

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ISSN 1727-5725 (Print)  
ISSN 2521-649X (Online)  
DOI 10.30978/MG

УКРАЇНСЬКИЙ  
РЕЦЕНЗОВАНИЙ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (117)  
2021

# СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

---

MODERN  
GASTROENTEROLOGY

UKRAINIAN REVIEWED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
SPECIALIZED JOURNAL

---

ЗАСНОВАНИЙ У СЕРПНІ 2000 РОКУ  
ВИХОДИТЬ 6 РАЗІВ НА РІК

Журнал включено до Переліку наукових фахових  
видань України з медичних наук. Категорія «Б»  
Додаток 5 до наказу Міністерства освіти і науки України  
№ 1188 від 24.09.2020 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних  
наукометричних системах та спеціалізованих каталогах  
CrossRef, Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, JIFACTOR,  
Ulrich's Periodicals Directory, Journal Factor, Scientific Indexing Services,  
ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова»  
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського,  
«Наукова періодика України»  
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2021

[www.sgastro.com.ua](http://www.sgastro.com.ua)

[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

## ЗАСНОВНИКИ

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України»

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

### Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16647-5119 ПР  
від 21.05.2010 р.

### Рекомендовано

#### Вченою радою

Національного інституту  
терапії імені Л. Т. Малої  
НАМН України

Протокол №2 від 16.02.2021 р.

### Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
Свідоцтво суб'єкта  
видавничої справи ДК  
№ 4757 від 05.08.2014 р.

### Керівник проекту

А. В. Поліщук

### Відповідальний секретар

О. М. Берник

### Літературний редактор

О. Г. Молдованова

### Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта  
видавничої справи ДК  
№ 1480 від 26.03.2003 р.

Підписано до друку 19.02.2021 р.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований,  
безкислотний ☺

Друк офсетний

Ум. друк. арк. 10,00

Замовлення № 0121SG

Наклад 2000 прим.

### Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ, вул. Академіка  
Єфремова, 19а, оф. 3

### Телефони

(44) 298-00-60, 298-00-61

**E-mail:** vitapol3@gmail.com

### Передплатний індекс 21962

<http://www.sgastro.com.ua>

<http://www.vitapol.com.ua>

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Г. Д. ФАДЕЄНКО

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О. Я. БАБАК (науковий редактор)

О. М. БІЛОВОЛ

О. Є. ГРІДНЄВ

Н. Б. ГУБЕРГРІЦ

А. Е. ДОРОФЄЄВ

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА

Т. Д. ЗВЯГІНЦЕВА

К. Є. ІЩЕЙКІН

О. В. КОЛЕСНИКОВА  
(заступник головного редактора)

П. МАЛФЕРТАЙНЕР (Німеччина)

Л. М. ПАСІЄШВІЛІ

І. М. СКРИПНИК

Ю. М. СТЕПАНОВ

С. М. ТКАЧ

Ю. О. ФІЛІПPOB

Ф. І. ХАМРАБАЄВА (Узбекистан)

Н. В. ХАРЧЕНКО  
(заступник головного редактора)

Й. ХОРОСТОВСЬКА-ВИНИМКО  
(Польща)

О. В. ШВЕЦЬ

В. П. ШИПУЛІН

М. Б. ЩЕРБИНІНА

### CHIEF EDITOR

G. D. FADIEENKO

### EDITORIAL BOARD

O. Ya. BABAK (scientific editor)

O. M. BILOVOL

O. Ye. GRIDNYEV

N. B. GUBERGRITS

A. E. DOROFYEV

L. V. ZHURAVLYOVA

T. D. ZVYAGINTSEVA

K. Ye. ISHCHEYKIN

O. V. KOLESNIKOVA  
(deputy editor)

P. MALFERTHEINER (Germany)

L. M. PASIYESHVILI

I. M. SKRYPNYK

Yu. M. STEPANOV

S. M. TKACH

Yu. O. FILIPPOV

F. I. KHAMRABAEVA (Uzbekistan)

N. V. KHARCHENKO  
(deputy editor)

J. CHOROSTOWSKA-WYNIMKO  
(Poland)

O. V. SHVETS

V. P. SHYPULIN

M. B. SHCHERBYNINA

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори,  
за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники.  
Передрук опублікованих статей можливий за згоди  
редакції та з посиланням на джерело.

Знаком  позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.  
Матеріали зі знаком  друкуються на правах реклами.  
За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.



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

## Клінічна ефективність гепатопротектора в комплексній терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень

**Мета** — встановити ефективність застосування «Антрало» щодо впливу на інтенсивність клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 65 хворих на НАСГ із ожирінням I ступеня та ХОЗЛ 2—3 D. Пацієнтів розділили на дві групи. Контрольна (n=32) отримувала терапію НАСГ («Ессенціале форте Н» («Санofi-Авентіс/Наттерман енд Сайї ГмбХ», Німеччина) у дозі 300 мг по 2 капсули тричі на добу впродовж 30 днів і базисну терапію ХОЗЛ, основна (n=33) — крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, «Антраль» («Фармак», Україна) у дозі 200 мг тричі на добу впродовж 30 днів. Середній вік пацієнтів становив  $(56,30 \pm 3,21)$  року. Значення показників 30 практично здорових осіб використовували як референтні.

