

УДК 616-008.9:[616.36-003.826+616.24-007.272]-056.257

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215388>

Хухліна О.С. , Гринюк О.Є. , Антонів А.А. , Каушанська О.В. 

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Порушення вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(6):489-495. doi: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215388

Резюме. Актуальність. Істотне зростання захворюваності на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у хворих на ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у світі зумовлює потребу в проведенні досліджень механізмів їх взаємообтяження та корекції метаболічних складових патогенезу й наслідків коморбідності. **Мета дослідження:** визначення стану показників глікемії, регуляції вуглеводного обміну й встановлення ефективності застосування антралю та комбінації антралю із поліконазолом щодо впливу на стан глікемії, ступінь інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. **Матеріали та методи.** 160 хворих розподілені на 3 групи. Перша група — 35 хворих на НАСГ із ожирінням I ст., 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2–3 D — друга група та 35 хворих на ХОЗЛ 2–3 D — третя група. Залежно від проведеного лікування друга група хворих була розподілена на 3 підгрупи, з яких 25 хворих (1 л підгрупа — контрольна) отримували терапію НАСГ (есенціальні фосфоліпіди 300 мг по 2 капсули тричі на день 60 днів) та базисну терапію ХОЗЛ. Друга підгрупа (основна, 2 л) — 35 хворих, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ для лікування НАСГ як гепатопротектор отримували антраль 200 мг тричі на день 60 днів. Третя підгрупа (основна, 3 л) — 30 хворих, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ для лікування НАСГ отримували антраль 200 мг тричі на день та, додатково, поліконазол 20 мг після вечері упродовж 60 днів. Групу порівняння становили 30 практично здорових осіб. **Результати.** У хворих першої та другої груп до лікування встановлено незначне вірогідне підвищення рівня глікемії натще відповідно на 10,9 та 14,3 % ($p < 0,05$), вмісту в крові постпрандіальної глюкози — на 18,6 та 34,4 % ($p < 0,05$), у той час як у хворих третьої групи зміни показників були невірогідні. Після лікування у хворих 2 л та 3 л підгруп зниження глікемії натще становило 8,9 % ($p < 0,05$), у той час у 1 л підгрупі виявлено незначне її зниження — 3,4 % ($p > 0,05$). Вміст постпрандіальної глюкози в крові у хворих усіх груп знизився, відповідно у 1 л, 2 л та 3 л підгрупах на 10,6, 21,3 та 21,9 %, порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$). Максимальне зниження вмісту в крові інсуліну (у 1,9 раза) та ступеня інсулінорезистентності (на 46,8 %) також спостерігалось у 3 л підгрупі ($p < 0,05$). **Висновки.** Призначення антралю впродовж 60 днів призвело до вірогідної корекції глікемії у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ, що супроводжувалось вірогідним зниженням рівня інсуліну ($p < 0,05$), вмісту постпрандіальної глюкози та ступеня інсулінорезистентності ($p < 0,05$).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит; хронічне обструктивне захворювання легень; ожиріння; антраль; поліконазол

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Гринюк Ольга Євгенівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; факс: (0372) 55-37-54; e-mail: hryniuk.olha@gmail.com; контактний тел.: +38 (097) 188-17-84.

For correspondence: Olha Hryniuk, PhD student, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, HSEI of Ukraine "Bukovinian State Medical University", 2, Theatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine; fax: (0372) 55-37-54; e-mail: hryniuk.olha@gmail.com; contact tel.: +38 (097) 188-17-84.

Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є прогресуючою формою неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) і характеризується ознаками активного цитолізу гепатоцитів, мезенхімального запалення та морфологічними змінами печінки: на тлі стеатозу та балонної дистрофії гепатоцитів прогресує поліморфноклітинна інфільтрація печінкової тканини, формуються центролобулярні некрози, прогресують перичелюлярний, перисинусоїдальний, перивенулярний фіброз, що відрізняє НАСГ від стеатозу печінки [1–5].

