

Ефективність метаболічного впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на показники ліпідного спектра крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадій

О. С. Хухліна, А. А. Антонів, О. С. Воєвідка, О. Б. Кузьмінська

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Мета роботи – з'ясувати вплив комплексу засобів S-аденозилметіоніну (Агепта) та мельдонію (Вазонат) на перебіг НАСГ на тлі ожиріння та ХХН, стан ліпідного спектра крові, ступінь інсулінорезистентності.

Матеріали та методи. Обстежили 75 хворих на НАСГ із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I–II стадій. Для визначення ефективності лікування сформували 3 групи пацієнтів, які рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю цитолітичного синдрому НАСГ і стадією ХХН (хронічний неускладнений пієлонефрит із латентним перебігом у фазі загострення, що стихає). Контрольна група (24 особи) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз на добу, есенціале Н як гепатопротекторний препарат (по 1 капсулі 3 рази/день), канефрон (по 50 мг 3 рази/день) протягом 90 днів. Друга група (26 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз/добу, канефрон (по 50 мг тричі на день), S-аденозилметіонін (Агепта) (SAM) як гепатопротекторний препарат (по 200 мг тричі на день сублінгвально) протягом 90 днів. Третя група (25 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз/добу, канефрон (по 50 мг 3 рази/день), SAM (Агепта) (по 200 мг 3 рази/день сублінгвально) та мельдоній (Вазонат) (по 250 мг 2 рази/день) протягом 90 днів. Аналіз клінічних проявів НАСГ і ХХН I–II стадій, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану печінки, нирок, ендотелію, ультрасонографічних даних досліджували в динаміці через 30, 90 днів лікування, а також через 3 місяці після лікування.

Результати. Встановили, що S-аденозилметіонін (Агепта) та мельдоній (Вазонат) у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадій справляють позитивні метаболічні ефекти, котрі потенціюють вплив статинів та інсулінових сенситайзерів (метформіну) з корекцією натщесерцевої та постпрандіальної глікемії, зниженням ступеня ІР, оптимізацією ліпідного спектра крові, зниженням ступеня стеатозу печінки.

Висновки. Комплексна терапія S-аденозилметіоніном (Агепта) та мельдонієм (Вазонат) є вищою за ефективністю щодо корекції дисметаболических проявів НАСГ, ожиріння, ХХН.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, інсулінорезистентність, ліпіди, S-аденозилметіонін, мельдоній.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 51–57

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121991

E-mail: quovadis@email.ua

Эффективность метаболического влияния S-аденозилметионина и мельдония на показатели липидного спектра крови и инсулинорезистентности при коморбидном течении неалкогольного стеатогепатита, ожирения и хронической болезни почек I–II стадий

О. С. Хухлина, А. А. Антонив, О. С. Воєвідка, О. Б. Кузьмінська

Цель работы – выяснить воздействие комплекса средств S-аденозилметионина (Агепта) и мельдония (Вазонат) на течение НАСГ на фоне ожирения и ХБП, состояние липидного спектра крови, степень инсулинорезистентности.

Материалы и методы. Обследовано 75 больных НАСГ с коморбидным ожирением I степени и ХБП I–II стадий. Для определения эффективности лечения сформированы 3 группы пациентов, которые рандомизированы по возрасту, полу, степени ожирения, активности цитолитического синдрома НАСГ и стадии ХБП (хронический неосложненный пиелонефрит с латентным течением в фазе стихания обострения). Контрольная группа (24 человека) получала гипокалорийную диету, метформин по 500 мг 2 раза/день, розувастатин 10 мг 1 раз в сутки, эссенциале Н в качестве гепатопротекторного препарата (по 1 капсуле 3 раза/день), канефрон (по 50 мг 3 раза/день) в течение 90 дней. Вторая группа (2) (26 человек) получала гипокалорийную диету, метформин по 500 мг 2 раза/день, розувастатин 10 мг 1 раз в сутки, канефрон (по 50 мг 3 раза/день), S-аденозилметионин (Агепта) (SAM) в качестве гепатопротекторного препарата (по 200 мг 3 раза в день сублингвально) в течение 90 дней. Третья группа (25 человек) получала гипокалорийную диету, метформин по 500 мг 2 раза/день, розувастатин 10 мг 1 раз в сутки, канефрон (по 50 мг 3 раза/день), SAM (Агепта) (по 200 мг 3 раза/день сублингвально) и мельдоний (Вазонат) (по 250 мг 2 раза/день) на протяжении 90 дней. Анализ клинических проявлений НАСГ и ХБП I–II стадий, биохимических, лабораторных показателей функционального состояния печени, почек, эндотелия, ультрасонографические данные исследовали в динамике через 30, 90 дней лечения, а также через 3 месяца после проведенного лечения.

Результаты. В результате исследования установлено, что S-аденозилметионин (Агепта) и мельдоний (Вазонат) у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения и хронической болезни почек I–II стадий производят положительные метаболические эффекты, которые потенцируют влияние статинов и инсулиновых сенситайзеров (метформина) с коррекцией тощаковой и постпрандиальной гликемии, снижением степени ІР, оптимизацией липидного спектра крови, снижением степени стеатоза печени.