**Результати.** За шкалою суб'єктивної оцінки інтенсивності астениї після лікування у хворих основної групи ефективність її усунення перевищувала показник хворих контрольної групи у 3,9 разу (відносний ризик — 3,87, 95 % довірчий інтервал — 1,16—12,91;  $p < 0,05$ ). Вияви диспепсії зникали швидше у хворих основної групи. Застосування «Антрало» в 3,7 разу більше впливало на вияви холестазу ( $p < 0,05$ ). Індекс маси тіла  $> 32$  кг/м<sup>2</sup> після лікування зафіксовано у 13 хворих основної групи (39,4%) і 29 (90,6%) — контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Після лікування впродовж місяця маркери цитолізу виявлено в 1 (3,0%) та 9 (28,1%) пацієнтів відповідно (відносний ризик — 9,28, 95 % довірчий інтервал — 1,11—77,52;  $p < 0,05$ ). Підвищеною активністю маркерів холестазу була у 5 (15,2%) та 22 (68,8%) пацієнтів. У динаміці лікування хворих основної групи виявлено статистично значуще підвищення білоксинтезувальної функції печінки (вміст альбумінів збільшився на 30,56% ( $p < 0,05$ ) щодо показника у контрольній групі). Протягом дослідження випадків побічної дії препаратів не встановлено.

**Висновки.** Застосування «Антрало» в комплексній терапії хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ ефективніше порівняно з традиційною терапією і сприяло усуненню клінічних синдромів НАСГ: астено-вегетативного, диспепсії, абдомінального дискомфорту, холестазу, гепатомегалії, біохімічних синдромів: цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення, печінково-клітинної недостатності, а також зниженню ступеня стеатозу печінки.

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

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є основною причиною хронічних захворювань печінки в світі та тісно пов'язана з метаболічним синдромом. НАЖХП — це системне захворювання, яке асоціюється з великою кількістю позапечінкових

виявів або супутніх захворювань, які пов'язані або з вторинними ефектами асоційованого ожиріння, або з патофізіологічними ефектами інсулінорезистентності [10, 11, 13]. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), як запальна форма НАЖХП, за даними деяких джерел літератури, поширений у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), незалежно

© О. С. Хухліна, О. Є. Гринюк, 2021

від неалкогольного стеатозу печінки та НАЖХП в цілому пов'язаний із супутніми метаболічними захворюваннями і системним запаленням [12, 14–17]. Не з'ясовано механізми асоціації, клініко-функціональні та структурно-патоморфологічні зміни з боку печінки і легень за поєднаного перебігу НАСГ та ХОЗЛ, що зумовлює актуальність проведення досліджень у цьому напрямі.

Дослідження клінічного перебігу та ймовірних ланок патогенезу НАСГ на тлі ожиріння вказують на те, що в лікуванні цих хворих слід застосовувати препарати протизапальної, антиоксидантної дії, зі здатністю позитивно впливати на процеси обміну жирів і вуглеводів, нормалізувати білоксинтезувальну та дезінтоксикаційну функції печінки [1, 2, 18]. Препарат «Антраль» – вітчизняний гепатопротектор, який володіє гепатотропною дією з антиоксидантними, мембраностабілізуючими та протизапальними властивостями [1, 3, 5]. Багаторічний досвід використання «Антралю» у клінічній практиці дає підставу стверджувати, що для комплексів металів у комбінації з біологічно активними органічними лігандами властива пролонгована гепатопротекторна активність високого рівня та відсутність побічних ефектів [2, 4].

«Антраль» апробований та успішно застосовується в терапевтичній та гастроентерологічній практиці у комплексному лікуванні хворих на гепатобіліарну патологію: гепатити різної етіології, цироз печінки, атеросклероз, цукровий діабет, панкреатит [1, 8, 9]. Наш власний досвід застосування «Антралю» у хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ та ожирінням свідчить про його антиоксидантні, метаболічні та ліпідокоригувальні властивості: здатність усувати ліпідний дистрес-синдром, нейтралізувати продукти глюкозотоксичності, знижувати інтенсивність оксидантного та нітрозитивного стресу [6, 7]. Мало вивчено вплив препарату на клінічні та біохімічні синдроми НАСГ, перебіг коморбідних захворювань, зокрема ожиріння та ХОЗЛ.

Мета дослідження – встановити ефективність застосування «Антралю» щодо впливу на інтенсивність клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень.

### Матеріали та методи

Обстежено 65 хворих на НАСГ. У 58 (89,2%) пацієнтів встановлено НАСГ з м'якою активністю цитолітичного синдрому, у 7 (10,8%) – помірної активності. В усіх хворих було ожиріння I ступеня (індекс маси тіла (ІМТ) – 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>).

Коморбідним захворюванням в усіх пацієнтів було ХОЗЛ група D (високий ризик несприятливих подій та багато симптомів): у 34 (52,3%) – GOLD 2 (помірного ступеня, об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) 50–80% від належних величин), у 31 (47,7%) – GOLD 3 (тяжкого ступеня 30% ≤ ОФВ<sub>1</sub> < 50%).

