15 ± 0,10* ¹	5,67 ± 0,11 ^К	5,09 ± 0,11* ¹
НОМА-IR	1,29 ± 0,07	3,70 ± 0,10 ^К	3,29 ± 0,11* ^К	3,70 ± 0,12 ^К	1,99 ± 0,05* ^{К1}	3,70 ± 0,13 ^К	1,97 ± 0,06* ^{К1}

Примітка. Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) щодо показників:
* до лікування; ^К контрольної групи; ¹ після лікування у хворих 1-ї групи.

довірчий інтервал (ДІ) — (1,20—8,62)), а при застосуванні «Антралю» без гіполіпідемічних засобів — 3,06 (95% ДІ — (1,16—8,07)). Таким чином, найоптимальнішу корекцію вмісту ЗХС, ліпопротеїнів і ТГ зареєстровано у хворих на НАСГ із супутніми ХОЗЛ та ожирінням у разі застосування базисної терапії ХОЗЛ у поєднанні з «Антралем» та поліконазолом. Однак, як показують результати дослідження, 60-денного курсу лікування недостатньо для повної нормалізації показників ліпідогамі. Тому тривалість лікування з метою досягнення цільового рівня вмісту ліпідів крові та повного усунення стеатозу печінки має бути більшою.

Дані щодо показників глікемії, інсулінемії та ІР наведено у табл. 2. У пацієнтів 1-ї групи після лікування встановлено незначне статистично незначуще зниження глікемії натще, у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп — на 8,9% порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$) і досяг нормальних значень. Аналіз показників постпрандіальної глікемії у хворих 1, 2 та 3-ї груп виявив зниження вмісту глюкози відповідно на 10,6, 21,3 і 21,9% ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$) із нормалізацією показника. Дослідження вмісту інсуліну в крові натще виявило статистично значущу гіперінсулінемію, яка у хворих 1-ї групи перевищувала показник у контрольній групі і після лікування мала лише тенденцію до зниження, тоді як у хворих 2-ї та 3-ї груп вміст інсуліну натще знизився в 1,9 рази ($p < 0,05$) і досяг нормальних значень.

На позитивний вплив запропонованої терапії щодо порушення чутливості периферичних

тканин до інсуліну у хворих на НАСГ та ожиріння вказує статистично значуще зниження індексу НОМА натще (у 1, 2, 3-ї групі — відповідно на 11,1, 46,2 і 46,8% ($p < 0,05$)) з наявністю статистично значущої різниці показників після лікування між групами ($p < 0,05$). Статистично значуще зниження ступеня ІР у хворих на НАСГ із ХОЗЛ та ожирінням під впливом «Антралю» є важливим досягненням, тому цей препарат слід рекомендувати для підвищення ефективності лікування НАСГ за такої коморбідності. Досягнення такого ефекту можна пояснити кількома механізмами. «Антраль» за хімічним складом є комплексною сполукою алюмінію з N-(2,3-диметил)-фенілантраніловою кислотою [2, 5]. За результатами клінічних досліджень українських учених, механізм дії препарату пов'язаний із запобіганням накопиченню гідропероксидів ліпідів, зв'язуванням вільних радикалів у крові та тканинах, активацією природної системи антиоксидантного захисту, стимулюванням процесів тканинного дихання внаслідок активації системи цитохромів, завдяки чому препарат сприяє відновленню глікогенсинтетичної та білоксинтетичної функції печінки через відновлення чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормона, стимулює β -окиснення жирних кислот та підсилює синтез фосfolіпідів, що поліпшує енергозабезпечення та сприяє нормалізації функціонування монооксигеназних систем, наслідком чого є зниження накопичення жиру в гепатоцитах, зменшення ступеня ураження гепатоцитів і клітин Купфера, стимуляція репаративних процесів у печінці. Під впливом «Антралю» відзначають

збільшення кількості Т-хелперів, нормалізацію імунорегуляторного індексу, зниження рівня циркулюючих імунних комплексів, що сприяє зменшенню вираженості «метаболического токсикозу» [3, 4].