Выводы. Комплексная терапия S-аденозилметионин (Агепта) и мельдонием (Вазонат) выше по эффективности в отношении коррекции дисметаболических проявлений НАСГ, ожирения и ХБП.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, инсулинорезистентность, липиды, S-аденозилметионин, мельдоний.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 51–57

Key words:
nonalcoholic
steatohepatitis,
chronic kidney
disease, insulin
resistance, lipids,
S-adenosyl-
methionine,
meldonium.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (1), 51–57

The efficiency of metabolic impact of S-adenosylmethionine and meldonium on parameters of lipid profile and insulin resistance during comorbid course of nonalcoholic steatohepatitis, obesity and chronic kidney disease stage I–II

O. S. Khukhlina, A. A. Antoniv, O. S. Voievidka, O. B. Kuzminska

Objective – to investigate the influence of the complex of S-adenosylmethionine (Agepta) and meldonium (Vasonat) on the course of NASH with obesity and CKD, the state of the lipid profile of the blood, and the degree of insulin resistance.

Materials and methods. The study involved 75 patients with NASH with comorbid obesity of the 1st degree and CKH of I–II st. Three groups of patients were randomized by age, sex, obesity, activity of the cytolytic syndrome of NASH and the stage of CKH (chronic uncomplicated pyelonephritis with latent course in the phase of subsiding acute exacerbation) to determine the treatment effectiveness. The control group (24 persons) received hypocaloric diet, metformin 500 mg twice daily, rosuvastatin 10 mg 1 time per day, essential H as a hepatoprotective drug (1 capsule 3 times a day), canephron N (50 mg 3 times a day) during 90 days. The second group (26 people) received hypocaloric diet, metformin 500 mg twice daily, rosuvastatin 10 mg 1 time per day, canephron N (50 mg 3 times a day), S-adenosylmethionine (Agepta) (SAM) as hepatoprotective drug (200 mg 3 times daily sublingually) during 90 days. The third group (25 people) received hypocaloric diet, metformin 500 mg twice daily, rosuvastatin 10 mg 1 time per day, canephron N (50 mg 3 times a day), SAM (Agepta) (200 mg 3 times a day sublingually) and meldonium (Vasonat) (250 mg 2 times a day) during 90 days. The analysis of clinical manifestations of NASH and CKH of the III stage, biochemical, laboratory parameters of the functional state of the liver, kidneys, endothelium, ultrasonographic data were studied in dynamics in 30 and 90 days during treatment and in 3 months after the treatment.

Results. The investigation found that S-adenosylmethionine (Agepta) and meldonium (Vasonat) in patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and chronic kidney disease of I–II stage have positive metabolic effects which potentiate the effect of statins and insulin sensitizers (Metformin) with correction of preprandial and postprandial glycemia, decreased insulin resistance, optimized blood lipid profile, decreased liver steatosis.

Conclusions. The complex therapy with S-adenosylmethionine (Agepta) and meldonium (Vasonat) is more effective in the correction of dysmetabolic manifestations of NASH, obesity and CKD.

Актуальність теми оптимізації лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) в осіб з ожирінням і хронічною хворобою нирок (ХХН) визначається істотним збільшенням останнім часом цього виду коморбідності [6,7], висхідного рівня смертності внаслідок розвитку широкого спектра ускладнень [1,2,9,10], що можуть бути фатальними. Синдром взаємного обтяження за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ХХН вимагає істотної корекції лікування як щодо усунення гіперліпідемії (при тривалому вживанні статинів, які показані при метаболічному синдромі, зростає активність амінотрансфераз, що не бажано за умов НАСГ [3,6,7]), так і щодо контролю постпрандіальної гіперглікемії при інсулінорезистентності (ІР): метаболізм більшості базових гіпоглікемізуювальних препаратів, у тому числі інсулінового сенситайзера метформіну, відбувається в печінці, а при умові її дисфункції можлива реалізація його гепатотоксичної дії [1,2,9]. Тому при коморбідності НАСГ з ожирінням і ХХН за наявності хронічних медикаментозних впливів інсулінових сенситайзерів, статинів, повторних курсів антибактеріальних препаратів, уросептиків необхідний ретельний контроль за функціональним станом печінки [1,3,10] і призначення метаболічних коректорів [2,7,8], котрі здатні вплинути та оптимізувати процеси ліпідного та вуглеводного обміну. Зважаючи на це, оптимальним, на нашу думку, є препарат S-аденозилметіонін (SAM), який, згідно з даними наукової літератури, володіє антиоксидантними, мембранопротекторними властивостями, здатністю гальмувати цитоліз гепатоцитів, відновлювати транспорт жовчної міцели та усувати внутрішньопечінковий холестаза, знижувати активність мезенхімального запалення [2,4]. Відзначені властивості встановлені під час експериментальної та клінічної апробації брендового препарату SAM Гептралу, й наявна доказова база більш ніж переконлива [4,6,8–10]. Водночас таблетована

форма SAM для ентерального вживання має доволі низьку біодоступність [10]. Оскільки категорія хворих із коморбідним перебігом НАСГ, ожиріння та ХХН I–II стадій отримує переважно таблетовані форми під амбулаторним контролем лікаря, фармацевтичні компанії, з метою підвищення біодоступності препарату розробили сублінгвальну форму SAM – препарат Агепта. Аналіз літературних джерел вказує на наявність досліджень ефективності застосування Агепта в лікуванні захворювань печінки та відсутність таких щодо корекції метаболічних проявів у пацієнтів із цим видом коморбідності.