У 5 (15,6%) осіб контрольної групи та 4 (12,1%) – основної групи встановлено есенціальну артеріальну гіпертензію I стадії, I ступеня. Для корекції артеріального тиску ці хворі отримували блокатори кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду (переважно амлодипін). Крім ХОЗЛ та ожиріння I ступеня, у хворих на НАСГ на момент залучення в дослідження не встановлено іншої хронічної загальносоматичної патології у фазі загострення або декомпенсації (серця, судин, нирок, шлунково-кишкового тракту, ендокринних, неврологічних, психіатричних, онкологічних, гематологічних та ревматологічних захворювань, хронічної алкогольної інтоксикації), а також будь-яких гострих захворювань, вагітності, лактації.

Пацієнтів розділили на дві групи. Контрольна (n = 32) отримувала терапію НАСГ («Ессенціалє форте Н» («Санофі-Авенсіс/Наттерман енд Сайї ГмбХ», Німеччина) у дозі 300 мг по 2 капсули тричі на добу впродовж 30 днів і базисну терапію ХОЗЛ («Симбікорт Турбухалер» (будесонід 160 мкг + формотеролу фумарат 4,5 мкг; «Астра Зенека АБ», Швеція) інгаляційно двічі на добу впродовж 30 днів, «Беродуал» (іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл, Інститут де Ангелі, Італія/«Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ»), небулайзерні інгаляції двічі на день, «Азитро Сандоз» (азитроміцин, «Сандоз», Україна) в дозі 500 мг 1 раз на день упродовж 10 днів), основна (n = 33) – крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, «Антраль» («Фармак», Україна) у дозі 200 мг тричі на добу впродовж 30 днів. Середній вік пацієнтів становив (56,3 ± 3,21) року. У контрольній групі жінок було 18 (56,2%), чоловіків – 14 (43,8%), в основній – відповідно 18 (54,5%) та 15 (45,5%). Значення показників 30 практично здорових осіб використовували як референтні.

Протягом дослідження випадків побічної дії препаратів не встановлено.

Діагноз НАСГ встановлювали 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, аутоімунного та медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного,

мезенхімально-запального синдрому, результатів ультрасонографії (УСГ) із зсувнохвильовою еластографією і стеатотесту.

Ожиріння діагностували відповідно до класифікації міжнародної робочої групи з ожиріння ВООЗ (1997). Пацієнтам проводили вимірювання зросту та маси тіла, обчислювали ІМТ за формулою Кетле ( $IMT = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ ). Діагноз ожиріння встановлювали при значенні  $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ .

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов (наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. з урахуванням рекомендацій GOLD, 2019).

При надходженні хворих у стаціонар визначали функціональний стан печінки за затвердженням переліком активності ферментів (аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ),  $\gamma$ -глутамінтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ)), коефіцієнтом де Рітіса (АСТ/АЛТ), вмістом маркерів пігментного обміну, даними протеїнограми і ліпидограми. Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії натще та через 2 год після їди, визначеним глюкозооксидазним методом, вмістом у крові інсуліну натще (DRG System), визначеним методом імуноферментного аналізу (ІФА), концентрацією в крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), визначеною за допомогою стандартних наборів реактивів «Simko Ltd» (Львів) за методом В. А. Королева. Ступінь інсулінорезистентності встановлювали за величиною ІМТ, 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 в крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої (ЛПВГ) густини за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми «Simko Ltd» (Львів).

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичний аналіз проводили відповідно до типу отриманих 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 у вигляді середнього (M) та стандартного відхилення (SD), дискретні величини – у вигляді абсолютних та відносних частот (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента і 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). Обчислювали шансові переваги, відношення шансів (ВШ) однієї групи об'єктів до шансів іншої групи  $VШ = O1/O2$ . Для отримання істинного значення визначали довірчий інтервал (ДІ), в якому із заданою надійною ймовірністю  $p = 95\%$  розташовується значення ВШ генеральної сукупності (Past3). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

### Результати та обговорення

Аналіз впливу «Антралю» на перебіг захворювань при призначенні хворим на НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ (табл. 1) порівняно із контрольною групою виявив, що поліпшення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного синдрому, симптомів диспепсії у пацієнтів основної групи реєстрували на 3–4-й день від початку лікування, тоді як у хворих контрольної групи – лише на 9–10-й день. Через місяць лікування вияви астено-вегетативного синдрому мінімальної інтенсивності спостерігали лише у 4 (2,1%) пацієнтів основної групи (в 8,3 разу ( $p < 0,05$ ) рідше порівняно з показником до лікування), у контрольній групі – у 15 (46,9%) осіб (у 2,1 разу рідше,  $p < 0,05$ ). За шкалою суб'єктивної оцінки інтенсивності астеної після лікування у хворих основної групи ефективність її усунення перевищувала показник хворих контрольної групи у 3,9 разу (ВШ 3,87, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,16–12,91;  $p < 0,05$ ).