Важливо зазначити, що тісний патогенетичний зв'язок НАСГ із ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), артеріальною гіпертензією та дисліпідемією дозволяє розглядати НАЖХП як печінкову маніфестацію метаболічного синдрому (МС). Генетичні фактори, ІР та розлади ліпогенезу, зміни складу кишкової мікробіоти, субклінічне запалення та окиснювальний стрес відіграють важливу роль у патофізіології НАСГ [6]. Стадія фіброзу прогнозує ризик печінкових ускладнень [7] і, за деякими даними, серцево-судинних подій [8, 9].

Щодо взаємозв'язку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та НАСГ, то ступінь тяжкості ХОЗЛ у низці досліджень визначають як незалежний предиктор стеатозу печінки разом з іншими параметрами, такими як ожиріння та ІР, коли ступінь стеатозу в прямій взаємозалежності корелює з підвищенням вмістом у крові прозапальних цитокінів [10], що підтверджує припущення щодо наявності спільних патофізіологічних механізмів між НАСГ та ХОЗЛ. Згідно із сучасними даними, не лише ІР може призводити до НАСГ, але й сама НАЖХП може бути причиною печінкової ІР [1–3, 5, 7, 9]. Так, існують докази того, що і пацієнти із стеатозом, і хворі на НАСГ мають ризик розвитку повномасштабного МС або його компонентів, а також розвитку цукрового діабету типу 2 (рівень доказовості II за AISF) [11].

Багато питань щодо порушень вуглеводного обміну та можливості його корекції у хворих на НАСГ та ХОЗЛ залишаються нез'ясованими, що зумовлює потребу в проведенні досліджень в цьому напрямку. На даний час не розроблено чітких схем ведення пацієнтів з НАСГ, терапія спрямована на зменшення факторів ризику та усунення прогресування патології печінки чи попередження фіброзоутворення [12]. На противагу, протоколи діагностики та лікування ХОЗЛ існують, але зовсім немає даних про шляхи корекції коморбідності цих патологій [13].

Цитопротекторний засіб антраль є координаційною сполукою алюмінію та амінокарбонової кислоти, за рахунок такої будови він низькотоксичний, характеризується різноплановими терапевтичними властивостями та не має побічних ефектів. Антраль стимулює глікогенез, синтез білка й фосфоліпідів, має антиоксидантну дію та нейтралізує вільні радикали кисню завдяки наявності оксиметильної групи в бензольному кільці [14, 15]. Даний засіб характеризується потужною цитопротекторною, протизапальною, іму-

номодуючою дією, потенціює дію гіполіпідемічних засобів. Наші попередні дослідження вказують на вірогідну самостійну ліпідкоригувальну дію антралю, здатність знижувати вміст у крові загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та триацилгліцеролів, вірогідно знижувати ступінь стеатозу гепатоцитів [16]. Однак робіт, які були б присвячені дослідженню ймовірного впливу антралю, а також його комбінації з поліконазолом на параметри глікемії та інсулінемії у динаміці лікування хворих на НАСГ із коморбідними ожирінням та ХОЗЛ, у доступній літературі ми не знайшли.

Метою дослідження було визначення стану показників глікемії, регуляції вуглеводного обміну й встановлення ефективності застосування антралю та комбінації антралю із фітостатином щодо впливу на стан глікемії, ступінь інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ.

Матеріали та методи

Обстежено 160 хворих, з яких 35 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. (перша група), 90 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2–3 D (друга група) та 35 хворих на ХОЗЛ 2–3 D (третя група). Середній вік пацієнтів становив $55,70 \pm 3,22$ року. До групи порівняння увійшло 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Друга група обстежуваних була розподілена на 3 підгрупи залежно від проведеного лікування, з яких 25 хворих (1л підгрупа — контрольна) отримували базисну терапію НАСГ (есенціальні фосфоліпіди 300 мг, 2 капс. тричі на день, 60 днів) та терапію ХОЗЛ (будесонід 160 мкг/добу і формотеролу фумарат 4,5 мкг/добу) інгаляційно двічі на день 60 днів; іпратропійум/фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції двічі на день, азитроміцин 500 мг 1 раз на день 10 днів. Друга підгрупа (основна, 2л) — 35 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2–3 D, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ для лікування НАСГ як гепатопротектор отримували антраль 200 мг 3 рази на день 60 днів. Третя підгрупа (основна, 3л) — 30 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2–3 D, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ для лікування НАСГ як гепатопротектор отримували антраль 200 мг 3 рази на день та, додатково, поліконазол 20 мг після вечері впродовж 60 днів.