Низка досліджень, котрі здійснили, свідчить: метаболічний коректор мeldonium (брендовий препарат Милдронат) при застосуванні в осіб з ожирінням, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, гіперліпідеміями різного походження знижує вміст холестеролу (ХС) і проатерогенних ліпопротеїнів у крові [4,5]. Водночас вплив мeldonium (торгова назва Вазонат) на функціональний стан печінки та дисметаболічні прояви за умов коморбідності НАСГ з ожирінням та ІХС поодинокі [4,5], а при коморбідності з ХХН не вивчався.

Meta роботи

З'ясувати вплив комплексу засобів S-аденозилметіоніну (Агепта) та мeldonium (Вазонат) на перебіг НАСГ на тлі ожиріння та ХХН, стан ліпідного спектра крові, ступінь інсулінорезистентності.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 75 хворих на НАСГ із коморбідними ожирінням I ступеня та ХХН I–II стадій. Для визначення ефективності лікування сформовано 3 групи пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем

ожиріння, активністю цитолітичного синдрому НАСГ і стадією ХХН (хронічний неускладнений пієлонефрит із латентним перебігом у фазі загострення, що стихає). Контрольна група 1 (24 особи) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз на добу, ессенціале Н як гепатопротекторний препарат (по 1 капсулі 3 рази/день), канефрон (по 50 мг 3 рази/день) протягом 90 днів. Друга група (2) (26 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз/добу, канефрон (по 50 мг 3 рази/день), аденозилметіонін (Агепта) (SAM) як гепатопротекторний препарат (по 200 мг 3 рази/день сублінгвально) упродовж 90 днів. Третя група (3) (25 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз на добу, канефрон (по 50 мг 3 рази/день), SAM (Агепта) (по 200 мг 3 рази/день сублінгвально) та мельдоній (Вазонат) (В) (по 250 мг 2 рази/день) як стабілізатор енергетичного, ліпідного, вуглеводного обміну протягом 90 днів. Середній вік пацієнтів становив $(45,8 \pm 3,81)$ року. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не встановлено.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, що затверджений наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012). Аналіз клінічних проявів НАСГ і ХХН I–II стадій, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану печінки, нирок, ендотелію, ультрасонографічних даних досліджували в динаміці через 30, 90 днів лікування, а також через три місяці після лікування.

Статистичний аналіз результатів здійснювали відповідно до виду дослідження та типів числових даних, що отримали. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро–Уїлка та методом прямого візуального оцінювання гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, що мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) \pm стандартне відхилення (S). Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних і відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінюванням 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 статистичного та графічного аналізів результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та їх обговорення

Порівняльна динаміка інтенсивності основних клінічних синдромів на 30 день лікування виглядала так: загальні прояви диспепсичного синдрому зменшились порів-

няно з показником після лікування у хворих 1 групи відповідно: у 2 групі – у 2,4–2,9 раза ($p < 0,05$), 3 групі – у 2,8–3,2 раза, клінічні прояви холестази – відповідно у 2,9 і 3,1 раза ($p < 0,05$), абдомінального дискомфорту – у 1,8 і 2,0 раза ($p < 0,05$), гепатомегалії – 1,3 та 1,5 раза відповідно ($p < 0,05$). Через 30 днів від початку лікування зареєстровано вірогідне зниження вмісту загального білірубину у крові тільки у хворих 2 та 3 груп, відповідно у 1,4 та 1,8 раза ($p < 0,05$) із досягненням нормативних меж, тоді як у хворих 1 групи спостерігалась тільки тенденція до його зниження ($p > 0,05$). Через 90 днів лікування зниження було істотнішим: відповідно в 1,8 та 2,1 раза ($p < 0,05$) із невірогідними змінами в 1 групі ($p > 0,05$). Вміст кон'югованого білірубину на 30 день лікування у хворих 2 та 3 груп зменшився в 1,8 та 2,0 раза із нормалізацією показника ($p < 0,05$), тоді як у 1 групі зміни були невірогідні ($p > 0,05$), що свідчить про потужні мембранопротекторні властивості сублінгвальної форми SAM і його спроможність усувати синдром цитолізу гепатоцитів і холестатичний компонент НАСГ (табл. 1). Водночас комбінація SAM із В впливала ефективніше щодо корекції пігментного обміну, про що свідчить вірогідна різниця між показником через 30 і 90 днів лікування у хворих 2 та 3 груп ($p < 0,05$) (табл. 1).

Комплексна терапія за участі SAM і SAM із В також вірогідно активізувала процеси кон'югації вільної фракції білірубину зі зниженням його вмісту у крові на 30 день лікування – відповідно в 1,3 та 1,6 раза ($p < 0,05$), на 90 день лікування – в 1,6 та 1,9 раза ($p < 0,05$) і продовжував знижуватись протягом трьох місяців після лікування ($p < 0,05$), на відміну від традиційної терапії, де зменшення некон'югованого білірубину через місяць лікування становило 1,2 раза, через три місяці лікування показник знизився у 1,3 раза, однак нормативних значень так і не досяг ($p < 0,05$).