Вияви диспепсії зникали швидше у хворих основної групи (див. табл. 1): симптоми диспепсії збереглися лише у 2 (6,1%) пацієнтів основної групи (у 12,5 разу ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з показником до лікування) і 13 (40,6%) у контрольній групі (в 1,9 разу ( $p < 0,05$ ) менше). За ефективністю усунення симптомів диспепсії



Таблиця 1. Динаміка клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту та коморбідного хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на ожиріння до та після лікування

Синдром	Основна група (n = 33)		Контрольна група (n = 32)		ВШ	95 % ДІ
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Астено-вегетативний	33 (100%)	4 (12,1%)	32 (100%)	15 (46,9%)	3,87*	1,16–12,91
Диспепсія	25 (75,8%)	2 (6,1%)	24 (75,0%)	13 (40,6%)	6,70*	1,40–12,91
Холестаза	22 (66,7%)	5 (15,2%)	21 (65,6%)	18 (56,3%)	3,71*	1,23–11,19
Абдомінальний дискомфорт	18 (54,5%)	2 (6,1%)	17 (53,1%)	15 (46,9%)	7,73*	1,64–36,57
Гепатомегалія	33 (100%)	3 (9,1%)	32 (100%)	13 (40,6%)	4,47*	1,16–17,17
Спленомегалія	9 (27,3%)	1 (3,0%)	9 (28,1%)	6 (18,8%)	6,19	0,70–54,31
Цитоліз	33 (100%)	1 (3,0%)	32 (100%)	9 (28,1%)	9,28*	1,11–77,52
Холестаза	24 (72,7%)	5 (15,2%)	23 (71,9%)	22 (68,8%)	4,54*	1,53–13,44
Мезенхімальне запалення	31 (93,9%)	1 (3,0%)	30 (93,8%)	12 (37,5%)	12,38*	1,52–100,80
ПКН	17 (51,5%)	3 (9,1%)	16 (50,0%)	14 (43,8%)	4,81*	1,26–18,35
Стеатоз печінки (стеатотест)	33 (100%)	8 (24,2%)	32 (100%)	25 (78,1%)	3,22*	1,27–8,19
ПТГ	24 (72,7%)	4 (12,1%)	23 (71,9%)	16 (50,0%)	4,13*	1,24–13,68
Гіперліпідемія (загальна)	29 (87,9%)	7 (21,2%)	28 (87,5%)	23 (71,9%)	3,39*	1,28–8,99
ІМТ > 32 кг/м <sup>2</sup>	30 (90,9%)	13 (39,4%)	30 (93,8%)	29 (90,6%)	2,30*	1,02–5,20
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ < 0,7	33 (100%)	19 (57,6%)	32 (100%)	28 (87,5%)	2,22	0,98–5,03
ОФВ <sub>1</sub> < 80 %	33 (100%)	11 (65,0%)	32 (100%)	27 (84,4%)	2,53*	1,08–5,94

Примітка. ПКН – печінково-клітинна недостатність; ПТГ – порушення толерантності до глюкози; ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень.  
\* Статистично значуща різниця між показниками двох груп після лікування ( $p < 0,05$ ).

показник у хворих основної групи перевищував такий у хворих контрольної групи в 6,7 разу (ВШ 6,7; 95 % ДІ 1,40–12,91;  $p < 0,05$ ).

Застосування «Антралю» в 3,7 разу більше впливало на вияви холестази ( $p < 0,05$ ): частота випадків холестази порівняно з показником до лікування в основній та контрольній групах знизилася відповідно в 4,4 та 1,2 разу ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Явища абдомінального дискомфорту після лікування зареєстровано лише в 2 (6,1%) осіб основної групи (зниження частоти абдомінального дискомфорту в 9,0 разів ( $p < 0,05$ )) та 15 (46,9%) – контрольної групи (зниження в 1,2 разу ( $p < 0,05$ )). Порівняно з контрольною групою в основній ефективність була більшою в 7,7 разу ( $p < 0,05$ ).

Гепатомегалія після лікування зберігалася у 9,1% пацієнтів основної групи (порівняно з показником до лікування частота знизилася в 11,1 разу) і 40,6% осіб контрольної групи (зниження в 2,5 разу ( $p < 0,05$ )). Ефективність терапії

в основній групі перевищила таку в контрольній групі в 4,5 разу ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Важливим аспектом лікування «Антралем» був позитивний вплив щодо усунення стеатозу печінки: у 75,8% хворих основної групи (порівняно з показником до лікування частота знизилася в 4,2 разу ( $p < 0,05$ )) і 21,9% у контрольній групі (зниження в 1,3 разу ( $p < 0,05$ )) під час УСГ не зафіксували симптому «дорзального згасання УСГ-сигналу». Отже, ефективність терапії в основній групі перевищувала таку в контрольній групі в 3,2 разу ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Порівняння ефективності терапії в групах за ВШ не виявило істотної різниці щодо впливу на симптом спленомегалії після лікування ( $p > 0,05$ ), однак частота усунення спленомегалії знизилася щодо показника до лікування в основній групі в 9,0 разів, у контрольній – у 1,2 разу ( $p < 0,05$ ).