Аналіз результатів дослідження ступеня глікозилювання гемоглобіну під впливом призначеної терапії виявив статистично значуще зниження відносного вмісту HbA1c у хворих 1, 2 та 3 груп відповідно на 11,1, 46,2 та 46,8% ($p < 0,05$), що свідчить про вищу терапевтичну ефективність «Антралю» порівняно з терапією есенціальними фосфоліпідами у цього контингенту пацієнтів з ожирінням.

Відношення шансів усунення Ір і нсулінчутливого органа — печінки внаслідок проведеного курсу лікування порівняно з есенціальними фосфоліпідами сої становить 3,47 (95% ДІ 1,2–9,79), а при застосуванні «Антралю» без гіпоглікемізуювальних засобів — 3,09 (95% ДІ 1,11–8,63).

Висновки

Комбіноване призначення вітчизняного гепатопротектора «Антралю» та засобу гіполіпідемічної дії поліконазолу упродовж 60 днів сприяло корекції ліпідного дистрес-синдрому у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ зі статистично значущим зменшенням вмісту в крові

ЗХС, ТГ, ХС ЛПНГ ($p < 0,05$), що супроводжувалось статистично значущим зниженням ступеня стеатозу печінки. Відношення шансів усунення стеатозу печінки внаслідок лікування із призначенням як гепатопротектора «Антралю» у комбінації із поліконазолом порівняно з есенціальними фосфоліпідами сої становить 3,21 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,20–8,62), а при застосуванні «Антралю» без гіполіпідемічних засобів — 3,06 (95% ДІ 1,16–8,07).

У динаміці лікування «Антралем» і поліконазолом упродовж 60 днів хворих на НАСГ із супутніми ХОЗЛ та ожирінням істотно знизився підвищений до лікування вміст у крові інсуліну, нормалізувався рівень у крові постпрандіальної глюкози, ступінь ІР (НОМА) знизився на 46,8% ($p < 0,05$). Відношення шансів усунення ІР внаслідок проведеного курсу лікування порівняно з есенціальними фосфоліпідами сої становить 3,47 (95% ДІ 1,2–9,79), а при застосуванні «Антралю» без гіпоглікемізуювальних засобів — 3,09 (95% ДІ 1,11–8,63).

Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу «Антралю» і поліконазолу впродовж 90 та 120 днів на динаміку клінічних і біохімічних синдромів НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ, а також віддалених результатів лікування.

Роботу виконано за підтримки ПАТ «Фармак».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. Х., О. Г.; збір та обробка матеріалу — О. Г., А. А.; написання тексту, редагування — О. Х., О. Г., А. А.

Список літератури

1. Анохіна А.А. Неалкогольна жирова хвороба печінки як мультисистемне метаболічне захворювання: особливості профілактики та лікування // Гепатологія. — 2018. — № 7 (3). — С. 35–40.
2. Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д., Колесникова Е.В. Опыт применения препарата «Антраль®» в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України. Темат. номер Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. — 2010. — № 1. — С. 26–27.
3. Дербак М.А., Архій Е.Й., Коваль В.Ю., Дербак Я.С. Використання Антралю у комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит із супутнім стеатозом печінки // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. — 2011. — № 2 (41). — С. 304–307.
4. Звягинцева Т.Д. Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее // Здоров'я України XXI сторіччя. — 2015. — № 1 (2). — С. 68–69.
5. Кузьмін Б.П., Матисік С.І., Зазуляк Т.С., Микитчак Т.І. Оцінка гострої токсичності гепатопротектора Антраль на альтернативних тест-системах // Environment & Health. — 2016. — № 2. — С. 43–46.
6. Сергієнко О.О., Сергієнко В.О., Гоцько М.Е. та ін. Порівняльний аналіз ефективності поліконазолу та симвастатину в корекції порушень ліпідного обміну, параметрів інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з дисліпідемією // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — № 2 (43). — С. 21–29.
7. Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Гринюк О.Є. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування: Монографія. — Чернівці, 2018. — С. 58–61. ISBN 978-966-697-546-4.
8. Al-Gayyar M.M., Shams M.E., Barakat E.A. Fish oil improves lipid metabolism and ameliorates inflammation in patients with metabolic syndrome. — P. impact of nonalcoholic fatty liver disease // Pharm Biol. — 2012. — Vol. 50. — P. 297–303 PMID: 22103753 DOI: 10.3109/13880209.2011.604088.
9. European Association for the Study of the Liver. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // Obesity facts. — 2016. — Vol. 9 (2). — P. 65–90.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report.