Діагноз НАСГ встановлювали, керуючись уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. Критерії виключення: хронічні дифузні захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результати ультрасонографії із зсувнохвильовою еластографією, 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 росту та маси тіла, обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле (1): $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{ріст}^2 \text{ (м)}$. Діагноз ожиріння встановлювали при значенні ІМТ більше 30 кг/м². Усім хворим проводили антропометрію для визначення типу ожиріння з визначенням окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) та індексу талія/стегна ($ІТС = ОТ/ОС$).

При надходженні хворих до стаціонару визначали функціональний стан і маркери пошкодження печінки за затвердженим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, протеїнограми, ліпідограми, коагулограми, обчислення коефіцієнта де Рітца. 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).

Стан вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест (ГТТ)) глюкозо-оксидазним методом, за вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) методом імуноферментного аналізу, вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) — за допомогою стандартних наборів реактивів Simko Ltd (м. Львів) за методом В.А. Королева. Ступінь ІР встановлювали за величиною ІМТ, ОТ/ОС; індексом НОМА-ІР (Matthews D.R. et al.), який обчислювали із використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

Дослідження схвалено до виконання комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 2 від 17.10.2019 р.).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, що були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро — Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні

показники, що мали нормальний розподіл, наведені у вигляді: середнє (М) $\pm$ стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані наведені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) як міри розсіювання. Для порівнянь даних, що мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стюдента, 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 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

Аналіз проведених досліджень показників глікемії, інсулінемії та індексів ІР у хворих на НАСГ з ізольованим і коморбідним перебігом з ХОЗЛ та ожирінням показав, що у хворих першої та другої груп встановлено незначне вірогідне підвищення рівня глікемії натще відповідно на 10,9 та 14,3 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю, на протизагу невірогідним змінам показників у хворих третьої групи (табл. 1).

Аналізуючи показники постпрандіальної глікемії, при проведенні ГТТ відзначено зростання вмісту глюкози через 120 хв після навантаження у хворих першої та другої груп — відповідно на 18,6 та 34,4 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками у групі ПЗО, у третій групі зміни були невірогідні ($p > 0,05$).

Нами було виявлено вірогідну гіперінсулінемію: вміст інсуліну в крові натще у хворих першої групи перевищував показник у групі ПЗО у 2,4 раза, у хворих другої групи — в 2,9 раза ($p_{1-2} < 0,05$) (табл. 1). У хворих на НАСГ та ожиріння на наявність порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну вказує вірогідне підвищення індексу НОМА-ІР натще (відповідно у першій та другій групах — у 2,4 та 2,9 раза ($p < 0,05$)) з наявністю вірогідної різниці між даними групами ($p < 0,05$). Вміст інсуліну в крові у хворих на ХОЗЛ з нормальною масою тіла, хоч і не вірогідно,

Таблиця 1. Показники глікемії і ступеня інсулінорезистентності в обстежених хворих і практично здорових осіб (М $\pm$ m)

