

understanding of different mechanisms of postural deformities in order to find an effective therapy options that will improve patient's quality of life.

The aim: clinical study of the prevalence of postural deformities in patients with Parkinson disease.

It is shown that postural deformities, which are based on a complex set of pathophysiological disorders, are quite common, although not "obligatory" sign of PD, they are found in 29.6% of examined patients. The most common type of PD is camptocormia, which significantly limits motor function and reduces the quality of life of patients at all stages of the disease. The age of onset of CC correlates with the age prevalence of PD. CC is noted more often in males, and SPT – in women. AK – a rare manifestation of PD, the detection of this deformity suggests the presence of patients with another neurodegenerative disease, or is the result of incorrect dopaminergic. The clinician should always keep in mind the wide range of differential diagnosis of posture disorders in order to correct them and prevent complications. The presence of severe postural deformities, especially in the early stages of PD, requires careful study of autonomic status to exclude possible MSA.

Key words: Parkinson's disease, postural deformities, camptocormia, Pisa syndrome, scoliosis, antecollis.

Рецензент – проф. Дельва М. Ю.

Стаття надійшла 29.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-148-152

УДК 616.36-003.826:616-056.527:616.24-007.272]-036.1-07-092-085.244

Хухліна О. С., Гринюк О. Є., Рощук О. І., Ляхович О. Д.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТРАЛЮ ПАЦІЄНТАМ ІЗ КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ – ВПЛИВ НА КОМПОНЕНТИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ВМІСТ У КРОВІ ГІДРОГЕНУ СУЛЬФІДУ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

olha.hryniuk@bsmu.edu.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом наукової теми НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів», № державної реєстрації 0119U101344.

Вступ. В останнє десятиліття спостерігається чітка тенденція до зростання частоти випадків коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) в Україні та у світі [1, 2], що зумовлює потребу в проведенні досліджень патогенетичних механізмів взаємообтяження та пошуку нових засобів щодо попередження прогресування даної коморбідної патології. Відомо, що важливим механізмом прогресування дифузних запальних захворювань печінки є фіброзування печінкової тканини із прогресуючим зменшенням площі функціонуючих гепатоцитів та наростанням печінково-клітинної недостатності [3, 4]. Фіброз печінки (ФП) виникає внаслідок активації системи перисинусоїдальних зірчастих клітин Іто, які за умов запалення, активації оксидативного та нітрозитивного стресу, ендотоксикозу тощо перетворюються на міофібробластоподібні клітини та починають посилено синтезувати білкові (колаген) та вуглеводно-білкові компоненти позаклітинного матриксу (ПКМ), які у підвищеній кількості накопичуються перичелюлярно, перисинусоїдально, цетрлобулярно, а також поширюються перипортально та захоплюють портальні тракти [5, 6]. Наслідком ХОЗЛ є розвиток фіброзу легень, який зумовлений впливом тривалого запалення не лише слизової оболонки бронхів, але і стінки бронхів, перибронхіального запалення, процеси ремоделювання бронхів, гіпоксія, легенева гіпертензія тощо [7, 8]. Його кінцевою стадією є формування стільникової легені – грубої деформації легеневого малюнка із

заміщенням надмірно утвореною сполучною тканиною легеневої паренхіми [9]. Нещодавно вчені звернули увагу на роль гідрогену сульфідну (H₂S) у розвитку фіброзу печінки та легень [10]. Результати досліджень демонструють, що процеси фіброзування органів у сильній взаємозалежності корелюють з недостатністю ендогенного синтезу H₂S, зниженням активності H₂S-генеруючих ферментів у плазмі крові і безпосередньо в тканинах [11]. У хворих на цироз печінки встановлено істотне зниження вмісту в крові H₂S [12]. На тваринних моделях фіброзу різних органів продемонстровано значне зниження ендогенного H₂S рівня в плазмі крові і тканинах і гальмування H₂S-продукуючих ферментів, у той час, як введення екзогенного H₂S може пригнічувати розвиток фіброзу [13]. Зміна активності ферментів, що виробляють H₂S, та ендогенні рівні H₂S пов'язані з розвитком легеневого фіброзу [14]. Згідно з вищезгаданими дослідженнями, екзогенний H₂S вважається протективним чинником проти розвитку фіброзу легень при порівняно низькій дозі від 1,4 мкмоль/кг маси тіла 2 рази на день до 28 мкмоль/кг один раз на день [15]. Однак, висока концентрація H₂S (>500 ppm) може викликати набряк легень і призвести до хронічного запалення та легеневого фіброзу [16]. Комплексні дослідження гомеостазу H₂S відкривають нові механізми взаємообтяження НАСГ та ХОЗЛ, встановлені нами і спонукають до пошуку адекватних шляхів корекції виявлених розладів.