До лікування в обох групах ІМТ статистично значущо не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Після лікування (гіпокалорійна дієта і «Антраль»)

ІМТ > 32 кг/м<sup>2</sup> зафіксовано у 13 пацієнтів основної групи (39,4 %) і 29 (90,6 %) — контрольної, тобто в 2,3 разу частіше ( $p < 0,05$ ). Можна припустити, що завдяки гіполіпідемічним та гіпоглікемізуювальним властивостям «Антраль» сприяє зниженню маси тіла.

Дослідження ймовірного впливу «Антралю» на інше коморбідне захворювання — ХОЗЛ виявило такі результати: показник індексу Тиффно на момент закінчення лікування залишався зниженим ( $< 0,7$ ) у 28 (87,5 %) пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ) і 19 (57,6 %) — основної, тобто комплексна терапія бронхообструктивного синдрому за допомогою додаткового призначення «Антралю» була в 2,2 разу ефективнішою ( $p > 0,05$ ). Аналіз постбронходилатаційного показника ОФВ<sub>1</sub> (після інгаляції салбутамолу в дозі 400 мг) у динаміці лікування НАСГ із ХОЗЛ засвідчив, що на момент закінчення лікування ОФВ<sub>1</sub> залишався зниженим ( $< 80\%$ ) відповідно у 27 (84,4 %) та 11 (33,3 %) осіб, тобто терапія ХОЗЛ із додаванням «Антралю» була в 2,5 разу ефективнішою ( $p < 0,05$ ) за базисну терапію ХОЗЛ із «Ессенціале форте Н». Про ймовірні механізми досягнутого ефекту згадано в наших попередніх публікаціях. Він полягає в забезпеченні «Антралем» протизапального, імуномодулювального та метаболічного ефектів, зокрема антиоксидантного впливу, що сприяє зменшенню компонентів пошкодження слизової оболонки бронхів, усуненню гіперчутливості м'язів бронхів, зниженню активності генерації сполучної тканини, запобіганню формування пневмосклерозу та ремоделювання бронхів, а отже, зменшенню ступеня бронхообструктивного синдрому. Таким чином, у разі застосування «Антралю» досягнуто вищої ефективності лікування НАСГ і коморбідних захворювань (ожиріння та ХОЗЛ) унаслідок статистично значущого зменшення виявів основних клінічних синдромів, оцінених суб'єктивно та об'єктивно.

Аналіз маркерів основних біохімічних синдромів НАСГ у динаміці лікування також виявив вищу ефективність запропонованої схеми патогенетичної терапії хворих основної групи. Так, після лікування маркери цитолізу збереглися у 9 (28,1 %) пацієнтів контрольної групи та в 1 (3,0 %) в основній групі (ВШ 9,28; 95 % ДІ 1,11–77,52;  $p < 0,05$ ). Підвищеною активність маркерів холестази була у 22 (68,8 %) і 5 (15,2 %) пацієнтів відповідно (різниця — в 4,5 разу (ВШ 4,54; 95 % ДІ 1,53–13,44;  $p < 0,05$ )). Після лікування маркери мезенхімального запалення збереглися у 12 (37,5 %) та 1 (3,0 %) особи (ВШ 12,38; 95 % ДІ 1,52–100,80;  $p < 0,05$ ). Вияви

ПKN (гіпоальбумінемія) після лікування залишалася у 14 (43,8 %) та 3 (9,1 %) пацієнтів, тобто терапія в основній групі за ефективністю перевищувала таку в контрольній групі в 4,8 разу (ВШ 4,81; 95 % ДІ 1,26–18,35;  $p < 0,05$ ). Важливим досягненням терапії за допомогою «Антралю» було істотне зменшення частки хворих з виявами ПТГ: наприкінці лікування лише 4 (12,1 %) хворих основної групи мали ПТГ, тоді як у контрольній групі — 16 (50,0 %) (ВШ 4,13; 95 % ДІ 1,24–13,68;  $p < 0,05$ ). Після лікування маркери гіперліпідемії збереглися відповідно у 7 (21,2 %) та 23 (71,9 %) осіб (ВШ 3,39; 95 % ДІ 1,28–8,99;  $p < 0,05$ ). Гіпоглікемізуювальний та гіполіпідемічний ефекти «Антралю» сприяють реалізації потужного протизапального ефекту. Завдяки досягненню гіполіпідемічного ефекту система моноцитів/макрофагів, яка зазвичай за допомогою сквенджер-рецепторів поглинає надлишок ХС ЛПНГ у системному кровообігу, розвантажується і ефективніше здійснює функції імунного нагляду і знищення антигенів вірусів та бактерій, які є чинниками загострення ХОЗЛ. Здатність «Антралю» поліпшувати толерантність до глюкози, ймовірно, також справляє позитивний ефект на стан імунної системи і, можливо, сприяє зменшенню кількості загострень ХОЗЛ у майбутньому. Для з'ясування цього слід продовжити спостереження за даним контингентом осіб у віддалений період після курсу лікування.

