

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"

Індексований у міжнародних наукометричних базах:

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

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

**KLINICHNA TA
EKSPERIMENTAL'NA
PATOLOGIYA**

**CLINICAL & EXPERIMENTAL
PATHOLOGY**

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

Т. XVIII, №3 (69), 2019

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

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

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

Головний редактор

В. Ф. Мислицький

Перший заступник головного редактора

С. С. Ткачук

Відповідальні секретарі:

С. Є. Дейнека

О. С. Хухліна

Секретар

Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:

д. мед. н., проф. Т.О. Ілащук

д. мед. н., проф. Ю.Г. Масікевич

д. мед. н., проф. О.В. Цигикало

Редакційна колегія:

Булик Р.С.

Власик Л.І.

Денисенко О.І.

Івашук О.І.

Ілащук Т.О.

Колоскова О.К.

Коновчук В.М.

Масікевич Ю.Г.

Пашковський В.М.

Полянський І.Ю.

Сорокман Т.В.

Федів О.І.

Цигикало О.В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.

Тел./факс: (0372) 553754. **Е-mail** myslytsky@gmail.com vfmyslickij@bsmu.edu.ua

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.bsmu.edu.ua/files/KEP/>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки**

ім. В.І. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line.

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

Редакційна рада:

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

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

Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням вченої ради вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет (протокол № 1 від 29.08.2019 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка -
М.П. Мотрук
Наукове редагування - редакції

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування.

Редагування англійського тексту - Г.М. Лапи

Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Коректор - І.В. Зінченко

Група технічно-інформаційного забезпечення:
І.Б. Горбатюк
Л.І. Сидорчук
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2019

© **Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol.), 2019**
Founded in 2002
Publishing four issues a year

© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим. патол.), 2019

ПОКАЗНИКИ ПОШКОДЖЕННЯ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ОЖИРІННЯМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТАДОКСИНУ ТА ГУАРОВОЇ СМОЛИ

О.С. Хухліна, О.Д. Ляхович, С.В. Коваленко, І.В. Дудка, Т.В. Дудка, О.Є. Мандрик

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова:
неалкогольний
стеатогепатит,
ожиріння,
остеоартроз,
функціональний
стан печінки.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №3
(69). С.83-89.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.3.69.2019.276

E-mail:
oksanakhukhlina
@gmail.com

Мета роботи - з'ясувати ймовірний вплив метадоксину та смоли гуарової на показники пошкодження та функціонального стану печінки за коморбідного перебігу НАСГ з ожирінням та ОА.

Матеріал і методи. Обстежено 90 пацієнтів, які розподілені на три групи: 1 групу (n=30) сформували хворі, які страждають на ОА колінних суглобів II-III стадії за Kellgren і Lawrense з нормальною масою тіла (ІМТ= 21-25 кг/м²), 2 групу (n=30) - пацієнти з НАСГ та ожирінням без ОА (ІМТ більше 30 кг/м²), 3 групу (n=30) - пацієнти з ОА з НАСГ та ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м²). До контрольної групи зараховані 30 здорових осіб відповідного віку. Середній вік хворих - (62,3±5,7) років. Для визначення ефективності лікування сформовано три групи пацієнтів, які були рандомізовані віком, статтю, ступенем ожиріння та активністю цитолітичного синдрому.

Результати. У динаміці лікування підтверджено корекцію пігментного обміну та потужні детоксикаційні властивості метадоксину та смоли гуарової (вірогідне зниження вмісту кон'югованого, прямого та загального білірубину), їх спроможність усувати синдром цитолізу гепатоцитів (вірогідне зниження активності АсАТ, АлАТ) та покращувати білоксинтезувальну функцію печінки (зростання вмісту альбумінів та загального білка). На спроможність запропонованої терапії щодо усунення проявів мезенхімально-запального синдрому при НАСГ вказує фактична нормалізація відносного вмісту фракцій глобулінів, вірогідне зниження в динаміці лікування α₂- та γ-глобулінів. Слід також підкреслити той факт, що застосування ентеросорбенту на основі смоли гуарової, на відміну від традиційної терапії, призвело до зниження інтенсивності холестатичного синдрому, який був виражений у хворих на ожиріння.

Висновок. Препарати метадоксину та смоли гуарової володіють потужними мембраностабілізуючими властивостями, ефективно усувають прояви цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому, підсилюють альбумінсинтезуючу та дезінтоксикаційну функції печінки у хворих на НАСГ.

Ключевые слова:
неалкогольный
стеатогепатит,
ожирение,
остеоартроз,
функциональное
состояние
печени.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №3
(69). С.83-89.