Відомим на сьогодні і широко вживаним препаратом протизапальної, антиоксидантної, імуномодулювальної, гепатопротекторної дії є препарат Антраль, який знайшов своє застосування гепатології [17, 18], панкреатології [19, 20], клініці інфекційних хвороб [21] тощо. Наші попередні дослідження застосування Антраля у пацієнтів з НАСГ, ожирінням та ХОЗЛ вказують на досить потужні антиоксидантні, мембраностабілізуючі, гіполіпідемічні та протизапальні власти-

вості Антралю [22, 23]. Не проводились дослідження впливу Антралю на процеси фіброзування печінкової тканини у хворих на НАСГ, ожиріння залежно від стадії комор бідного ХОЗЛ, що зумовлює актуальність даної теми.

Мета дослідження – встановити особливості біохімічних маркерів фіброзу печінки при НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння та ХОЗЛ (GOLD 2B, 3D), встановити ефективність впливу Антралю на стан білкових та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу, показники FibroTest, на вміст у крові гідрогену сульфиду.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 60 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 В, D, з яких 32 хворих на ХОЗЛ 2В (1 група) та 28 хворих (2 група) на ХОЗЛ 3D отримували терапію ХОЗЛ (Симбікорт Турбухалер (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д) (АстраЗенека АБ, Швеція) інгаляційно 2 рази в день 60 днів; Беродуал (іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл) (Інститут де Ангелі, Італія / Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ) небулайзерні інгаляції 2 рази в день, Азитроміцин (Азитро Сандоз, Сандоз Україна) 500 мг 1 раз в день 10 днів, а також з метою лікування НАСГ отримували препарат Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день упродовж 60 днів. Середній вік пацієнтів склав (55,7±3,22) років. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з 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 ґенезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії (УСГ), стеатотесту.

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов (Наказ МОЗ України №555 від 27.06.2013 із урахуванням рекомендацій GOLD, 2019). Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації міжнародної робочої групи з ожиріння ВООЗ (1997 р.). Пацієнтам проводили вимірювання зросту та маси тіла, обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле (1): $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ (1)

Діагноз ожиріння встановлювали при значенні ІМТ більше 30 кг/м².

При надходженні хворих у стаціонар визначали маркери пошкодження, функціональний стан печінки за затвердженим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, протеїнограми, ліпидограми, іонограми, обчислення коефіцієнту де Рітіса. Усім хворим проводили антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та 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 визначали шляхом використання ратифікованого набору маркерів для кількісної біохімічної оцінки фіброзу «FibroTest» (BioPredictive, Франція).

Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за С.С. Тетянець (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М.С. Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) за О.Г. Архіповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіало-

вих кислот (СК) за допомогою наборів фірми «Даниш Ltd» (м. Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом М.Р. Ревіна (1976). Стан колагенолітичної активності (КЛА) плазми крові вивчали за інтенсивністю лізису колагену (лізис азоколу) за допомогою реактивів фірми «Даниш Ltd» (Львів). Вміст у крові колагену IV типу визначали шляхом імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів (ELISA). Вміст у крові H2S визначали спектрофотометричним методом [13].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), 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 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (М) ± стандартне відхилення (S). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стюдента, а також F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між змінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. 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 дослідження та їх обговорення. Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ залежно від наявності комор бідного ХОЗЛ вказує на вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП у хворих із вищою стадією ХОЗЛ 3D проти 2В: у 1-й групі – 1,8 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), хворих 2 групи – у 2,4 рази ($p < 0,05$) (табл.). Водночас, показник вмісту в крові ВОП (табл.), який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих 1 групи був вищий від показника у ПЗО у 1,4 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 групи – у 1,8 рази ($p < 0,05$), що вказує на паралельне підвищення деградації колагену на тлі його підвищеного синтезу. За коморбідності з НАСГ вміст у крові колагену IV типу був значно вищим від показника у ПЗО і залежав від стадії комор бідного ХОЗЛ: відповідно у хворих 1 та 2 груп – перевищення склало у 2,6 та 3,4 рази ($p < 0,05$) (табл.).