Ще одним підтвердженням можливості усувати прояви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ протягом одного місяця лікування є вірогідне зниження активності АсАТ у крові, відповідно на 11,2 %, 48,4 % та 60,0 % ($p < 0,05$), причому з істотно вищою ефективністю комплексної терапії SAM із В ($p < 0,05$). При спостереженні через 90 днів лікування зниження активності АсАТ було суттєвішим, ніж у перший термін спостереження: відповідно в 1,6, 3,1 і 4,2 раза ($p < 0,05$) зі стабільною нормалізацією показника тільки у хворих 2 та 3 груп ($p > 0,05$). Встановили також зниження активності АлАТ на 30 день лікування у хворих 2 та 3 груп, відповідно у 2,3 і 2,8 раза ($p < 0,05$) проти лише тенденції до зниження ($p > 0,05$) у 1 групі, з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Застосування SAM і SAM із В також справило потужний протизапальний ефект. Так, у хворих 2 та 3 груп у динаміці лікування показник тимолової проби знизився у 1,2 та 1,3 раза ($p < 0,05$) із невірогідними змінами у 1 групі ($p > 0,05$); коефіцієнт альбуміні/глобуліни зріс в 1,3 та 1,4 раза ($p < 0,05$) проти тенденції до зростання у 1 групі ($p > 0,05$). Про вищий протизапальний ефект терапії SAM із В проти призначення тільки SAM свідчать результати дослідження показника тимолової проби через 90 днів лікування, відповідно зниження в 1,3 та 1,5 раза ($p < 0,05$) і через три місяці після лікування зі стабільною нормалізацією показника ($p > 0,05$). Застосування SAM

і SAM із В, на відміну від традиційної терапії, призвело до вірогідного зниження інтенсивності холестатичного синдрому: зниження вмісту у крові жовчних кислот у динаміці лікування спостерігалось тільки у хворих 2 та 3 груп: через 1 місяць – у 1,3 та 1,4 раза ($p < 0,05$), через 3 місяці лікування: в 1,8 і 2,1 раза ($p < 0,05$) зі стабільною нормалізацією показника; зниження активності у-ГТ відповідно на 8,9 та 17,6 % ($p < 0,05$) – на 30 день лікування із нормалізацією показників ($p > 0,05$), на 16,7 і 23,4 % – через 90 днів лікування (табл. 1).

Позитивна динаміка вищої інтенсивності спостерігалась також у хворих 2 та 3 груп щодо корекції глікемічного профілю крові та показників ІР (табл. 2). У хворих 1 групи на 30 день лікування рівень глікемії натще знизився на 3,2 % ($p > 0,05$), тоді як у хворих 2 та 3 груп вміст глюкози у крові нормалізувався, що вказує на істотніший рівень зниження – 10,3 % та 12,1 % ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці з 1 групою ($p < 0,05$). На 90 день лікування натщесерцева глікемія у хворих 1, 2 та 3 групи нормалізувались ($p < 0,05$), але через 3 місяці вміст натщесерцевої глюкози в 1 групі знову підвищився майже до вихідних величин.

Вміст глюкози через 2 год після навантаження глюкозою у хворих 1 групи на 30 день лікування знизився на 9,9 % ($p > 0,05$), 2 і 3 групах – на 22,2 % та 23,7 % ($p < 0,05$). Після лікування (3 місяці) рівень базальної та пострандіальної глікемії у хворих усіх груп нормалізувався, однак у хворих 1 групи віддалені наслідки лікування (через 3 місяці) показали повернення пострандіальної гіперглікемії (табл. 2).

Вміст у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 30 день лікування вірогідно знизився лише у 2 та 3 групах порівняння ($p < 0,05$), а в 1 групі показник тільки мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Вірогідне зниження вмісту HbA1c у хворих 1 групи спостерігали тільки на 90 день лікування, до того ж його показники залишались вірогідно вищими від динамічних показників у хворих 2, 3 груп ($p < 0,05$).

Вміст у крові інсуліну натще після лікування вірогідно знизився в усіх групах спостереження, однак фактична нормалізація на 30 день лікування показника була зареєстрована після лікування тільки у хворих 2 та 3 груп (зниження відповідно 1,8 та 1,9 раза; $p < 0,05$). На 90 день лікування вміст інсуліну тільки в цих групах відповідав нормі (табл. 2), причому зареєстрована вірогідна різниця між 2 та 3 групами на 90 день лікування, оскільки інтенсивність впливу комплексу засобів SAM із В щодо потенціювання дії метформіну була вищою ($p < 0,05$).

На доказ позитивного впливу метформіну в комбінації з SAM із В на процеси компенсації вуглеводного обміну та відновлення чутливості інсулінових рецепторів до впливу інсуліну свідчать динаміка змін індексу ІР – HOMA IR, який у хворих на НАСГ 2 та 3 груп нормалізувався на 30 день лікування ($p < 0,05$) (табл. 2), з вірогідним зниженням у хворих 2 групи в 1,8 раза, хворих групи 3 – у 2,0 раза ($p < 0,05$), а у хворих 1 групи мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$), але нормативних показників не досяг.

На 90 день лікування встановили вірогідне зниження HOMA IR у хворих 2 групи – у 1,8 раза, 3 – у 2,3 раза, 1 групи – у 1,3 раза ($p < 0,05$), однак стабільної нормалізації показника (через 3 місяці) було досягнуто

тільки у хворих 2 та 3 груп (табл. 2). Відзначимо, що і на 30, і на 90 день лікування зареєстрована вірогідна різниця між 2 та 3 групами щодо динаміки показника HOMA IR, а це свідчить про вищу ефективність комплексу засобів SAM із В щодо потенціювання дії метформіну ($p < 0,05$).