ПОКАЗАТЕЛИ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ОЖИРЕНИЕМ И ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАДОКСИНА И ГУАРОВОЙ СМОЛЫ

О.С. Хухлина, О.Д. Ляхович, С.В. Коваленко, И. В. Дудка, Т.В. Дудка О.Е. Мандрык

Цель работы - выяснить возможное воздействие метадоксина и смолы гуаровой на показатели повреждения и функционального состояния печени при коморбидном течении НАСГ с ожирением и ОА.

Материал и методы. Обследовано 90 пациентов, которые были разделены на три группы: I группу (n = 30) составили больные, страдающие ОА коленных суставов II-III стадии по Kellgren и Lawrense с нормальной массой тела (ИМТ = 21-25 кг / м²), II группу (n = 30) - пациенты с НАСГ и ожирением без ОА (ИМТ > 30 кг / м²), III группу (n = 30) - пациенты с ОА с НАСГ и ожирением (ИМТ более 30 кг / м²). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц соответствующего возраста. Средний возраст больных составлял (62,3 ± 5,7) лет. Для определения эффективности лечения были сформированы три группы пациентов, которые были рандомизированы по возрасту, полу, степени ожирения и активности цитолитического синдрома.

Результаты. В динамике лечения подтверждено коррекцию пигментного обмена и мощные детоксикационные свойства метадоксина и смолы гуаровой (достоверное снижение содержания конъюгированного, прямого и общего билирубина), их способность устранять синдром цитолізу гепатоцитов (достоверное снижение активности АсАТ, АлАТ) и улучшать белоксинтезирующую функцию печени (рост

содержания альбуминов и общего белка). На способность предложенной терапии по устранению проявлений мезенхимально-воспалительного синдрома при НАСГ указывает фактическое нормализация содержания фракций глобулинов, достоверное снижение в динамике лечения α_2 - и γ -глобулинов. Следует также подчеркнуть тот факт, что применение энтеросорбента на основе гуаровой смолы, в отличие от традиционной терапии, привело к снижению интенсивности холестатического синдрома, который был выражен у больных ожирением.

Вывод. Препараты метадоксина и смолы гуаровой обладают мощными мембраностабилизирующими свойствами, эффективно устраняют проявления цитолиза, холестаза, мезенхимально-воспалительного синдрома, усиливают альбуминсинтезирующую и дезинтоксикационную функции печени у больных НАСГ.

Key words:

nonalcoholic steatohepatitis, obesity, osteoarthritis, functional state of the liver.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №3 (69). P.83-89.

INDICES OF DAMAGE AND FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH COMORBID OBESITY AND OSTEOARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF THE USE OF METADOXINE AND GUAR GUM

O.S. Khukhlina, O.D. Liakhovych, S.V. Kovalenko, I.V. Dudka, T.V. Dudka, O.Je. Mandryk

Aim. To determine the likely effect of methadoxine and guar gum on indices damage and functional status of liver during the comorbid flow of NASH with obesity and OA.

Materials and methods. 90 patients were examined and divided into three groups: group 1 (n = 30) included patients suffering from OA grade II-III according to Kellgren and Lawrence classification with normal body mass (BMI = 21-25 kg/m²), group 2 (n = 30) - patients with NASH and OB without OA (BMI > 30 kg/m²), group 3 (n = 30) - patients with OA with NASH and OB (BMI more than 30 kg/m²). The control group consisted of 30 age-matched practically healthy persons (PHP). The average age of patients was (62,3 ± 5,7) years. Three groups of patients, randomized to age, sex, degree of obesity, and activity of the cytolytic syndrome, were formed to determine the efficacy of the treatment.

Results. The dynamics of the treatment confirmed the correction of pigment exchange and strong detoxication properties of methadoxine and guar gum (significant decrease in the content of conjugated, direct and total bilirubin), their ability to eliminate hepatocyte cytolysis syndrome (significant decrease in the activity of AST, ALT) and to improve the protein synthesizing function (growth albumin content and total protein). The ability of the proposed therapy to eliminate the manifestations of mesenchymal-inflammatory syndrome in NASH indicated the actual normalization of the content of globulin fractions, a significant decrease in the dynamics of treatment of α_2 - and γ -globulin. It should also be emphasized that the use of enterosorbent based on guar gum, in contrast to traditional therapy, had led to a decrease in the intensity of the cholestatic syndrome, which was pronounced in obese patients.

Conclusion. Medicaments of methadoxine and guar gum possess membrane-stabilizing properties, eliminate effectively manifestations of cytolysis, cholestasis, mesenchymal-inflammatory syndrome, increase albumin-synthesis and detoxification functions of the liver in patients with NASH.