У хворих усіх груп було встановлено вірогідне зростання показників КЛА крові, інтенсивність якої перевищила показник у ПЗО у 1 групі – у 1,2 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 групи – у 1,6 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Показники вмісту в крові ГА вказують на вірогідне їх підвищення

Таблиця – Вміст у крові білкових, білково-вуглеводних компонентів сполучної тканини та показники фібротесту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння I ступеня за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень GOLD 2-3 стадії (групи 2В, 3Д) у динаміці комплексного лікування з додаванням Антралю (M±m)

Показники, од. вимірювання	Групи обстежених хворих				
	ПЗО	НАСГ із ХОЗЛ 2В до лік.	НАСГ із ХОЗЛ 2В після лікування	НАСГ із ХОЗЛ 3Д до лік.	НАСГ із ХОЗЛ 3Д після лік.
FibroTest, у.о.	0,18±0,01	0,39±0,02*	0,32±0,01*/#	0,46±0,01*	0,38±0,02*/#
БЗОП, мкмоль/л	41,48±3,72	73,23±2,96*	48,25±3,23#	97,38±3,42*	65,25±3,14*/#
ВОП, мкмоль/л	12,39±0,34	17,46±0,57*	14,38±0,35*/#	21,47±0,71*	16,23±0,67*/#
ГА, ммоль/л	5,54±0,02	6,47±0,12*	5,56±0,15 #	7,83±0,18 *	6,14±0,19*/#
СК, ммоль/л	1,92±0,02	2,81±0,07*	2,07±0,01*/#	3,79±0,08*	2,58±0,02*/#
КЛА, у.о.	0,84±0,01	0,98±0,01*	0,96±0,01*	1,36±0,01*	1,15±0,01*/#
Колаген IV типу, нг/мл	14,23±1,17	36,21±2,35*	27,89±1,72*/#	47,32±2,19*	33,27±2,08*/#
H2S, мкмоль/л	75,3±3,21	51,52±1,32*	63,83±1,28*/#	27,74±1,26*	40,13±1,22*/#

Примітки: * – зміни вірогідні у порівнянні з показником у ПЗО (P<0,05); # – зміни вірогідні при порівнянні показників до лікування (P<0,05).

у хворих обох груп спостереження (p<0,05) із вірогідним переважанням у хворих 2 групи (у 1,4 рази проти 1,2 рази у 1-й групі, p<0,05) (табл.). При цьому вміст у крові сіалових кислот перевищив показник у ПЗО відповідно у 1,5 та 1,9 рази (p<0,05), що вказує на істотне переважання процесів анаболізму компонентів ПКМ у паренхімі печінки та легень, і є додатковими факторами пошкодження. Зміни інтегрального показника, який вказує на стадію фіброзу печінки, а саме показника FibroTest, у хворих на НАСГ теж залежали від стадії ХОЗЛ. Зокрема, у хворих на ХОЗЛ 2В стадії показник перевищив дані у ПЗО у 2,2 рази (p<0,05), а у хворих на ХОЗЛ 3Д групи – у 2,6 рази (p<0,05). Водночас, вміст у крові H2S у хворих 1 та 2 груп був знижений і теж залежав від стадії ХОЗЛ: відповідно у 1,5 та 2,8 рази (p<0,05) у порівнянні з показником у ПЗО та наявністю міжгрупової різниці.

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ХОЗЛ із фоном НАСГ, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікопротеїнів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок недостатньої активації колагенолізу, істотного дисбалансу в системі метаболізму СТ, що призводить до прогресуючого фіброзування легень та печінки із порушенням їх функцій. Цьому сприяло порушення гомеостазу H2S. Протективна роль H2S у прогресуванні ХОЗЛ та жирової хвороби печінки пояснюється його антиоксидантним, антиапоптотичним, протизапальним, вазодилатуючим та антигіпоксантним ефектами, здатністю стимулювати ангиогенез, знижувати вміст проатерогенних ліпопротеїнів у крові та гальмувати активність фібробластів [14, 15]. Усі перелічені чинники є вірогідними факторами ризику та безпосередніми ланками патогенезу прогресування ХОЗЛ та НАСГ [1, 2], на які необхідно впливати шляхом адекватної медикаментозної підтримки [17, 19, 20].