Отже, 30-денний курс лікування SAM із Вазонат у комбінації з метформіном довів спроможність досягнення стабільної нормалізації показників вуглеводного обміну, оскільки мельдоній разом із метформіном сприяє швидкій компенсації вуглеводного обміну в разі порушення толерантності до вуглеводів, ресенсицізації інсулінових рецепторів та усуненню синдрому ІР. Це відбулось, на нашу думку, завдяки також відомим мембранопротекторним ефектам SAM і В.

Аналізуючи показники ліпідного спектра крові (табл. 3) в динаміці лікування хворих, яких обстежили, слід вказати на потужні метаболічні, ліпідкоригувальні властивості метформіну та розувастатину у дозі 10 мг (безпечній щодо впливу на печінку) щодо корекції ліпідного дисбалансу у хворих НАСГ із ХХН та ожирінням за відсутності негативного впливу на функціональний стан печінки. Незважаючи на те, що у 1 групі лікувальний комплекс включав потужний ліпотропний препарат – есенціале Н і розувастатин, динамічні показники вмісту ліпідів крові в цих групах були вірогідно вищими від показників після лікування у хворих 2 та 3 груп ($p < 0,05$) (табл. 3).

Зокрема, вміст ХС на 30 день лікування у 1 групі знизився на 10,9 % ($p < 0,05$), у 2 та 3 групах – на 23,4 % та 29,1 %, на 90 день лікування в 1 групі – в 1,3 раза ($p < 0,05$), 2 і 3 – в 1,4 та 1,5 раза ($p < 0,05$). Відзначимо, що вміст у крові ХС після лікування у хворих 2, 3 груп не тільки нормалізувався, але й був у межах нормальних показників ще і протягом трьох місяців після лікування ($p > 0,05$).

Важливим, на нашу думку, аспектом фармакологічних властивостей В є його вірогідний вплив на корекцію вмісту ТГ у крові, які, по суті, становлять патогенетичну основу стеатозу печінки за умов ожиріння.

Мельдоній можна пов'язати з класом засобів ліпідкоригувальної дії, оскільки його призначення в комбінації з розувастатином і SAM призвело до оптимізації ліпідного спектра вже через 30 днів лікування. Доказом цього твердження є вірогідне зниження вмісту ТГ у крові на 30 день лікування 1,6 раза у хворих 3 групи та 1,4 раза у хворих 2 групи ($p < 0,05$) (табл. 3). На противагу цим даним, у 1 групі зміни вмісту у крові ТГ менш значні: зниження в 1,2 раза ($p < 0,05$). На 90 день лікування показники вмісту у крові ТГ усе ще перевищували показник у контролі в 1 та 2 групах порівняння, однак у хворих 2 та 3 груп показник знизився в 1,8 та 2,1 раза ($p < 0,05$), а у групі 1 – у 1,5 раза ($p < 0,05$), а через 3 місяці після лікування знову підвищився. Це є свідченням, що факт корекції вмісту у крові ТГ – це питання часу, котре можливе тільки при постійному кропіткому призначенні ліпідзнижувальної терапії під контролем ліпідограми, корекції дози препаратів та їхньої оптимальної комбінації.

На 30 день лікування вміст у крові основної фракції проатерогенних ліпопротеїнів (ЛПНЩ) у 1 групі знизився на 24,0 % ($p < 0,05$), на 90 день лікування зниження становило 1,2 раза ($p < 0,05$), але нормативного показника

Таблиця 1. Біохімічні показники функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит і ХХН I–II стадій у динаміці лікування (M ± m)

Показник	ПЗО, n = 20	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів	Через 3 місяці після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,2 ± 1,12	1	35,2 ± 1,03 *	30,9 ± 4,1*	28,9 ± 3,8*	25,2 ± 3,7**/***
		2	35,6 ± 1,08*	24,8 ± 1,01**/##	20,2 ± 0,76**/##	19,1 ± 0,73**/##
		3	35,3 ± 1,16*	20,2 ± 1,05**/##/****	16,9 ± 0,83**/##/****	16,2 ± 0,48**/##/****
АлАТ, мкмоль/годхл	0,38 ± 0,014	1	1,4 ± 0,02*	1,2 ± 0,08*	0,8 ± 0,03**/##	0,7 ± 0,05**/##
		2	1,4 ± 0,02*	0,6 ± 0,02**/##/****	0,5 ± 0,02**/##/****	0,4 ± 0,02**/##
		3	1,4 ± 0,01 *	0,5 ± 0,02 */**/##/****	0,4 ± 0,01 **/##/****	0,4 ± 0,01**/##
γ-ГТ, ммоль/годхл	5,22 ± 0,13	1	6,74 ± 0,13*	6,67 ± 0,19*	6,22 ± 0,17*	6,03 ± 0,14**/##
		2	6,73 ± 0,1*	6,13 ± 0,14**/##	5,58 ± 0,10**/##	5,47 ± 0,12**/##
		3	6,74 ± 0,16*	5,52 ± 0,15**/##/****	5,13 ± 0,11**/##/****	5,12 ± 0,05**/##/****
Жовчні кислоти, ммоль/л	1,27 ± 0,01	1	2,83 ± 0,06*	2,74 ± 0,35*	2,72 ± 0,53*	2,60 ± 0,17*
		2	2,81 ± 0,08*	2,12 ± 0,03**/##/****	1,57 ± 0,05**/##	1,39 ± 0,04**/##
		3	2,82 ± 0,07*	1,94 ± 0,05**/##/****	1,36 ± 0,02**/##/****	1,20 ± 0,05**/##/****
Тимолова проба, у. о.	2,82 ± 0,13	1	4,30 ± 0,15*	4,24 ± 0,21*	4,13 ± 0,13*	4,01 ± 0,21*
		2	4,33 ± 0,13*	3,53 ± 0,17**/##/****	3,21 ± 0,07**/##/****	3,09 ± 0,08**/##
		3	4,32 ± 0,12*	3,41 ± 0,10**/##/****	2,90 ± 0,06**/##/****	2,76 ± 0,07**/##/****