Вступ

Однією із важливих проблем сучасної медицини є дослідження коморбідності як одного із перспективних шляхів вирішення персоналізованого лікування, покращення загальних результатів терапії та зменшення масштабних соціально-економічних наслідків популяційного характеру [1, 2].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є важливою медичною та соціально-економічною проблемою сучасної внутрішньої медицини. Згідно з останніми літературними даними, поширеність НАЖХП у загальній популяції становить: у країнах Європи - 25-27 %, у США - 35-38 %, в Японії - 27-30 % дорослого населення [3]. Відомо, що у 80% пацієнтів із НАЖХП виявляють ознаки інсулінорезистентності (ІР), а інші прояви метаболічного синдрому (МС) корелюють із вираженістю стеатозу печінки [4].

Важливою проблемою в Україні та світі сьогодні є ожиріння, захворюваність на яке за останні 2 роки зростала на 57% [5, 6, 7, 8]. Це найбільш поширена ендокринна патологія, яка трапляється у середньому у 80% ендокринологічних хворих. Соціальна значимість зростання захворюваності на ожиріння полягає у тому, що воно є найістотнішим компонентом метаболічного синдрому (МС) і фактором ризику розвитку тяжких судинних та різноманітних дисметаболічних ускладнень [9]. Частою коморбідною патологією на тлі ожиріння є остеоартроз (ОА) великих суглобів, зумовлений дисметаболічними, дегенеративними, запальними та дисциркуляторними механізмами [10, 11].

Незважаючи на значні досягнення у вивченні етіології та патогенезу НАСГ, його лікування є складною та не до кінця вирішеною проблемою, одним із шляхів вирішення якої є комбіноване використання препа-

ратів, спрямованих на основні ланки патогенезу. Осільки розвиток захворювання пов'язаний з метаболічними порушеннями, метою лікування є їх усунення або значне зменшення негативної дії [12]. Препарати, які використовуються в комплексній терапії НАСГ, повинні володіти не тільки протизапальною, антиоксидантною, гіполіпідемічною, гепатопротекторною дією, а й мати антифібротичну активність [13, 14].

Проведені дослідження засвідчують про те, що для корекції встановлених розладів за коморбідності НАСГ із ожирінням та ОА слід застосувати препарати дезінтоксикаційної дії з метою усунення потужних патогенетично значимих впливів ендотоксикозу, постпрандіальної гіперглікемії, ІР, негативної дії ксенобіотиків (тривалих курсів НПЗП), для чого використовують препарати з групи ентеросорбентів, та нейтралізувати їх вплив у системному кровообігу шляхом відновлення процесів обміну та функціональної здатності печінки за допомогою гепатотропних цитопротекторів. У практиці внутрішньої медицини та ендокринології при ЦД типу 2 та ожирінні використовують препарат сорбційної, гіпоглікемізувальної, гіполіпідемічної дії - гуарову смолу. У комплексному лікуванні алкогольної жирової хвороби печінки та синдрому абстиненції широко використовують гепатотропний препарат із потужними антиоксидантними, мембраностабілізуючими, дезінтоксикаційними властивостями - Метадоксин [15, 16, 17, 18, 19].

Невідомим на сьогодні є вплив даних препаратів на клінічний перебіг НАСГ за коморбідності з ожирінням та ОА, вплив на перебіг коморбідних захворювань.

Мета роботи

З'ясувати ймовірний вплив метадоксу та смоли гуарової на показники пошкодження та функціонального стану печінки за коморбідного перебігу НАСГ з ожирінням та ОА.

Матеріали і методи дослідження

Робота виконана на базі ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб "Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія" (№ держреєстрації: 0114U002475).

Обстежено 90 пацієнтів, які розподілені на три групи: 1 групу (n=30) сформували з хворих, які страждають на ОА колінних суглобів II-III стадії за Kellgren і Lawrense з нормальною масою тіла (ІМТ= 21-25 кг/м²), 2 групу (n=30) - з пацієнтів з НАСГ та ожирінням без ОА (ІМТ більше 30 кг/м²), 3 групу (n=30) - з пацієнтів з ОА з НАСГ та ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м²). До контрольної групи зарахували 30 здорових осіб відповідного віку. Середній вік хворих - (62,3±5,7) років.