Через 4 тиж лікування зареєстровано зменшення вмісту загального білірубину в крові хворих основної групи в 1,78 разу, у хворих контрольної групи — в 1,27 разу ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Вміст кон'югованого білірубину у хворих основної групи зменшився в 2,44 разу, у пацієнтів контрольної групи — в 1,30 разу ( $p < 0,05$ ), що свідчить про потужніші детоксикаційні властивості «Антралю» та його спроможність усувати цитоліз гепатоцитів і холестатичний компонент НАСГ (див. табл. 2). Застосування «Антралю» також активізувало процеси кон'югації вільної фракції білірубину на 30-й день лікування в основній групі в 1,59 разу, у контрольній групі — в 1,25 разу ( $p < 0,05$ ). Підтвердженням можливості усувати вияви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ упродовж місяця є статистично значуще зниження активності АСТ у крові хворих основної групи (в 2,78 разу,  $p < 0,05$ ), тоді як у хворих контрольної групи — в 1,29 разу ( $p > 0,05$ ), а також зниження активності АЛТ відповідно у 3,04 та 1,47 разу ( $p < 0,05$ ), відмінність між групами статистично значуща ( $p < 0,05$ ). «Антраль» мав потужний протизапальний ефект. Так, у хворих

Таблиця 2. Показники пошкодження та функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень (M ± m)

Показник	Референтні значення	Контрольна група		Основна група	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	17,33 ± 1,07	31,25 ± 1,23*	24,62 ± 1,49**	31,23 ± 1,25*	17,58 ± 1,12#&
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,13 ± 0,22	9,48 ± 0,33*	7,27 ± 0,51**	9,49 ± 0,35*	3,89 ± 0,19#&
Непрямий білірубін, мкмоль/л	13,20 ± 0,74	21,77 ± 0,95*	17,35 ± 0,83 **	21,74 ± 0,96*	13,69 ± 0,64#&
АСТ, ммоль/(год · л)	0,43 ± 0,01	1,15 ± 0,01*	0,89 ± 0,03**	1,14 ± 0,01*	0,41 ± 0,02#&
АЛТ, ммоль/(год · л)	0,41 ± 0,01	1,38 ± 0,01*	0,94 ± 0,02 **	1,37 ± 0,01*	0,45 ± 0,02#&
ГГТ, ммоль/(год · л)	4,23 ± 0,15	8,45 ± 0,13*	7,76 ± 0,19 **	8,46 ± 0,15*	4,65 ± 0,14#&
ЛФ, ммоль/(год · л)	1,15 ± 0,01	1,88 ± 0,02*	1,75 ± 0,05 *	1,87 ± 0,02*	1,30 ± 0,02**&
Тимолова проба, у. о.	3,25 ± 0,14	4,86 ± 0,13*	4,57 ± 0,23 *	4,85 ± 0,11*	3,12 ± 0,09#&
Загальний білок, г/л	77,13 ± 3,14	56,17 ± 2,15*	62,30 ± 2,32*	56,19 ± 2,17*	75,93 ± 2,19#&
Альбуміни, г/л	48,41 ± 2,21	31,15 ± 2,10*	33,82 ± 2,28*	31,12 ± 2,14*	40,63 ± 2,17#&

Примітка. \* Різниця щодо референтних значень статистично значуща (p < 0,05).

# Різниця щодо показників до лікування статистично значуща (p < 0,05).

& Різниця щодо показників контрольної групи після лікування статистично значуща (p < 0,05).

основної групи на 30-й день показник тимолової проби знизився в 1,55 разу (p < 0,05), тоді як у контрольній групі зафіксовано лише тенденцію до зниження (p > 0,05) (див. табл. 2). Застосування «Антралю» порівняно з традиційною терапією сприяло більшому зменшенню інтенсивності холестазу. На усунення холестазу вказують суб'єктивні симптоми: зниження інтенсивності шкірного свербіжу та гіркоти в роті у хворих основної групи (див. табл. 1), динаміка вмісту кон'югованого білірубину (див. табл. 2). Підвищена до лікування активність маркерів холестазу знизилася (див. табл. 2), зокрема ГГТ в основній групі – на 45,04 % (p < 0,05), у контрольній групі – на 8,17 % (p < 0,05), ЛФ в основній групі – на 30,48 % (p < 0,05), у контрольній групі зафіксовано лише тенденцію до зниження (p > 0,05), відмінність між групами статистично значуща (p < 0,05).

У динаміці лікування хворих основної групи встановлено статистично значуще підвищення білоксинтезувальної функції печінки (вміст альбумінів у групі зріс на 30,56 % (p < 0,05), тоді як у контрольній групі зафіксовано лише тенденцію до збільшення (p > 0,05)) і статистично значуще збільшення вмісту загального білка на 35,13 % (p < 0,05), у контрольній групі зафіксовано лише тенденцію до збільшення (p > 0,05).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, опрацювання матеріалу, редагування – О.Х., О.Г.; збір матеріалу, написання тексту – О.Г.

Таким чином, «Антраль» у комплексній терапії НАСГ за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ продемонстрував потужні протизапальні властивості, здатність усувати вияви цитолізу, холестазу, відновлювати альбумінсинтезувальну та дезінтоксикаційну функції печінки, позитивно впливав на коморбідну патологію, зокрема ожиріння та ХОЗЛ.