Аналіз впливу препарату Антраль на процеси фіброзування у хворих на НАСГ за коморбідного ХОЗЛ вказує на вірогідний вплив препарату на анаболізм колагену, що відображало істотне зниження вмісту в крові БЗОП у хворих у 1 та 2 груп – у 1,5 рази у порівнянні з показником до лікування (p<0,05) (табл.), а також вірогідне зниження вмісту в крові колагену

IV типу – у 1,3 та 1,4 рази відповідно (p<0,05). Водночас, показник вмісту в крові ВОП (табл.), який є маркером катаболізму колагену, у хворих 1 групи в динаміці лікування знизився у 1,2 рази (p<0,05), а у хворих 2 групи – у 1,3 рази (p<0,05).

Вірогідне зниження показника КЛА крові у динаміці лікування було встановлено лише у хворих 2 групи – у 1,2 рази (p<0,05), у той час, як у 1 групі зміни показника були не вірогідні (p>0,05). Показники вмісту в крові

ГА вірогідно знизилась у хворих обох груп спостереження (p<0,05) – відповідно у 1,2 рази та 1,3 рази (p<0,05) (табл.). Одночасно зареєстроване зниження вмісту у крові сіалових кислот після лікування у хворих обох груп – відповідно у 1,4 та 1,5 рази (p<0,05), що вказує на потужну протизапальну активність Антралю. Це припущення підтверджують показники FibroTest у хворих на НАСГ та ХОЗЛ обох груп після 60 днів лікування, які знизилась у 1,2 рази (p<0,05). Водночас, вміст у крові H2S у хворих 1 та 2 груп після лікування зріс відповідно у 1,2 та 1,5 рази (p<0,05) у порівнянні з показником до лікування. Зростання вмісту в крові регулюючої фіброзної субстанції, а саме молекули H2S, є, ймовірно, тим чинником, завдяки якому досягається стан клінічної ремісії обох коморбідних захворювань, а інтенсивність фіброзування печінкової та легеневої тканини знижується.

Висновки.

1. У хворих на НАСГ із коморбідним ХОЗЛ, що виникли на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікопротеїнів, а також неефективну резорбцію новоутвореного колагену, незважаючи на компенсаторну активацію колагенолізу, що супроводжується дефіцитом гідрогену сульфідів, які в цілому призводять до прогресуючого фіброзування легень і печінки та порушення їх функцій.

2. Препарат Антраль при призначенні курсом упродовж 60 днів хворим на НАСГ на тлі ожиріння із коморбідним ХОЗЛ вірогідно гальмує процеси синтезу колагену IV типу та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки та легень, ймовірно посилює їх деградацію та сприяє відновленню пулу гідрогену сульфідів в крові. Комплексна терапія з використанням Антралю сприяє гальмуванню фіброзування печінки із вірогідним зниження інтегрального показника FibroTest у 1,2 рази (p<0,05).

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку – вивчення впливу Антралю на динаміку стану білкових та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу печінки та легень та вмісту у крові гідрогену сульфідів за умови 90- та 120-денного призначення, а також дослідження віддалених наслідків проведеного курсу лікування.