*: різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p < 0,05); **: різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p < 0,05);

#: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 (p < 0,05);

****: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 (p < 0,05).

Таблиця 2. Показники глікемії та гомеостазу інсуліну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХХН I–II стадій у динаміці лікування (M ± m)

Показники	ПЗО, n = 30	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів	Через 3 місяці після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	5,11 ± 0,12	1	5,85 ± 0,16*	5,66 ± 0,14*	5,42 ± 0,10**	5,73 ± 0,14*
		2	5,85 ± 0,18*	5,25 ± 0,10**/##	5,26 ± 0,06**/##	5,29 ± 0,11**/##
		3	5,86 ± 0,15*	5,15 ± 0,05**/##	5,09 ± 0,02**/##/****	5,12 ± 0,08**/##
Глюкоза через 2 год, ммоль/л	7,45 ± 0,31	1	9,83 ± 0,22*	8,86 ± 0,32*	8,39 ± 0,28**	8,98 ± 0,39*
		2	9,82 ± 0,25*	7,65 ± 0,21**/##	7,53 ± 0,14**/##	7,54 ± 0,21**/##
		3	9,84 ± 0,21*	7,51 ± 0,17**/##	7,38 ± 0,17**/##	7,46 ± 0,15**/##
Інсулін, мкОД/мл	9,90 ± 2,32	1	22,5 ± 2,38*	19,7 ± 2,03*	17,3 ± 1,22*	19,2 ± 1,62*
		2	22,1 ± 2,40*	12,3 ± 2,15**	12,3 ± 0,61**/##	12,9 ± 0,73**/##
		3	22,3 ± 2,36*	11,5 ± 1,53**/##	9,8 ± 0,53**/##/****	10,0 ± 0,67**/##/****
НОМА IR	1,29 ± 0,13	1	2,96 ± 0,14*	2,58 ± 0,17*	2,25 ± 0,17**/##	2,53 ± 0,18*
		2	2,91 ± 0,12*	1,61 ± 0,03**/##	1,61 ± 0,08**/##	1,68 ± 0,09**/##
		3	2,93 ± 0,13*	1,49 ± 0,02**/##/****	1,27 ± 0,06**/##/****	1,30 ± 0,07**/##/****

*: 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 групи 1 (p < 0,05); ****: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 (p < 0,05).

Таблиця 3. Показники ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХХН у динаміці лікування (M ± m)

Показники	ПЗО, n=30	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів	Через 3 місяці після лікування
Заг. ХС, ммоль/л	4,72 ± 0,11	1	6,95 ± 0,29 *	6,19 ± 0,22**/##	5,17 ± 0,12 **	5,73 ± 0,13**/##
		2	6,89 ± 0,22 *	5,28 ± 0,20**/##	4,78 ± 0,05 **/##	4,86 ± 0,09**/##
		3	6,93 ± 0,24 *	4,91 ± 0,18**/##	4,52 ± 0,04**/##/****	4,71 ± 0,08**/##
ТГ, ммоль/л	1,47 ± 0,03	1	3,19 ± 0,07 *	2,68 ± 0,11**/##	2,16 ± 0,06**/##	2,45 ± 0,08**/##
		2	3,17 ± 0,05 *	2,31 ± 0,07**/##/****	1,81 ± 0,05**/##/****	1,85 ± 0,05**/##/****
		3	3,19 ± 0,06 *	2,03 ± 0,06**/##/****	1,55 ± 0,06**/##/****	1,57 ± 0,04**/##/****
ЛПНЩ, ммоль/л	2,54 ± 0,02	1	4,55 ± 0,03 *	3,87 ± 0,09 */**	3,17 ± 0,04 */**	3,24 ± 0,05**/##
		2	4,57 ± 0,02 *	3,19 ± 0,05**/##/****	2,93 ± 0,02**/##/****	2,89 ± 0,03**/##/****
		3	4,58 ± 0,04 *	2,82 ± 0,04**/##/****	2,60 ± 0,03**/##/****	2,55 ± 0,03**/##/****
ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 ± 0,05	1	0,72 ± 0,02 *	0,89 ± 0,01**/##	1,05 ± 0,01**/##	1,03 ± 0,02**/##
		2	0,73 ± 0,02 *	1,11 ± 0,01**/##/****	1,24 ± 0,02**/##	1,22 ± 0,02**/##
		3	0,72 ± 0,02 *	1,23 ± 0,01**/##/****	1,31 ± 0,01**/##/****	1,29 ± 0,01**/##/****
Steato-test, у. о.	0,19 ± 0,02	1	0,45 ± 0,02 *	-	0,40 ± 0,02*	0,39 ± 0,02*
		2	0,46 ± 0,01 *	-	0,31 ± 0,02**/##/****	0,28 ± 0,02**/##/****
		3	0,46 ± 0,02 *	-	0,23 ± 0,01**/##/****	0,21 ± 0,01**/##/****
ГРІ	1,13 ± 0,07	1	2,60 ± 0,07 *	2,49 ± 0,09*	2,33 ± 0,08*	2,30 ± 0,10*
		2	2,61 ± 0,09 *	2,30 ± 0,05**/##	1,94 ± 0,06**/##	1,89 ± 0,08**/##
		3	2,60 ± 0,08 *	2,17 ± 0,06**/##/****	1,71 ± 0,05**/##/****	1,62 ± 0,06**/##/****