### Висновки

Застосування «Антралю» у комплексній терапії хворих на НАСГ із супровідними ожирінням та ХОЗЛ ефективніше порівняно з традиційною терапією сприяло усуненню клінічних виявів НАСГ (астено-вегетативного синдрому, диспепсії, абдомінального дискомфорту, холестазу, гепатомегалії) та біохімічних синдромів НАСГ (холестазу, мезенхімального запалення, ПКН), зниженню інтенсивності клінічної маніфестації ожиріння і ХОЗЛ, а також ступеня стеатозу печінки завдяки зменшенню метаболічного навантаження (ПТГ, гіперліпідемія), що знижує ризик прогресування основного та супровідних захворювань.

**Перспективою подальших досліджень** у цьому напрямі є дослідження впливу «Антралю» на інші ланки патогенезу НАСГ і механізми його прогресування на тлі ожиріння та ХОЗЛ.



## Список літератури

1. Анохіна А.А. Неалкогольна жирова хвороба печінки як мультисистемне метаболічне захворювання: особливості профілактики та лікування // Гепатологія. — 2018. — Т. 7, № 3. — С. 35—40.
2. Бабак О.Я., Фадєєнко 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 антраля у комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит із супутнім стеатозом печінки // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. — 2011. — № 2(41). — С. 304—307.
4. Кузьмінів Б.П., Матисік С.І., Зауляк Т.С., Микитчак Т.І. Оцінка гострої токсичності гепатопротектора антраля на альтернативних тест-системах // Environment & Health. — 2016. — № 2. — С. 43—46.
5. Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М. та ін. Нутригенетична характеристика хворих з неалкогольною жиророю печінки на тлі метаболічного синдрому // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — № 6(104). — С. 7—13.
6. Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Антонів А.А. Інтенсивність оксидативного стресу та стан окремих чинників антиоксидантного захисту в динаміці лікування антралем хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень // EUMJ. — 2020. — № 8(2). — С. 129—136.
7. Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Антонів А.А. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — Т. 19. — № 1(71). — С. 105—113.
8. Хухліна О.С., Дудка І.В., Дудка Т.В. та ін. Вплив цитопротектора Антраль на оксидантно-антиоксидантний гомеостаз у хворих на хронічний панкреатит // Гастроентерологія. — 2020. — С. 1—4.
9. Хухліна О.С., Дудка І.В., Дудка Т.В., Смандич В.С. Клінічна ефективність препарату Антраль у хворих на хронічний панкреатит // Панкреатологія. — 2020. — С. 1—3.
10. Ballestri S., Zona S., Targher G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2016. — N 31. — P. 936—944. PMID: 26667191.
11. 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. — N 9(2). — P. 65—90.
12. 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.
13. Tariq R., Axley P., Singal A.K. Extra-hepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease: a review // J. Clin. Exp. Hepatol. — 2020. — N 10(1). — P. 81—87. doi: 10.1016/j.jceh.2019.07.008. Epub 2019 Jul 25. PMID: 32025167. — PMID: PMC6995895.
14. Vigiно D., Jullian-Desayes I., Minoves M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. — 2017. — N 49(6). — 1601923. doi: 10.1183/13993003.01923-2016. PMID: 28596431.
15. Vigiно D., Martin M., Almeras N. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Low Liver Density Is Linked to Cardiovascular Comorbidity in COPD: An ECLIPSE Cohort Analysis // Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis. — 2019. — N 14. — P. 3053—3061. doi: 10.2147/COPD.S233834.
16. Vigiно D., Plazanet A., Bailly S. et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on long-term cardiovascular events and death in chronic obstructive pulmonary disease // Sci. Rep. — 2018. — N 8(1). — 16559. doi: 10.1038/s41598-018-34988-2. PMID: 30410123. — PMID: PMC6224555.
17. Yong S.H., Leem A.Y., Kim Y.S. et al. Hepatic fibrosis assessed using fibrosis-4 index is predictive of all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2020. — N 15. — P. 831—839.
18. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. — 2016. — N 64(1). — P. 73—84. doi: 10.1002/hep.28431.

О.С. Хухліна, О.Е. Гринюк

Буковинський державний медичний університет, Черновці

## Клиническая эффективность гепатопротектора в комплексной терапии неалкогольного стеатогепатита на фоне ожирения при коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких

**Цель** — установить эффективность применения «Антраля» относительно влияния на интенсивность клинических и биохимических синдромов неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) на фоне ожирения при коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материалы и методы.** Обследованы 65 больных с НАСГ с ожирением I степени и ХОБЛ 2—3 D. Пациентов разделили на две группы. Контрольная (n=32) получала терапию НАСГ («Эссенциале форте Н» («Санофи Авенсис/Наттерман энд Сайи ГмбХ») в дозе 300 мг по 2 капсулы три раза в сутки в течение 30 дней и базисную терапию ХОБЛ, основная (n=33) — кроме аналогичной базисной терапии ХОБЛ, «Антраль» («Фармак», Украина) в дозе 200 мг три раза в сутки в течение 30 дней. Средний возраст пациентов составил (56,30±3,21) года. Значения показателей 30 практически здоровых лиц использовали как референтные.