- <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed March 22, 2019.
11. Marinangeli C.P., Jones P.J., Kassis A.N., Eskin M.N. Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* — 2010. — Vol. 50 (3). — P. 259—267.
 12. Musso G., Cassader M., Olivetti C. et al. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis // *Obes. Rev.* — 2013. — Vol. 14. — P. 417—431.
 13. Qin L., Yang Z., Zhang W. et al. Association between metabolic syndrome and lung function in middle-aged and elderly Chinese individuals // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2015. — Vol. 108. — P. 46—48.
 14. Tanni S.E., Zamuner A.T.S., Coelho L.S. et al. Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients? // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2015. — Vol. 13 (1). — P. 52—54.
 15. Vighino D., Jullian-Desayes I., Minoves M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* — 2017. — Vol. 49 (6). doi: 10.1183/13993003.01923-2016.

О. С. Хухлина, О. Е. Гринюк, А. А. Антонив

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Оптимизация лечения неалкогольного стеатогепатита у больных с ожирением при коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких: коррекция дислипидемии и инсулинорезистентности

Цель — определить эффективность применения «Антраля» и его комбинации с фитостатином относительно влияния на состояние липидного спектра крови, гликемии, степень инсулинорезистентности у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне ожирения при коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследованы 90 больных НАСГ с ожирением I степени и ХОБЛ 2—3 D, из них 25 больных (первая (контрольная) группа) получали базисную терапию НАСГ (эссенциальные фосфолипиды в дозе 300 мг по 2 капсулы трижды в сутки) в течение 60 дней и терапию ХОБЛ (будесонид 160 мкг + формотерола фумарат 4,5 мкг) ингаляционно дважды в сутки в течение 60 дней, ипратропиум/фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерные ингаляции дважды в сутки, азитромицин в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней). Вторая группа (n = 35), кроме аналогичной базисной терапии ХОБЛ, в качестве гепатопротектора получала «Антраль» («Фармак», Украина) в дозе 200 мг трижды в сутки в течение 60 дней, третья группа (n = 30), кроме аналогичной базисной терапии ХОБЛ, в качестве гепатопротектора — «Антраль» («Фармак», Украина) в дозе 200 мг трижды в сутки и «Фитостатин» (поликоназол) в дозе 20 мг после ужина в течение 60 дней. Средний возраст пациентов составил (55,7 ± 3,22) года. Контрольную группу образовали 30 практически здоровых лиц.

Результаты. Концентрация общих липидов в крови пациентов 1-й группы после лечения снизилась статистически незначимо и превышала нормативные значения (p < 0,05), а у больных 2-й и 3-й групп — снизилась соответственно на 15,6 и 23,3% (p < 0,05). Содержание в крови общего холестерина статистически значимо уменьшилось во всех группах наблюдения (на 9,2, 19,3 и 23,9% (p < 0,05)) по сравнению с показателем до лечения, но превышало показатель контрольной группы (p < 0,05). Повышенный до лечения уровень в крови триацилглицеролов статистически значимо снизился только у больных 2-й и 3-й групп (соответственно на 22,2 и 31,5% (p < 0,05)), но нормативных значений не достиг. У пациентов 1-й группы изменения в динамике лечения были статистически незначимыми (p > 0,05). Анализ постпрандиальной гликемии у больных 1, 2 и 3-й групп показал уменьшение содержания глюкозы соответственно на 10,6, 21,3 и 21,9% (p < 0,05) по сравнению с показателями до лечения (p < 0,05) и достижение нормы. Индекс НОМА был снижен натошак (соответственно на 11,1, 46,2 и 46,8% (p < 0,05)).