Для визначення ефективності лікування сформовано три групи пацієнтів, які були рандомізовані віком, статтю, ступенем ожиріння та активністю цитолітичного синдрому. Контрольна група (К) (20 осіб, хворих на

НАСГ отримувала гіпокалорійну дієту, Есенціале Н - препарат есенціальних фосфоліпідів у якості гепатопротекторного та гіполіпідемічного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), розувастатин по 10 мг 1 раз на добу, НПЗП (мелоксикам) у дозі 7,5 мг - 1 раз на добу; хондропротектори (Терафлекс) по 1 капсулі 3 рази на добу упродовж 90 днів. Основна група 1 (О1) (20 осіб, хворих на НАСГ), яка замість Есенціале Н отримувала Метадоксин (Ліверія ІС) (виробник ТДВ "Інтерхім", Одеса) у добовій дозі 1,0 г (по 0,5 г на прийом двічі на день) упродовж 90 днів. Основна група 2 (О2), крім дієтичного харчування, Метадоксу по 0,5 г 2 рази на день замість розувастатину отримувала гуарову смолу (Гуарем) (виробник "Оріон Корпорейшн", Фінляндія) по 1 саше (5 г) 2 рази на день. Рекомендовану дозу смоли розчиняли до однорідної суспензії у 250 мл нейтральної мінеральної або охолодженої кип'яченої води упродовж 90 днів. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено.

Діагноз НАСГ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів УЗГ за уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, з урахуванням МКХ 10-го перегляду. Діагноз ОА виставляли на підставі рекомендацій EULAR (2010) та Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом" за розділом 13 "Ревматологія" і Протоколом МОЗ України № 263 з розділу "Ревматологія" від 11.04.2014 року. Наявність абдомінального ожиріння в пацієнтів встановлювалась на основі Наказу МОЗ України № 16 від 14.01.2013 року "Методичні рекомендації для лікарів загальної практики - сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування".

Аналіз клінічних проявів НАСГ, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану печінки здійснили за загальноприйнятими методиками, що досліджували в динаміці через 15, 30, 60 днів лікування, а також через три місяці після лікування.

Протокол обстеження хворих затверджено на засіданні з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Документ складено відповідно до вимог, регламентованих 6-им розділом керівництва СН GPC (1996) та створеного на підставі нього вітчизняного керівництва "Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика", затвердженого Наказом МОЗ України за №373 від 22.07.2005 р. При складанні протоколу дотримувалися основних принципів Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень (1974), адаптованої до 41-ї Міжнародної асамблеї у Гонконзі (вересень, 1989), у яких людина виступає їх об'єктом, а також "Етичних принципів медичних наукових досліджень із залученням людських суб'єктів", прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої ме-

дичної асоціації (2000).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних прикладних програм "Microsoft Excel" та SPSS Statistics 20 Multilingual. Оцінювали середні значення (M), похибку середньої арифметичної (т), достовірність відмінностей р за критерієм Ст'юдента. Різницю показників при різних термінах дослідження вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для виявлення зв'язків між показниками застосовували парний кореляційний аналіз тау-*b* Кендалла.

Результати та їх обговорення

При аналізі отриманих результатів встановлено, що через 4 тижні від початку лікування зареєстровано зниження вмісту загального білірубину в крові хворих О1 групи у середньому у 1,7 раза проти 1,2 раза ($p < 0,05$) - у хворих К групи із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (табл.). Водночас, у хворих О2 групи вміст загального білірубину знизився у 1,9 раза ($p < 0,05$) і вже на 30-ий день лікування досяг норми ($p > 0,05$).

Вміст кон'югованого білірубину у хворих О1 групи, зменшився у 1,9 раза, тоді як у групі контролю вірогідно не змінився ($p > 0,05$), а у хворих О2 групи - прямий білірубін знизився у 2,1 раза ($p < 0,05$) із досягненням нормативних показників ($p > 0,05$), що засвідчує про потужні детоксикаційні властивості метадоксину та гуарему та їх спроможність усувати синдром цитолізу гепатоцитів та холестатичний компонент стеатогепатиту (табл.).

Слід також зауважити, що корекція пігментного обміну під впливом метадоксину та гуарему була стабільною, і нормалізація зазначених показників спостерігалася нами на 90-ий день лікування, а також впродовж місяця після лікування. Комплексна терапія за участі метадоксину та гуарему також вірогідно активізувала процеси кон'югації вільної фракції білірубину на 30-ий день лікування (група О2) у 1,8 раза ($p < 0,05$), у групі О1 - у 1,9 раза ($p < 0,05$) на відміну від традиційної терапії (К), де зменшення некон'югованого білірубину в динаміці лікування за 30 днів склало 1,3 раза, на 90-ий день - знизився у 1,6 раза і через 1 місяць після лікування