Література

1. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OYe, Hryniuk OYe. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnozyky, likuvannia. Chernivtsi; 2017. 188 s. [in Ukrainian].
2. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisniewsky J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Jour.* 2017 Jun 8;49(6):1601923. DOI: 10.1183/13993003.01923-2016.
3. Alukal JJ, Thuluvath PJ. Reversal of NASH fibrosis with pharmacotherapy. *Hepato Int.* 2019;13(5):534-545. DOI: 10.1007/s12072-019-09970-3.
4. Weiskirchen R. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Hepatic Fibrosis. *Cells.* 2020 Apr 29;9(5):1105. DOI: 10.3390/cells9051105.
5. Diadyk OO, Beketova Yul, Mintser OP, Sukhanova OO. Suchasni patomorfolohichni osoblyvosti ta perspektyvni napriamky diahnozyky nealkoholnoho steatohepatytu. *Art of medicine.* 2018;3(7):39-44. [in Ukrainian].
6. Chakraborty JB, Oakley F, Walsh MJ. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. *Int. J. Hepatol.* 2012;2012:648-915. DOI: 10.1155/2012/648915.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report [Internet]. 2019 [updated 2019 March 22]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
8. Vanfeteren LE, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir. Med.* 2016;4:911-924.
9. Vanfleteren LE. Does COPD stand for "Comorbidity with Pulmonary Disease"? *Eur Respir J.* 2015;45:14-17.
10. Koike S, Ogasawara Y. Sulfur atom in its bound state is a unique element involved in physiological functions in mammals. *Molecules.* 2016;21(12):17-53.
11. Fan HN, Chen NW, Shen WL, Zhao XY, Zhanget Z. Endogenous hydrogen sulfide is associated with angiotensin II type 1 receptor in a rat model of carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *Molecular Medicine Reports.* 2015;12(3):3351-3358. DOI: 10.3892/mmr.2015.3873
12. Nekrut DO, Zaichko NV, Strutyńska OB. Riven insulinopodibnogo faktorou rostu-1 ta gidrogensulfidu u shhuriv iznealkogolnoy zhyrovoyu xvoroboyu pechinky, asociyovanoyu iz giperhomocysteyinemiyyeyu. *Medychna ta klinichna ximiya.* 2017;19(1):40-46. [in Ukrainian].
13. Gerush IV, Ferenchuk OYe. Hydrogen sulfide and mitochondria. *Biopolymers and Cell.* 2019;35(1):3-15.
14. Kabil O, Moti N, Banerjee R. H2S and its role in redox signaling. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2014;1844(8):1355-1366.
15. Yuan S, Pardue S, Shen X, Alexander JS, Orr AW, Kevil CG. Hydrogen sulfide metabolism regulates endothelial solute barrier function. *Redox Biol.* 2016;9:157-166. DOI: 10.1016/j.redox.2016.08.004.
16. Bazhanov N, Ansar M, Ivanciuc T, Garofalo R, Casola A. Hydrogen sulfide: a novel player in airway development, pathophysiology of respiratory diseases, and antiviral defenses. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57:403- 10.
17. Anokhina AA. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky yak multysystemne metabolitne zakhvoriuvannia: osoblyvosti profilaktyky ta likuvannia. *Hepatolohiia.* 2018;7(3):35-40. [in Ukrainian].
18. Zvjaginceva TD. Primenenie preparata Antral' v lechenii nealkogol'nogo steatogepatita: nastojashchee i budushhee. *Zdorov'ya Ukrayiny XXI storichchja.* 2015;1(2):68-69. [in Russian].
19. Khukhlina OS, Dudka IV, Dudka TV, Smandych VS, Pavliuk VO. Vplyv tsytoprotektora Antral na oksydantno-antyoksydantnyi homeostaz u khvorykh na khronichnyi pankreatyt. *Zdorov'ya Ukrayiny.* 2020;16(485):59-60. [in Ukrainian].
20. Khukhlina OS, Dudka IV, Dudka TV, Smandych VS. Klinichna efektyvnist preparatu Antral u khvorykh na khronichnyi pankreatyt. *Zdorov'ya Ukrayiny.* 2020;3(57):17. [in Ukrainian].
21. Derbak MA, Arkhii EI, Koval Vlu, Derbak YaS. Vykorystannia antraliu u kompleksnii terapii khvorykh na khronichnyi virusnyi hepatyt iz suputnim steatozom pechinky. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu.* 2011;2(41):304-30. [in Ukrainian].
22. Khukhlina OS, Hryniuk OYe, Antoniv AA. Intensyvnysh' oksydatyvnoho stresu ta stan okremykh chynnykiv antyoksydantnoho zakhystu v dynamitsi likuvannya antralem khvorykh na nealkohol'nyy steatohepatyt, ozhyrinnya ta khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen'. *EUMJ.* 2020;8(2):129-136. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(2\):129-136](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(2):129-136). [in Ukrainian].
23. Khukhlina OS, Hryniuk, Antoniv AA. Treatment optimization of non-alcoholic steatohepatitis in obesity patients with comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease: correction of dyslipidemia and insulin resistance. *Contemporary gastroenterology.* 2020;1(71):105-113.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТРАЛЮ ПАЦІЄНТАМ ІЗ КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ – ВПЛИВ НА КОМПОНЕНТИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ВМІСТ У КРОВІ ГІДРОГЕНУ СУЛЬФІДУ

Хухліна О. С., Гринюк О. Є., Рошук О. І., Ляхович О. Д.