Выводы. Установлено влияние комбинации «Антраля» и поликоназола относительно коррекции липидного дистресс-синдрома со статистически значимым снижением содержания в крови общего холестерина, триацилглицеролов, холестерина липопротеинов низкой плотности (p < 0,05), что сопровождалось статистически значимым снижением степени стеатоза печени. В динамике лечения «Антралем» и поликоназолом в течение 60 дней больных НАСГ с сопутствующими ХОБЛ и ожирением значительно снизилось повышенное до лечения содержание в крови инсулина, нормализовался уровень в крови постпрандиальной глюкозы, снизилась степень инсулинорезистентности (p < 0,05).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, «Антраль», «Фитостатин».

O. S. Khukhlina, O. Ye. Hryniuk, A. A. Antoniv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Treatment optimization of non-alcoholic steatohepatitis in obesity patients with comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease: correction of dyslipidemia and insulin resistance

Objective — to assess the effectiveness of treatment with Antral and its combination with Phytostatin as regards its effects on the state of blood lipid spectrum, glycemia, the degree of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) against the background of obesity with comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. The investigation involved 90 NASH patients with obesity of I degree and COPD 2–3 D, from them 25 patients (group 1 — control group) received basic NASH therapy for 60 days (Essential phospholipids in a dose of 300 mg, 2 capsules three times a day) and COPD therapy (budesonide 160 mg + formoterol fumarate 4.5 mg) inhaled 2 times per day for 60 days, ipratropium/fenoterol (250/500 mg/ml) nebulizer inhalation 2 times per day, azithromycin 500 mg, 1 time per day for 10 days). The second group (35 subjects) in addition to the same basic COPD therapy, received Antral (Farmak, Ukraine) 200 mg, 3 times per day for 60 days as a hepatoprotector. The third group (30 patients), except for the same basic COPD treatment, received Antral (Farmak, Ukraine) 200 mg, 3 times per day as a hepatoprotector, and Phytostatin (polyconazole) 20 mg after dinner for 60 days. The average age of patients was (55.7 ± 3.22) years. The control group consisted of 30 apparently healthy persons (AHP).

Results. After the treatment, the total lipids level in blood of patients from the 1st group has not decreased significantly and exceeded the normative data ($p < 0.05$), while in patients of the 2nd and 3rd groups it has decreased by 15.6% and 23.3%, respectively ($p < 0.05$). The total cholesterol level indicated a significant decrease in all groups by 9.2%, 19.3% and 23.9% ($p < 0.05$) in comparison with the pre-treatment data, still exceeding the AHP ($p < 0.05$). The increased pre-treatment triacylglycerol's blood level significantly reduced only in patients of the 2nd and 3rd groups by 22.2% and 31.5%, respectively ($p < 0.05$), but did not reach normative data. At the same time, in patients of the 1st group, changes in treatment dynamics were not significant ($p < 0.05$). Analysis of postprandial glycemia in patients of the 1st, 2nd and 3rd groups showed a decrease in glucose levels by 10.6%, 21.3% and 21.9%, respectively ($p < 0.05$) compared to the pre-treatment parameters ($p < 0.05$) with the normalization of the indicator. The fasting HOMA IR index was reduced (respectively by 11.1%, 46.2%, and 46.8% ($p < 0.05$)).

Conclusions. The effects of Antral and Phytostatin (polyconazole) have been established as regards the correction of lipid distress syndrome with a significant decrease of the levels of total cholesterol, triacylglycerols, low-density lipoprotein cholesterol ($p < 0.05$), which was accompanied by a significant decrease of liver steatosis degree. In the dynamics of treatment with Antral and Phytostatin for 60 days, NASH patients with concomitant COPD and obesity demonstrated significant decrease of blood insulin levels, that were raised at baseline, as well as normalization of the postprandial blood glucose levels and reduction of insulin resistance ($p < 0.05$).

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, Antral, Phytostatin. □

Контактна інформація

Антонів Альона Андріївна, д. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 15 вересня 2020 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Хухліна О. С., Гринюк О. Є., Антонів А. А. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 4. — С. 29–36. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-4-29>.

Khukhlina OS, Hryniuk OYe, Antoniv AA, Kanovska LV, Mandryk OYe. Treatment optimization of non-alcoholic steatohepatitis in obesity patients with comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease: correction of dyslipidemia and insulin resistance [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology*. 2020;4:29-36. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-4-29>.