Таблиця

Показники пошкодження та функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та остеоартроз у динаміці лікування. (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	Групи	Термін спостереження			
			До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів	Через 1 міс після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	18,83±1,02	К	34,31±0,89 *	28,55±1,21 * ^{р/х/†}	23,92±0,92 ^{р/†}	21,89±1,32 ^{р/†}
		О1	34,28±0,62 *	20,17±1,04 °	19,04±0,45 ^{р/†}	18,13±0,45 ^{р/†}
		О2	34,33±0,68 *	18,25±0,72 °	17,12±0,41 °	15,02±0,31 °
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,01±0,25	К	9,42±0,38 *	9,31±0,52 * ^{р/х/†}	7,89±0,38 * ^{р/х/†}	6,85±0,58 * ^{р/х/†}
		О1	9,47±0,37 *	5,05±0,32 ^{р/†}	4,24±0,23 ^{р/†}	4,05±0,22 ^{р/†}
		О2	9,45±0,34 *	4,47±0,29 °	3,37±0,21 °	3,25±0,15 °
Непрямий білірубін, мкмоль/л	14,82±0,41	К	24,89±0,69 *	19,24±0,58 * ^{р/х/†}	16,03±0,27 ^{р/х/†}	15,04±0,33 ^{р/х/†}
		О1	24,81±0,74 *	15,12±0,34 ^{р/†}	14,81±0,14 ^{р/†}	14,08±0,24 ^{р/†}
		О2	24,88±0,76 *	13,78±0,21 °	13,75±0,11 °	11,77±0,23 * ^р
АсАТ, ммоль/год×л	0,41±0,01	К	1,16±0,01 *	1,03±0,02 * ^{р/х/†}	0,84±0,10 * ^{р/х/†}	0,68±0,15 * ^{р/х/†}
		О1	1,18±0,01 *	0,72±0,04 * ^{р/х/†}	0,51±0,02 ^{р/†}	0,44±0,01 ^{р/†}
		О2	1,18±0,01 *	0,38±0,02 °	0,35±0,01 °	0,32±0,01 °
АлАТ, ммоль/год×л	0,39±0,01	К	1,37±0,01 *	1,22±0,08 * ^{р/х/†}	0,93±0,03 * ^{р/х/†}	0,81±0,02 * ^{р/х/†}
		О1	1,38±0,01 *	0,75±0,02 ^{р/†}	0,52±0,01 ^{р/†}	0,49±0,02 ^{р/†}
		О2	1,37±0,01 *	0,41±0,01 °	0,35±0,01 °	0,34±0,01 °
ГГТ, ммоль/год×л	4,21±0,15	К	8,32±0,15 *	7,73±0,32 * ^{р/х/†}	6,52±0,24 * ^{р/х/†}	5,80±0,28 * ^{р/х/†}
		О1	8,33±0,13 *	5,18±0,24 * ^{р/х/†}	4,35±0,09 ^{р/†}	4,20±0,15 °
		О2	8,32±0,11 *	4,11±0,15 °	4,01±0,07 °	4,03±0,08 °
ЛФ, ммоль/год×л	1,13±0,01	К	1,82±0,02 *	1,53±0,08 * ^{р/х/†}	1,37±0,05 * ^{р/х/†}	1,28±0,06 * ^{р/х/†}
		О1	1,82±0,04 *	1,26±0,02 ^{р/†}	1,19±0,01 ^{р/†}	1,12±0,01 ^{р/†}
		О2	1,83±0,02 *	1,15±0,02 °	1,10±0,01 °	1,03±0,01 °
Тимолова проба, у.о.	3,25±0,14	К	5,76±0,10 *	5,52±0,14 * ^{р/х/†}	5,33±0,13 * ^{р/х/†}	5,07±0,23 * ^{р/х/†}
		О1	5,75±0,12 *	4,15±0,13 ^{р/†}	3,64±0,09 ^{р/†}	3,37±0,11 °
		О2	5,75±0,12 *	3,42±0,09 °	3,20±0,07 °	3,17±0,09 °
Загальний білок, г/л	76,12±3,15	К	56,17±2,15	69,23±2,13 ^{р/†}	71,54±2,34 ^{р/†}	72,30±2,32 ^{р/†}
		О1	56,19±2,12	75,14±2,08 °	78,38±2,05 °	80,48±3,47 °
		О2	56,19±2,17	80,63±2,15 °	80,03±1,85 °	81,52±2,23 °
Альбуміни, %	58,41±2,23	К	48,31±2,10 *	49,96±1,56 * ^{р/х/†}	52,15±1,19 * ^{р/х/†}	53,70±1,22 * ^{р/х/†}
		О1	48,32±2,14 *	55,16±1,14 °	57,33±1,20 ^{р/†}	58,47±1,18 °
		О2	48,32±2,14 *	59,11±1,05 °	59,98±1,12 °	60,13±1,15 °

Примітки: 1. Група К (контрольна), n=20 - хворі на НАСГ, які отримували есенціале Н, розувастатин; Група О1 (основна), n=20 - хворі на НАСГ, які отримували метадоксин, розувастатин. Група О2, n=20 - хворі на НАСГ, які отримували метадоксин, гуарем.

2. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$);

° - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);

× - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування групи О1 ($p < 0,05$);

† - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи О2 ($p < 0,05$).

показники вмісту в крові усіх фракцій білірубину на решті досягли нормативних значень ($p < 0,05$). Ще одним підтвердженням можливості усувати прояви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ впродовж місяця є вірогідне зниження активності АсАТ у крові хворих О1 групи - у 1,6 раза ($p < 0,05$), групі О2 - у 3,1 раза ($p < 0,05$) проти лише тенденції до зниження показника ($p > 0,05$) у хворих К групи; а також зниження активності АлАТ у групі О1 - у 1,8 раза ($p < 0,05$), групі О2 - у 3,3 раза ($p < 0,05$) невірогідної тенденції до зниження у хворих К ($p > 0,05$) групи з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$) (табл.).

Слід зауважити, що активність АсАТ та АлАТ у хворих на НАСГ К групи в динаміці лікування залишалася вірогідно підвищеною впродовж усіх термінів спостереження (90 днів), що вимагало призначення додаткового курсу лікування. Застосування метадоксину та гуарему також справило потужний протизапальний ефект. Так, у хворих О1 групи у динаміці лікування (30-ий день) показник тимолової проби зменшився у 1,4 раза ($p < 0,05$), групі О2 - у 1,7 раза ($p < 0,05$) проти тенденції до зниження в К групі ($p > 0,05$) (табл.). на 90-ий день лікування зниження склало відповідно О1 - у 1,6 раза ($p < 0,05$), О2 - у 1,8 раза ($p < 0,05$). Коефіцієнт альбуміни/глобуліни на 30-ий день лікування зріс відповідно у 1,3 та 1,4 раза ($p < 0,05$) проти 7,2% у К ($p > 0,05$). На спроможність запропонованої терапії щодо усунення проявів мезенхімально-запального синдрому при НАСГ також вказує фактична нормалізація відносного вмісту фракцій глобулінів ($p > 0,05$), вірогідне зниження в динаміці лікування α_2 - та γ -глобулінів відповідно на 24,8% та 21,4% ($p < 0,05$), чого ми не спостерігали у хворих К групи ($p > 0,05$). Слід також підкреслити той факт, що застосування ентеросорбента гуарему, на відміну від традиційної терапії, призвело до зниження інтенсивності холестатичного синдрому, який був істотно виражений у хворих на ожиріння. На усунення холестази препаратів у О1 та О2 групах вказують суб'єктивні симптоми: зниження інтенсивності шкірного свербіжу та гіркоти в роті у хворих основної групи.

Динамічні показники кон'югованої білірубінемії, яка також характеризує холестатичний синдром, наводились вище. Крім того, підвищена до лікування активність маркерів холестази: ГГТ після лікування знизилася в обох групах у 1,6 та 2,0 раза ($p < 0,05$) (табл.), поряд із тим, як у групі контролю зміни показників активності ГГТ лише мали тенденцію до зниження ($p > 0,05$), а активність ЛФ знизилася у групі О1 та О2 - у 1,4 та 1,6 раза ($p < 0,05$) проти зниження в 1,2 раза в групі К ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$), однак її значення в К групі все ж перевищувало норму ($p < 0,05$).

У динаміці лікування хворих О групи встановлено вірогідне підвищення білоксинтезувальної функції печінки (вміст альбумінів у О1 групі зріс на 14,2 % ($p < 0,05$), О2 - на 22,3 % ($p < 0,05$) проти 7,0 % ($p > 0,05$) у К групі) (табл. 1) та вірогідне збільшення вмісту загального білка, відповідно в 1,3 та 1,4 раза ($p < 0,05$) у О1 та О2 групах та в 1,2 раза - у К групі ($p < 0,05$).

Висновок

Отже, перебіг НАСГ із ОЖ та ОА характеризується високою частотою виникнення та інтенсивністю клінічних синдромів, ступенем біохімічної активності, що може призводити до прогресування фібротичних змін у печінці.

Препарати метадоксину та смоли гуарової володіють потужними мембраностабілізуючими властивостями, ефективно усувають прояви цитолізу, холестази, мезенхімально-запального синдрому, підсилюють альбумінсинтезуючу та дезінтоксикаційну функції печінки у хворих на НАСГ.