Показник	Групи обстежених хворих і ПЗО			
	ПЗО, n = 30	НАСГ + Ож (група 1), n = 30	НАСГ, Ож + ХОЗЛ (група 2), n = 40	ХОЗЛ (група 3), n = 35
Глюкоза натще, ммоль/л	5,12 $\pm$ 0,10	5,68 $\pm$ 0,13*	5,85 $\pm$ 0,11*, **	5,27 $\pm$ 0,09**, ***
Глюкоза через 2 год, ммоль/л	7,41 $\pm$ 0,21	8,79 $\pm$ 0,27*	9,96 $\pm$ 0,25*, **	7,73 $\pm$ 0,21**, ***
Інсулін, мкОД/мл	9,93 $\pm$ 2,11	23,35 $\pm$ 2,38*	28,52 $\pm$ 2,26*, **	15,85 $\pm$ 2,14**, ***
HbA1c, %	5,05 $\pm$ 0,12	5,53 $\pm$ 0,10*	5,67 $\pm$ 0,11*, **	5,09 $\pm$ 0,15**, ***
НОМА-ІР	1,29 $\pm$ 0,07	3,04 $\pm$ 0,12*	3,70 $\pm$ 0,13*, **	2,05 $\pm$ 0,10*, **, ***

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); *** — різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ ($p < 0,05$).

перевищував показник у ПЗО в 1,6 раза ($p > 0,05$), що сприяло вірогідному зростанню НОМА-IR в 1,6 раза ($p < 0,05$). Тобто наявність IP у хворих на ХОЗЛ за відсутності ожиріння вказує на ймовірний вплив ХОЗЛ на патогенез прогресування НАСГ за їх коморбідності. Внаслідок яких механізмів розвивається IP у хворих на ХОЗЛ, невідомо, в цьому і буде полягати перспектива нашого подальшого дослідження.

Аналізуючи результати дослідження ступеня глікозилювання гемоглобіну, а саме вірогідне збільшення відносного вмісту HbA1c у хворих першої та другої груп, який перевищував показник у ПЗО відповідно на 9,5 та 12,3 % ($p < 0,05$), ми дійшли висновку щодо наявності епізодів латентної гіперглікемії (табл. 1) у даного контингенту пацієнтів з ожирінням. Усі досліджувані параметри є вірогідними факторами ризику та безпосередніми ланками патогенезу прогресування НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ.

Наступним етапом нашого дослідження було встановити ефективність застосування антралю та комбінації антралю із поліконазолом щодо впливу на стан глікемії, ступінь IP у хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ. Аналізуючи отримані дані, встановили, що у хворих 2л та 3л підгруп рівень глікемії натще після лікування нормалізувався (зниження становило 8,9 % ($p < 0,05$)), у той час у 1л підгрупі зниження становило 3,4 % ($p > 0,05$) із нормалізацією показника (табл. 2). Дослідження вмісту постпрандіальної глюкози в крові у хворих усіх груп показали зниження рівня даного показника на 10,6, 21,3 та 21,9 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$) із нормалізацією показників.

Аналізуючи вміст інсуліну в крові натще, який у хворих до лікування перевищував референтні значення, ми встановили, що після проведеної корекції вірогідно знизився лише у хворих 2л та 3л груп відповідно в 1,8 та 1,9 раза ($p < 0,05$) (табл. 2) із нормалізацією показника.

Після проведеного лікування було встановлено вірогідне зниження індексу НОМА-IR натще у хворих усіх груп (відповідно в 1л групі — на 11,1 %, у хворих 2л

групи — на 46,2 % та у 3л групі обстежених — на 46,8 % ($p < 0,05$)) з наявністю вірогідної різниці між групами 1л та 2л, 1л та 3л ($p < 0,05$), що вказує на позитивний вплив антралю щодо подолання IP. Отримані попередні дані дозволяють припустити, що антраль необхідно рекомендувати хворим на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ з метою відновлення чутливості периферичних тканин до інсуліну.

Під впливом терапії відмічалось вірогідне зниження відносного вмісту HbA1c у хворих 2л та 3л груп відповідно на 9,2 та 11,1 % ($p < 0,05$), що зумовлює, ймовірно, протективний вплив антралю щодо процесів глікозилювання гемоглобіну внаслідок відновлення чутливості інсулінових рецепторів порівняно з відсутністю такого впливу есенціальних фосфоліпідів у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ.