Резюме. В роботі оцінена ефективність Антралю та його вплив на фіброзоутворюючі процеси в печінці та легенях. У дослідження було включено 60 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), ожирінням I ст. та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) 2-3В, D, з яких 32 хворих на ХОЗЛ 2В (1 група) та 28 хворих (2 група) на ХОЗЛ 3D отримували терапію ХОЗЛ (Симбікорт Турбухалер (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д) (АстраЗенека АБ, Швеція) інгаляційно 2 рази в день 60 днів; Беродуал (іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл) (Інститут де Ангелі, Італія / Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмБХ) небулайзерні інгаляції 2 рази в день, Азитроміцин (Азитро Сандоз, Сандоз Україна) 500 мг 1 раз в день 10 днів, а також з метою лікування НАСГ пацієнти отримували препарат Антраль (Фармак, Україна) в дозі 200 мг 3 рази в день упродовж 60 днів.

Нами було встановлено, що у хворих на НАСГ із коморбідним ХОЗЛ, що виникли на тлі ожиріння істотно підвищений синтез колагену відповідно у хворих 1 та 2 груп у 2,6 та 3,4 рази порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Дані процеси супроводжувалися дефіцитом гідрогену сульфідну, відповідно у 1,5 та 2,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО.

Препарат Антраль при призначенні курсом упродовж 60 днів хворим на НАСГ на тлі ожиріння із коморбідним ХОЗЛ вірогідно гальмує процеси синтезу колагену IV типу та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки та легень, ймовірно посилює їх деградацію та сприяє відновленню пулу гідрогену сульфідну в крові. Комплексна терапія з використанням Антралю сприяє гальмуванню фіброзування печінки із вірогідним зниження інтегрального показника FibroTest у 1,2 рази ($p < 0,05$).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, фіброз, антраль.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF ANTRAL IN PATIENTS WITH COMORBIDAL COURSE OF NON-ALCOHOLIC STEATHEPATITIS, OBESITY AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – INFLUENCE ON CONNECTIVE TISSUE COMPONENTS AND BLOOD CONTENT OF HYDROGEN SULFIDE

Khukhlina O. S., Hryniuk O. Ye., Roshchuk O. I., Liakhovych O. D.

Abstract. The work evaluates the effectiveness of Antral and its effect on fibrotic processes in the liver and lungs. The study included 60 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), obesity of I degree and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 2-3B, D, of which 32 patients with COPD 2B (group 1) and 28 patients (group 2) COPD 3D received COPD therapy (Symbicort Turbuhaler (budesonide 160 mg/d + formoterol fumarate 4,5 mg/d) (AstraZeneca AB, Sweden) inhaled 2 times per day for 60 days, Berodual (ipratropium/fenoterol (250/500 mg/ml) (Institute de Angele Italy / Boehringer Ingelheim International GmbH) nebulizer inhalation 2 times per day, azithromycin (Azithro Sandoz, Ukraine Sandoz) 500 mg, 1 time per day for 10 days) and also they received Antral (Farmak, Ukraine) 200 mg, 3 times per day for 60 days as a hepatoprotector.

It was found that in NASH patients with comorbid COPD, which arose against the background of obesity, significantly increased collagen synthesis, respectively, in patients of the 1st and 2nd groups in 2,6 and 3,4 times in comparison with the group of apparently healthy persons (AHP) ($p < 0,05$). These processes were accompanied by a deficiency of hydrogen sulfide, respectively, in 1,5 and 2,8 times ($p < 0,05$) compared with the index in the AHP.

Antral, when administered as a course for 60 days to NASH patients against the background of obesity with comorbid COPD, probably inhibits the synthesis of type IV collagen and carbohydrate-protein components of the extracellular matrix of the liver and lungs, probably enhances their degradation and helps restore the pool of hydrogen sulfide in blood. Complex therapy of using Antral helps to inhibit liver fibrosis with a probable decrease in the integral FibroTest indicator by 1,2 times ($p < 0,05$).

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, fibrosis, antral.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.
Стаття надійшла 05.12.2020 року*