Список літератури

1. Фадєєнко ГД, Несен АО. Коморбідність і інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб. Український терапевтичний журнал. 2015;2:7-15.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. Guideline NG49 [Internet]. 2016[cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49?unlid=311500465201610282942>
3. Musso G, Cassader M, Gambino R.. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(4):249-74. doi: 10.1038/nrd.2015.3
4. Хухліна ОС, Ляхович ОД, Воевідка ОС, Каньовська ЛВ, Каушанська ОВ. Особливості маркерів пошкодження печінки та ліпідного спектру крові у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, остеоартрозом та ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2018;3-4:20-6. doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-20>
5. Власенко МВ, Семенюк ІВ, Слободянюк ГГ. Цукровий діабет і ожиріння - епідемія XXI століття: сучасний підхід до проблеми. Український терапевтичний журнал. 2011;2:50-5.
6. Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 30];25(4):377-81. Available from: <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530/449> doi: <https://doi.org/10.2478/rjdnmd-2018-0045>
7. Тронько НД, Зак КП. Ожирение и сахарный диабет. Лікарська справа. 2013;8:3-21.
8. Фадєєнко ГД, Просолєнко КА, Колєсникєва ЄВ. Роль ожирєния как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія.* 2008;2:4-10.
9. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism.* 2016;65(8):1080-6. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.008
10. Головач ІЮ. Роль симптом-модифікуючих і структурномодифікуючих препаратів у терапії остеоартриту: місце неомілювальних фітостеролів. *Травма.* 2015;16(1):15-21.
11. Wilusz RE, Sanchez-Adams J, Guilak F. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage. *Matrix Biol.* 2014;39:25-31. doi: 10.1016/j.matbio.2014.08.009
12. Зайченко ОЕ. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія.* 2014; 1:130-8.
13. Анохіна ГА, Харченко НВ. Патогенетические аспекты профилактики и лечения фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Сучасна гастроентерологія.* 2013;4:82-6.
14. Степанов ЮМ, Філіппова ОЮ. Стеатоз і стеатогепатит - триггери печінкового фіброгенезу? *Гастроентерологія.* 2013; 2:97-106.
15. Пасєчко НВ, Лой ГЯ, Свистун ІІ. Вплив препарату гуарем на масу тіла та основні показники ліпідного і вуглеводного обміну у пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2014;5:31-6.
16. Приходько ВЮ, Кононенко ЕА, Морєва ДЮ, Волошук ТР, Приходько ВМ. Эффективность препарата гуарем в комплексной терапии пациентов с избыточной массой тела и метаболическим синдромом. *Сімейна медицина.* 2015;1:75-80.

17. Corsetti G, Stacchiotti A, Tedesco L, D'Antona G, Pasini E, Dioguardi FS, et al. Essential amino acid supplementation decreases liver damage induced by chronic ethanol consumption in rats. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(3):611-9. doi: 10.1177/039463201102400307

18. Fehér J, Váli L, Blázovics A, Lengyel G. The beneficial effect of metadoxine (pyridoxine-pyrrolidone-carboxylate) in the treatment of fatty liver diseases. *Clin Exp Med J.* 2009;3(1):65-79. doi: 10.1556/CEMED.3.2009.1.6

19. Hojo M, Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2011;41(3):209-16. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00780.x

References

1. Fadiencko GD, Nesen AO. Komorbidnist' i intehratyvna rol' terapii vnutrishnikh khvorob [Comorbidity and integrative role of therapy of internal diseases]. *Ukrainian Therapeutical Journal.* 2015;2:7-15. (in Ukrainian)

2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. Guideline NG49 [Internet]. 2016[cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49?ulid=311500465201610282942>

3. Musso G, Cassader M, Gambino R. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(4):249-74. doi: 10.1038/nrd.2015.3

4. Khukhlina OS, Liakhovych OD, Voyevodka OS, Kaniovska LV, Kaushanska OV. Osoblyvosti markeriv poshkodzhennia pechinky ta lipidnoho spektru krovi u patsientiv iz nealkohol'nym steatohepatytom, osteoartrozom ta ozhyrinniam [The peculiarities of liver damage markers and lipid blood spectrum in patients with nonalcoholic steatohepatitis, osteoarthritis and obesity]. *Ukrainian Therapeutical Journal.* 2018;3-4:20-6. doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-20> (in Ukrainian)

5. Vlasenko MV, Semeniuk IV, Slobodianiuk GG. Tsukrovyy diabet i ozhyrinnia - epidemia XXI stolittia: suchasnyi pidkhid do problemy [Diabetes and adiposity - epidemic of XXI century: a modern approach to the problem]. *Ukrainian Therapeutical Journal.* 2011;2:50-5. (in Ukrainian)

6. Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 30];25(4):377-81. Available from: <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530/449> doi: <https://doi.org/10.2478/rjdnmd-2018-0045>

7. Tronko ND, Zak KP. Ozhirenie i sakharnyy diabet [Obesity and diabetes mellitus]. *Likarska sprava.* 2013;8:3-21. (in Russian)