Обчислення отриманих показників, згідно з теорією шансів, показало ймовірність усунення IP інсуліночутливого органа — печінки внаслідок проведеного курсу лікування із призначенням як гепатопротектора антралю у комбінації із поліконазолом порівняно з есенціальними фосфоліпідами (відношення шансів (OR) 3,47, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,23–9,79), а при застосуванні лише антралю без будь-яких додаткових засобів OR 3,09, 95% ДІ 1,11–8,63.

Обговорення

У хворих на НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ був встановлений максимально маніфестований синдром IP, який, ймовірно, є первинним (спадкова схильність), а можливо, формується вторинно у зв'язку з ураженням печінки на тлі стеатозу. Вірогідні маркери IP (зростання НОМА-IR) у хворих на ХОЗЛ за відсутності ожиріння вказують на істотний вплив ХОЗЛ у патогенезі НАСГ за їх коморбідності.

Однією з причин зростання IP є феномен глікозилювання транспортних і структурних білків мембран, у тому числі інсулінових рецепторів, що, в свою чергу, сприяє зниженню чутливості останніх до впливу гормону і зумовлює прогресування тканинної IP [17, 18].

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну у хворих на НАСГ, ожиріння й ХОЗЛ до та після проведеної 60-денної терапії та у практично здорових осіб ($M \pm m$)

Група обстежених		Показник				
		Глюкоза натще, ммоль/л	Глюкоза через 2 год, ммоль/л	Інсулін, мкОД/мл	HbA1c, %	НОМА-IR
ПЗО		5,12 $\pm$ 0,10	7,41 $\pm$ 0,21	9,93 $\pm$ 2,11	5,05 $\pm$ 0,12	1,29 $\pm$ 0,07
До лікування	1л	5,86 $\pm$ 0,09*	9,96 $\pm$ 0,26*	28,50 $\pm$ 2,23*	5,67 $\pm$ 0,11*	3,7 $\pm$ 0,1*
	2л	5,85 $\pm$ 0,09*	9,95 $\pm$ 0,25*	28,53 $\pm$ 2,26*	5,67 $\pm$ 0,10*	3,70 $\pm$ 0,12*
	3л	5,83 $\pm$ 0,10*	9,97 $\pm$ 0,22*	28,52 $\pm$ 2,25*	5,68 $\pm$ 0,11*	3,70 $\pm$ 0,13*
Після лікування	1л	5,67 $\pm$ 0,08*	8,90 $\pm$ 0,25*, **	25,37 $\pm$ 2,18*	5,29 $\pm$ 0,13	3,29 $\pm$ 0,11*, **
	2л	5,33 $\pm$ 0,07**, ***	7,83 $\pm$ 0,20**, ***	15,29 $\pm$ 2,17**, ***	5,15 $\pm$ 0,10**	1,99 $\pm$ 0,05*, **, ***
	3л	5,31 $\pm$ 0,05**, ***	7,69 $\pm$ 0,21**, ***	15,12 $\pm$ 2,14**, ***	5,09 $\pm$ 0,12**	1,97 $\pm$ 0,06*, **, ***

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); *** — різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 1л групи ($p < 0,05$).

Дані, що ми отримали, підтверджують наші гіпотези про те, що синдром ІР був первинним і саме він став підґрунтям до розвитку НАЖХП. Додаткові провокуючі фактори, такі як гіпоксія та респіраторний ацидоз, присутні при ХОЗЛ, а також, ймовірно, побічна дія інгалаційних глюкокортикоїдів (несприятливі метаболічні ефекти: гіперглікемія, гіперліпідемія тощо), які включені в базисну терапію ХОЗЛ групи D, сприяли підвищенню ступеня ІР та прогресуванню метаболічних зрушень у хворих на НАСГ та ожиріння. Отже, передумовами розвитку НАЖХП у хворих на НАСГ та ожиріння є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, зростання ступеня глікозилювання транспортних білків, компенсаторна гіперінсулінемія, зростання ступеня периферичної ІР тканин, які поглиблюються за коморбідного ХОЗЛ.