**Результаты.** По шкале субъективной оценки интенсивности астении после лечения у больных основной группы эффективность ее устранения превышала показатель больных контрольной группы в 3,9 раза (относительный риск — 3,87, 95% доверительный интервал — 1,16—12,91; p<0,05). Проявления диспепсии исчезали быстрее у больных основной группы. Применение «Антраля» в 3,7 раза больше вли-

яло на проявлення холестаза ( $p < 0,05$ ). Індекс маси тела  $> 32 \text{ кг/м}^2$  після лікування зафіксовано у 13 больних основної групи (39,4%) і 29 (90,6%) — контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Після лікування в течение місяця маркери цитоліза обнаружены у 1 (3,0%) і 9 (28,1%) пацієнтів відповідно (относительный риск — 9,28, 95% довірительный інтервал — 1,11—77,52;  $p < 0,05$ ). Повышенной активностью маркерів холестаза была у 5 (15,2%) і 22 (68,8%) пацієнтів. В динаміці лікування больних основної групи виявлено статистически значимое підвищення белоксинтезующей функції печені (содержание альбумінов увеличилось на 30,56% ( $p < 0,05$ ) относительно показателя в контрольной группе). В течение исследования случаев побочного действия препаратов не установлено.

**Выводы.** Применение «Антраля» в комплексной терапии больных с НАСГ с ожирением и ХОБЛ эффективнее по сравнению с традиционной терапией и способствовало устранению клинических синдромов НАСГ: астено-вегетативного, диспепсии, абдоминального дискомфорта, холестаза, гепатомегалии, биохимических синдромов: цитоліза, холестаза, мезенхимального воспаления, печеночно-клеточной недостаточности, а также снижению степени стеатоза печені.

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

O. S. Khukhlina, O. Ye. Hryniuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

## Clinical efficacy of hepatoprotector in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis against the background of obesity for comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease

**Objective** — to establish the *Antral* efficacy in terms its effects on the intensity of clinical and biochemical syndromes of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) against the background of obesity at comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Materials and methods.** The examinations involved 65 NASH patients with I degree obesity and COPD 2—3 D. The patients were divided into two groups: 32 patients control groups received NASH therapy (*Essentiale forte N* (Sanofi Avenis/Nutterman and Cie GmbH) 300 mg, 2 caps., 3 times per day) for 30 days and basic COPD therapy. The second, main group consisted of 33 NASH patients with I degree obesity and COPD 2—3 D, who along with the basic therapy for COPD received hepatoprotector *Antral* (Farmak, Ukraine) 200 mg, 3 times daily for 30 days. The mean age of the patients was  $56.3 \pm 3.21$  years. The comparison group consisted of 30 apparently healthy people (AHP). The values of 30 practically healthy individuals were used as reference.

**Results.** According to the scale of subjective assessment of the intensity of asthenia after treatment in patients of the main group, the effectiveness of its elimination was 3.9 times higher than that of patients in the control group (relative risk 3.87; 95% CI [1.16—12.91],  $p < 0.05$ ). The manifestations of dyspepsia disappeared faster in the patients of the main group. The use of *antral* 3.7 times more influenced the manifestations of cholestasis ( $p < 0.05$ ). Body mass index (BMI)  $> 32 \text{ kg/m}^2$  after treatment, which included a hypocaloric diet and *Antral*, remained in 13 patients in the main group (39.4%) versus 29 patients in control group (90.6%) ( $p < 0.05$ ). During one month after the treatment, markers of cytolysis remained in 9 patients in control group (28.1%), and in 1 patient of the main group (3.0%) (OR 9.28; 95% CI [1.11—77, 52],  $p < 0.05$ ). The increased activity of cholestasis markers after treatment remained only in 5 patients in the main group (15.2%) in comparison with 22 (68.8%) controls. In the dynamics of treatment of patients in the main group, significant increase in the protein-synthesizing function of the liver was revealed (albumin levels increased by 30.56% ( $p < 0.05$ ) relative to the indicator in the control group).

**Conclusions.** The use of *Antral* in the complex therapy of NASH of patients with the concomitant obesity and COPD was more effective than standard therapy in terms of removal of clinical NASH syndromes: asthenic-vegetative, dyspepsia, abdominal discomfort, cholestasis, hepatomegaly, degree of liver steatosis; biochemical syndromes: cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation, hepatocellular failure.

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

### Контактна інформація

Гринюк Ольга Євгенівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб  
E-mail: olha.hryniuk@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 9 жовтня 2020 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Хухліна О. С., Гринюк О. Є. Клінічна ефективність гепатопротектора в комплексній терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень // Сучасна гастроентерологія. — 2021. — № 1. — С. 17—24. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-17>.

Khukhlina OS, Hryniuk OYe. Clinical efficacy of hepatoprotector in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis against the background of obesity for comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology*. 2021;1:17-24. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-17>.