*: 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 групи 1 (p < 0,05); ****: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 (p < 0,05).

так і не досяг. У групах 2, 3 на 30 добу показник знизився в 1,4 та 1,6 раза, на 90 добу – відповідно в 1,6 та 1,8 раза ($p < 0,05$) із вірогідною різницею з показниками у групі 1. Таке саме співвідношення спостерігалось при аналізі показників через 3 місяці після лікування: вміст ЛПНЩ у 2 та 3 групах зберігався в межах нормативних, а в 1 групі вірогідно перевищував показник у ПЗО ($p < 0,05$) і становив підвищену загрозу атерогенезу в цього контингенту осіб.

На 30 день лікування вміст у крові основної фракції протиатерогенних ліпопротеїнів – ЛПВЩ у 1 групі підвищився у 1,2 раза ($p < 0,05$), на 90 день лікування – в 1,5 раза ($p < 0,05$), не досягнувши нормативного показника. Основна заслуга корекції вмісту ЛПВЩ у крові належить статинам – потужним ліпідкоригувальним середникам. У групах 2, 3 на 30 добу показник також зріс відповідно в 1,5 та 1,7 раза, на 90 добу – відповідно в 1,7 та 1,8 раза ($p < 0,05$), досягнувши нормативних показників, із вірогідною різницею з показниками у групі 1 і між собою. Таке саме співвідношення спостерігалось під час аналізу показників через 3 місяці після лікування ($p < 0,05$), що також становить підвищений ризик атерогенезу у хворих 1 групи.

Аналогічно змінювався ІА, який у хворих 2, 3 груп вірогідно знижувався на 30 день лікування в межах 1,9–2,1 раза ($p < 0,05$), а також при обстеженні на 90 день і через 3 місяці після лікування стабільно досяг нормативних значень. У 1 групі ІА також знижувався під впливом лікування (у 1,6 раза ($p < 0,05$)), однак норми не досяг, а через 3 місяці після лікування повернувся до вихідних показників.

Ультрасонографічне дослідження печінки після лікування хворих на НАСГ 2 групи виявило вірогідне зниження ступеня гепатомегалії (вертикальний розмір правої частки печінки ($154 \pm 2,2$) мм проти ($168,5 \pm 3,2$) мм до лікування), тоді як через 3 місяці після лікування цей параметр уже становив ($145 \pm 2,1$) мм (13,7 %; $p < 0,05$), трансформацію середньозернистої структури паренхіми у дрібнозернисту та одноріднішу, а також істотне зниження ступеня стеатозу печінки (зменшення відсотка дорзального згасання ехосигналу). При цьому ГРІ знизився на 11,9 % ($p < 0,05$), а через 90 днів – на 25,7 % ($p < 0,05$) із прогресуючим зниженням через 3 місяці – у 1,4 раза ($p < 0,05$). У хворих 3 групи розміри печінки вірогідно не відрізнялись від показників у хворих 2 групи ($p > 0,05$) і також планомірно зменшувались у вказані терміни спостереження. При цьому ГРІ знизився у 3 групі на 30 день на 16,5 % ($p < 0,05$), а через 90 днів – на 34,2 % ($p < 0,05$) із прогресуючим зниженням через 3 місяці – у 1,6 раза ($p < 0,05$) і вірогідно відрізнявся від показника у 1 та 2 групах ($p < 0,05$) (табл. 3).

Нами також проаналізований інтегральний біохімічний показник, який показує ступінь стеатозу печінки без проведення інвазивних методик – індекс стеатозу печінки за даними Steato-test, який у хворих 2 та 3 груп вірогідно знижувався на 90 день лікування в 1,5 та 2,0 раза ($p < 0,05$), а також при обстеженні через 3 місяці після лікування знизився в 1,6 та 2,2 раза, та у 3 групі досяг нормативних значень (табл. 3). У 1 групі індекс стеатозу також знижувався під впливом лікування, але невірогідно ($p > 0,05$) і нормативних значень не досяг.

Висновки

1. S-аденозилметіонін (Адепта) у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадій справляє потужні мембраностабілізуючі ефекти щодо уражених гепатоцитів, стабільно усуває клінічні прояви захворювання, інтенсивність цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому. Комплексна терапія S-аденозилметіоніном (Адепта) та мільдонієм (Вазонат) є вищою за ефективністю у відношенні корекції зазначених синдромів НАСГ і ХХН, оскільки Вазонат вірогідно потенціює дію S-аденозилметіоніну в гострому та віддаленому періодах спостереження.