Аналізуючи отримані дані, ми встановили, що ефективність запропонованої терапії, а саме більш інтенсивне зниження постпрандіальної глюкози, вмісту в крові інсуліну та зниження ступеня ІР спостерігалось в групах хворих, які отримували антраль. Максимальне зниження ІР встановлено в групі, яка отримувала комбінацію антраля та поліконазолу, порівняно з групою хворих, які отримували есенціальні фосфоліпіди. Механізми зниження постпрандіальної глікемії та ступеня ІР під час призначення антраля впливають з його хімічних характеристик. Препарат має потужні антиоксидантні властивості, що і дозволяє віднести його до гепатопротекторів. Антиоксидантна дія зумовлена як властивостями металу, що входить до його складу, так і фармакологічною активністю N-фенілантранілової кислоти, що є основою низки нестероїдних протизапальних засобів. Антраль пригнічує пероксидне окиснення ліпідів, нейтралізує вільні радикали кисню в крові та тканинах за рахунок наявності оксиметильної групи в N-положенні бензольного кільця [14, 15, 19]. Препарат відновлює ліпотропну та протейнсинтетичну функції печінки (відновлюючи чутливість інсулінових рецепторів до впливу гормону, стимулюючи β -окиснення жирних кислот та підсилюючи синтез фосфоліпідів), характеризується капіляропротекторними, протиекседативними та анальгезуючими властивостями. Антраль стабілізує мембрани лізосомальних ферментів, зменшує міграцію клітин у вогнище запалення, гальмує дегрануляцію базофілів, інгібує циклооксигеназу, тим самим пригнічує синтез медіаторів запалення, брадікініну та нейроактивних речовин, що забезпечує анальгезуючий ефект [14, 15].

Висновки

1. Для хворих на НАСГ із супровідними ХОЗЛ групи D та ожирінням характерний вищий вміст у крові інсуліну (у 2,9 проти 2,4 раза при НАСГ без ХОЗЛ), постпрандіальної глюкози (у 1,3 проти 1,2 раза при НАСГ без ХОЗЛ), вищий ступінь інсулінорезистентності (НОМА-ІР) (2,9 проти 2,4 раза при НАСГ без ХОЗЛ). У хворих на ХОЗЛ 2–3-ї ст. групи D із нормальною масою тіла НОМА-ІР перевищує референтні значення в 1,6 раза ($p < 0,05$).

2. У хворих на НАСГ, ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ на тлі запропонованої 60-денної терапії антралем та поліконазолом рівень постпрандіальної гіперглікемії повернувся до нормальних показників, істотно знизився вміст у крові інсуліну порівняно з даними до лікування, зменшився ступінь інсулінорезистентності (НОМА-ІР) (на 46,8 %, $p < 0,05$). Згідно з теорією шансів, ймовірність усунення ІР внаслідок застосування антраля у комбінації із поліконазолом порівняно з есенціальними фосфоліпідами становить: OR 3,47, 95% ДІ 1,23–9,79, а при застосуванні лише антраля без будь-яких додаткових засобів OR 3,09, 95% ДІ 1,11–8,63.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та їх власних фінансових інтересів, які могли б тлумачитись як такі, що впливають на результати та інтерпретацію їх рукопису.

References

1. Anokhina AA. Non-alcoholic liver disease as a multi-systemic metabolic disease: prevention and treatment. *Praktykujuchyj likar*. 2018;7(3):35–40. (in Ukrainian).
2. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):419–430. doi:10.2337/dc16-1787.
3. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA, Oshmyanskaya NYu. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologia*. 2017;51(3):188–95. doi:10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635. (in Ukrainian).
4. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, Smandych VS, Matushchak MR. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2019;72(4):523–526.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65–90. doi:10.1159/000443344.
6. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol*. 2020 Jul-Aug;19(4):359–366. doi:10.1016/j.aohp.2020.03.001.
7. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389–97.e10. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043.
8. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1136–50. doi:10.1016/j.metabol.2015.09.017.
9. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016 Sep;65(3):589–600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013.
10. Lonardo A, Nascimbeni F, Ponz de Leon M. Nonalcoholic fatty liver disease and COPD: is it time to cross the diaphragm? *Eur Respir J*. 2017 Jun 8;49(6):1700546. doi:10.1183/13993003.00546-2017.
11. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and

future directions. *Dig Liver Dis.* 2017 May;49(5):471-483. doi:10.1016/j.dld.2017.01.147.

12. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018 Jul;24(7):908-922. doi:10.1038/s41591-018-0104-9.

13. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2017 Jun 8;49(6):1601923. doi:10.1183/13993003.01923-2016.

14. Sadikova SI, Tagaeva MH, Dzhaliolova SH, Rustamova MT. Chronic liver disease of viral etiology - therapy with modern principles. *Bulletin of Medical Association of Uzbekistan.* 2015;(2):85-88. (in Russian).

15. Kuzminov BP, Matysik SI, Zazuliak TS, Mykytchak TI. Evaluation of antral hepatoprotector acute toxicity in alternative test-systems. *Environment and health.* 2016;(78):43-46. doi:10.32402/dovkil2016.02.043. (in Ukrainian).

16. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S, Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepa-*

tology. 2016 Nov;64(5):1577-1586. doi:10.1002/hep.28785.

17. Fadieienco GD, Kushnir IE, Chernova VM, et al. Nutrigenetic characteristics of patients with nonalcoholic liver disease combined with metabolic syndrome. *Modern Gastroenterology.* 2018;(104):7-13. doi:10.3978/MG-2018-6-7. (in Ukrainian).

18. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431.

19. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology.* 2015 Nov;62(5):1417-32. doi:10.1002/hep.27999.

Отримано/Received 10.08.2020

Рецензовано/Revised 29.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 15.10.2020 ■

Information about authors

O.S. Khukhlina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: oksanakhukhlina@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6259-2863>

O.Ye. Hryniuk, PhD student of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: hryniuk.olha@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7899-2287>

A.A. Antoniv, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-512X>

O.V. Kaushanska, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kaushanska.olenabsmu.edu.ua; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3656-4142>

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

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

Нарушение углеводного обмена у больных с неалкогольным стеатогепатитом, ожирением и хронической обструктивной болезнью легких

Резюме. Актуальность. Существенный рост заболеваемости неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) у больных с ожирением и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в мире обуславливает потребность в проведении исследований механизмов их взаимного утяжеления и коррекции метаболических составляющих патогенеза и последствий коморбидности. **Цель исследования:** определение состояния показателей гликемии, регуляции углеводного обмена и установление эффективности применения антраля и комбинации антраля с поликоказолом относительно влияния на состояние гликемии, степень инсулинорезистентности у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения при коморбидности с хроническим обструктивным заболеванием легких. **Материалы и методы.** 160 больных разделены на 3 группы. Первая группа — 35 больных НАСГ с ожирением I ст., 90 больных НАСГ с ожирением I ст. и ХОБЛ 2–3 D — вторая группа и 35 больных ХОБЛ 2–3 D — третья группа. В зависимости от проводимого лечения вторую группу больных разделили на 3 подгруппы, из которых 25 больных (1л подгруппа — контрольная) получали терапию НАСГ (эссенциальные фосфолипиды 300 мг по 2 капсулы 3 раза в день 60 дней) и базисную терапию ХОБЛ. Вторая подгруппа (основная, 2л) — 35 больных, кроме аналогичной базисной терапии ХОБЛ для лечения НАСГ в качестве гепатопротектора получали антраль 200 мг 3 раза в день 60 дней. Третья подгруппа (основная, 3л) — 30 больных, кроме аналогичной базисной