8. Fadeenko GD, Prosolenko KA, Kolesnikova EV. Rol' ozhireniya kak komponenta metabolicheskogo sindroma v vozniknovenii i progressirovaniy nealkogol'noy zhировой bolezni pecheni [The role of obesity as a component of metabolic

syndrome in the occurrence and progression of non-alcoholic fatty liver disease]. *Modern Gastroenterology.* 2008;2:4-10. (in Russian)

9. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism.* 2016;65(8):1080-6. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.008

10. Golovach IYu. Rol' symptom-modifikuiuychkh i strukturno-modifikuiuychkh preparativ u terapii osteoartrytu: miste neomyliuval'nykh fitosteroliv [The Role of Symptom-Modifying and Structure-Modifying Drugs in the Treatment of Osteoarthritis: a Place of phytosterols Unsaponifiables]. *Trauma.* 2015;16(1):15-21. (in Ukrainian)

11. Wilusz RE, Sanchez-Adams J, Guilak F. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage. *Matrix Biol.* 2014;39:25-31. doi: 10.1016/j.matbio.2014.08.009

12. Zaichenko OYe. Terapevticheskie misheni pri nealkogol'noy zhировой bolezni pecheni [Therapeutic targets in nonalcoholic fatty liver disease]. *Modern Gastroenterology.* 2014;1:130-8. (in Russian)

13. Anokhina GA, Kharchenko VV. Patogeneticheskie aspekty profilaktiki i lecheniya fibroza pecheni u bol'nykh nealkogol'nym steatohepatitom [Pathogenetic aspects of the prevention and treatment of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis]. *Modern Gastroenterology.* 2013;4:82-6. (in Russian)

14. Stepanov YuM, Filippova OYu. Steatoz i steatohepatyt - tryhery pechinkovoho fibrohenezu? [Are steatosis and steatohepatitis triggers of hepatic fibrogenesis?]. *Gastroenterology.* 2013;2:97-106. (in Ukrainian)

15. Pasiechko NV, Loy GYA, Svystun II. Vplyv preparatu huarem na masu tila ta osnovni pokaznyky lipidnoho i vuhlevodnoho obminu u patsientiv iz nadmirnoiu masoiu tila chy ozhyrinniam [Effect of guarem on the body weight and basic indices of lipid and carbohydrate metabolism in overweight or obese patients]. *International Journal of Endocrinology.* 2014;5:31-6. (in Ukrainian)

16. Prikhodko VY, Kononenko EA, Moreva DY, Voloshchuk TR, Prikhodko VM. Effektivnost' preparata guarem v kompleksnoy terapii patsientov s izbytochnoy massoy tela i metabolicheskim sindromom [Effectiveness of the drug Guarem in the complex therapy of patients with overweight and metabolic syndrome]. *Family Medicine.* 2015;1:75-80. (in Russian)

17. Corsetti G, Stacchiotti A, Tedesco L, D'Antona G, Pasini E, Dioguardi FS, et al. Essential amino acid supplementation decreases liver damage induced by chronic ethanol consumption in rats. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(3):611-9. doi: 10.1177/039463201102400307

18. Fehér J, Váli L, Blázovics A, Lengyel G. The beneficial effect of metadoxine (pyridoxine-pyrrolidone-carboxylate) in the treatment of fatty liver diseases. *Clin Exp Med J.* 2009;3(1):65-79. doi: 10.1556/CEMED.3.2009.1.6

19. Hojo M, Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2011;41(3):209-16. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00780.x

Відомості про авторів:

Хухліна О.С. - д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ляхович О.Д. - асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці

Коваленко С.В. - д. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Дудка І.В. - к. мед. н, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці

Дудка Т.В. - к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці

Мандрик О.Є. - к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці

Сведения об авторах:

Хухлина О.С. - д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ

Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Ляхович О.Д. - ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Коваленко С.В. - д. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных

болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Дудка И.В. - к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Дудка Т.В. - к.мед.н., ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Мандрик О.Е. - к.мед.н., ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Information about the authors:

Khukhlina O.S. - Doctor of Medical Sciences (PhD), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Liakhovych O.D. - Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Kovalenko S.V. - Doctor of Medical Sciences (PhD), Assistant professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Dudka I.V. - Candidate of Medical Science (PhD), Assistant professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Dudka T.V. - Candidate of Medical Science (PhD), Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Mandryk O.Je. -Candidate of Medical Science (PhD), Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 20.08.2019

Рецензент – проф. І.А.Плеш

© О.С. Хухліна, О.Д. Ляхович, С.В. Коваленко, І.В. Дудка, Т.В. Дудка, О.С. Мандрик, 2019