2. S-аденозилметіонін (Адепта) та мільдоній (Вазонат) справляють позитивні метаболічні ефекти, що потенціюють вплив статинів та інсулінових сенситайзерів (метформіну) з корекцією натщесерцевої та постпрандіальної глікемії, зниженням ступеня ІР, оптимізацією ліпідного спектра крові, зниженням ступеня стеатозу печінки та є засобами запобігання прогресуванню НАСГ, ХХН та атеросклеротичного ураження судин.

Перспектива подальших досліджень полягає у встановленні ймовірних механізмів впливу S-аденозилметіоніну та мільдонію на перебіг хронічної хвороби нирок і неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння, інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу, функціональний стан ендотелію та інтенсивність фіброзувальних реакцій у печінці та нирках.

Список літератури

- [1] Бабак О.Я. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.А. Сытник // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №3(71). – С. 103–109.
- [2] Бабак О.Я. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови / О.Я. Бабак, Е.А. Лапшина. // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – №2(88). – С. 15–20.
- [3] Драпкина О.М. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами / О.М. Драпкина, М.В. Костюкевич // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №3(10). – С. 45–51.
- [4] Паньків В.И. Изучение эффективности препарата Вазонат в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа / В.И. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №4(76). – С. 80–84.
- [5] Самородская И.В. Мельдоний: обзор результатов исследований / И.В. Самородская // Русский медицинский журнал. – 2013. – №36. – С. 1818.
- [6] Хухліна О.С. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ішемічну хворобу серця / О.С. Хухліна, В.Ю. Дрозд // Ліки України. – 2016. – №9(205). – С. 46–52.
- [7] Хухліна О.С. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування : монографія / О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик. – Чернівці, 2014. – 204 с.
- [8] Anstee Q.M. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility / Q.M. Anstee, C.P. Day // J. of Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – Issue 5. – P. 1097–1109.
- [9] Cederbaum A. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury / A. Cederbaum // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – №11. – P. 1366–1376.
- [10] Kowdley K.V. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis / K.V. Kowdley // Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 10. – №3. – P. 184–186.

References

- [1] Babak, O. Ya., Kolesnikova, A. V., & Sytnyk, K. E. (2013) Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni: suschestvuet li sposob snizit' risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to

- reduce the risk of the disease?]. *Suchasna gastroenterolohiia*, 3(71), 103–109. [in Russian].
- [2] Babak, O. Ya., & Lapsyhna, K. A. (2016) Lechebnaya taktika u pacientov s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pečeni s uchetom urovnya citokeratina-18 v plazme krovi [Therapeutic strategy in patients with non-alcoholic fatty liver disease, considering cytokeratin-18 level determination in blood plasma]. *Suchasna gastroenterolohiia*, 2(88), 15–20. [in Russian].
- [3] Drapkina, O. M., & Kostyukevich, M. V. (2011) Metabolicheskij sindrom: problema gepatotoksichnosti pri lechenii statinami [Metabolic syndrome: the problem of the hepatotoxicity in patients treated with statins]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 3(10), 45–51. [in Russian].
- [4] Pankiv, V. I. (2016) Izuchenie effektivnosti preparata Vazonat v kompleksnom lechenii bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Studying the Efficacy of Vazonat in Comprehensive Treatment of Patients with Diabetes Mellitus Type 2]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*, 4(76), 80–84. [in Russian].
- [5] Samorodskaya, I. V. (2013) Mel'donij: obzor rezul'tatov issledovanij [Meldonium: review of research results]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 36, 1818. [in Russian].
- [6] Khukhliina, O. S., & Drosd, V. Yu. (2016) Optymizatsiia likuvannia nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnia ta ishemichnu khvorobu sertsia. [Optimization of treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with obesity and coronary artery disease]. *Liky Ukrainy*, 9(205), 46–52. [in Ukrainian].
- [7] Khukhliina, O. S., & Mandryk, O. Ye. (2014) *Nealkoholny steatohepatyt ta hipertonična khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhody do likuvannia* [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment]. Chernivtsi. [in Ukrainian].
- [8] Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2012) S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J. of Hepatol.*, 57(5), 1097–1109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.
- [9] Cederbaum, A. (2010) Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. *World J. Gastroenterol*, 16(11), 1366–1376. doi: 10.3748/wjg.v16.i11.1366.
- [10] Kowdley, K. V. (2014) Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol. Hepatol.*, 10(3), 184–186.

Відомості про авторів:

Хухліна О. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Антонів А. А., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Воєвідка О. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Кузьмінська О. Б., лікар-гастроентеролог, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, здобувач каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Хухлина О. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Антонив А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Воевидка О. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Кузьминская О. Б., врач-гастроэнтеролог, ОКУ «Больница скорой медицинской помощи» г. Черновцы, соискатель каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Khukhliina O. S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Antoniv A. A., PhD, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Voievidka O. S., PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kuzminska O. B., Gastroenterologist, Chernivtsi Emergency Medicine Hospital, Applicant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.08.2017

Після доопрацювання / Revised: 04.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 05.09.2017