терапии ХОБЛ для лечения НАСГ получали антраль 200 мг 3 раза в день и, дополнительно, поликоказол 20 мг после ужина в течение 60 дней. Группу сравнения составили 30 практически здоровых людей. **Результаты.** У больных первой и второй групп до лечения установлено незначительное достоверное повышение уровня гликемии натощак соответственно на 10,9 и 14,3 % ($p < 0,05$), содержание в крови постпрандиальной глюкозы — на 18,6 и 34,4 % ($p < 0,05$), в то время как у больных третьей группы изменения показателей были незначительными. После лечения у больных 2л и 3л подгрупп снижались гликемии натощак составило 8,9 % ($p < 0,05$), в то время в 1л подгруппе выявлено незначительное ее снижение — 3,4 % ($p > 0,05$). Содержание постпрандиальной глюкозы в крови у больных всех групп снизилось, соответственно в 1л, 2л и 3л подгруппах на 10,6, 21,3 и 21,9 %, по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$). Максимальное снижение содержания в крови инсулина (в 1,9 раза) и степени инсулинорезистентности (на 46,8 %) также наблюдалось в 3л подгруппе ($p < 0,05$). **Выводы.** Назначение антраля в течение 60 дней привело к достоверной коррекции гликемии у больных НАСГ с ожирением и ХОБЛ, сопровождалось достоверным снижением уровня инсулина ($p < 0,05$), содержания постпрандиальной глюкозы и степени инсулинорезистентности ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит; хроническое обструктивное заболевание легких, ожирение; антраль; поликоказол

O.S. Khukhlina, O.Ye. Hrinuk, A.A. Antoniv, O.V. Kaushanska
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Disorders of carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis, obesity and chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. Background. A significant increase in the incidence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the world requires the study of the mechanisms of their mutual aggravation, and correction of the metabolic components of pathogenesis and the consequences of concomitant pathology. The purpose was determination of the state of glycemic parameters, regulation of carbohydrate metabolism and evaluation of the effectiveness of antral and the combination of antral with policosanol use in terms of the effect on the state of glycemia, the degree of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis against the background of obesity combined with chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods.** One hundred and sixty patients were screened and divided into 3 groups. Group I consisted of 35 people with NASH against the background of degree I obesity. Group II includes 90 patients with NASH, degree I obesity and COPD 2–3 D, group III — 35 individuals with COPD 2–3 D. According to the treatment received, group II of patients was divided into 3 subgroups, of which 25 people (subgroup 1t — control one) received NASH therapy (essential phospholipids 300 mg 2 capsules 3 times daily for 60 days) and baseline COPD therapy. Subgroup II (primary, 2t) — 35 patients, in addition to similar COPD therapy, for the treatment of NASH, instead of essential phospholipids, they received antral 200 mg 3 times a day for 60 days. Subgroup III (primary, 3t) — 30

patients, in addition to similar COPD therapy, for the treatment of NASH they received antral 200 mg 3 times daily and, additionally, policosanol 20 mg after the dinner for 60 days. Comparison group consisted of 30 apparently healthy individuals. **Results.** Before treatment, a slight insignificant increase in the level of fasting glycemia by 10.9 and 14.3 %, respectively ($p < 0.05$), was established in patients of groups I and II, in the content of postprandial glucose in the blood — by 18.6 and 34.4 % ($p < 0.05$), while in the patients of group 3, the changes in indicators were insignificant. After treatment, in patients from the subgroups 2t and 3t, a decrease in fasting glucose was 8.9 % ($p < 0.05$), while in the subgroup 1t, its slight decrease was revealed — 3.4 % ($p > 0.05$). The content of postprandial blood glucose in patients of all groups decreased, respectively, in the subgroups 1t, 2t and 3t — by 10.6, 21.3 and 21.9 % compared to the data before treatment ($p < 0.05$). The maximum decrease in the blood insulin content (by 1.9 times) and the degree of insulin resistance (by 46.8 %) was also observed in the subgroup 3t ($p < 0.05$). **Conclusions.** The administration of antral for 60 days led to a significant correction of glycemia in NASH patients with obesity and COPD that was accompanied by a significant decrease in insulin levels ($p < 0.05$), postprandial glucose content and the insulin resistance degree ($p < 0.05$).

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis; chronic obstructive pulmonary disease; obesity; antral; policosanol