

# Динаміка змін показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту під впливом комплексного лікування в пацієнтів із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту

О. Ю. Філіппова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

**Мета роботи** – оцінити вплив різних схем комплексного лікування на показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ) за даними 6-місячного динамічного спостереження.

**Матеріали та методи.** Обстежили 100 хворих на НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ. Контрольна група – 30 практично здорових осіб. Хворим усіх груп призначено корекцію способу життя протягом 6 місяців, що стосувалася режиму харчування, фізичних навантажень, праці та відпочинку. Пацієнти 1 групи (n = 34) отримували стандартне лікування протягом 30 днів. У пацієнтів 2 групи (n = 33) стандартне лікування поєднували з використанням урсодезоксихолиєвої кислоти (УДХК) протягом 30 днів у дозі 15 мг·кг<sup>-1</sup>·д<sup>-1</sup>. У пацієнтів 3 групи (n = 33) стандартне лікування та УДХК поєднували з використанням аргініну глютамату протягом 30 днів. Показники ПОЛ-АОЗ визначали на початку і в кінці лікування в усіх хворих, а також через 6 місяців після лікування у 20 хворих у кожній із груп спостереження.

**Результати.** У хворих 2 та особливо 3 групи спостерігали суттєвіше зменшення вмісту проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові (від p < 0,05 до p < 0,001) на тлі відновлення показників АОЗ порівняно з аналогічними значеннями в 1 групі. Максимальний вплив УДХК та аргініну глютамату щодо зменшення утворення у крові токсичних продуктів ПОЛ спостерігали у 3 групі порівняно з 2 групою при дослідженні показників дієнових кон'югатів та ізольованих подвійних зв'язків через 6 місяців після лікування (p < 0,05).

**Висновки.** Комбінована терапія (немедикаментозна та медикаментозна) з додаванням до стандартного лікування препаратів УДХК та аргініну глютамату при коморбідному перебігу НАСГ може бути перспективним напрямом лікування пацієнтів, який дає змогу досягти відновлення основних показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту.

## Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, ліпопероксидація, антиоксиданти, урсодезоксихолиєва кислота, аргініну глютамат.

## Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 321–327

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169015

E-mail: Filippova404dsma@gmail.com

## Динамика изменений показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты под влиянием комплексного лечения у пациентов с коморбидным течением неалкогольного стеатогепатита

А. Ю. Филиппова

**Цель работы** – оценить влияние различных схем комплексного лечения на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ) по данным 6-месячного динамического наблюдения.

**Материалы и методы.** Обследовали 100 больных с НАСГ в сочетании с ОЖ и патологией БТ. Контрольная группа – 30 практически здоровых особ. Больным всех групп назначена коррекция образа жизни в течение 6 месяцев, которая касалась режима питания, физических нагрузок, труда и отдыха. Пациенты 1 группы (n = 34) получали стандартное лечение в течение 30 дней. У пациентов 2 группы (n = 33) стандартное лечение сочетали с использованием урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) в течение 30 дней в дозе 15 мг·кг<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>. У пациентов 3 группы (n = 33) стандартное лечение и УДХК сочетали с использованием аргинина глютамата в течение 30 дней. Показатели ПОЛ-АОЗ определяли в начале и в конце лечения у всех больных, а также через 6 месяцев после лечения у 20 больных в каждой из групп наблюдения.

**Результаты.** У больных 2 и особенно 3 группы наблюдали более значимое уменьшение содержания промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в сыворотке крови (от p < 0,05 до p < 0,001) на фоне восстановления показателей АОЗ по сравнению с аналогичными значениями в 1 группе. Максимальное влияние УДХК и аргинина глютамата на уменьшение образования в крови токсичных продуктов ПОЛ наблюдали в 3 группе по сравнению со 2 группой при исследовании показателей диеновых кон'югатив и изолированных двойных связей через 6 месяцев после лечения (p < 0,05).

**Выводы.** Комбинированная терапия (немедикаментозная и медикаментозная) с добавлением к стандартному лечению препаратов УДХК и аргинина глютамата при коморбидном течении НАСГ может рассматриваться как перспективное направление в лечении этой категории пациентов, которое позволяет добиться восстановления основных показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты.

## Ключевые слова:

неалкогольная болезнь печени, ожирение, липопероксидация, антиоксиданты, урсодезоксихолиевая кислота, аргинина глютамат.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 321–327

## Dynamics of changes in lipid peroxidation and antioxidant protection under the influence of complex treatment in patients with comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis

O. Yu. Filippova

**The aim** to assess the effect of various complex treatment regimens on lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP) in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in combination with obesity (OB) and biliary tract pathology (BT), based on 6-month follow-up data.

### Key words:

non-alcoholic fatty liver disease, obesity, lipid peroxidation, antioxidants, ursodeoxycholic acid, arginine glutamate.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 321–327

**Materials and methods.** We examined 100 patients with NASH in combination with OB and pathology of BT. The control group consisted of 30 practically healthy persons. Patients of all groups within 6 months have been prescribed a lifestyle correction, in particular: diet, exercise, work and rest. Patients of the 1 group ( $n = 34$ ) received standard treatment for 30 days. Patients of the 2 group ( $n = 33$ ) were prescribed standard treatment combined with the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) for 30 days at a dose of  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ . Patients of the 3 group ( $n = 33$ ) received standard treatment and UDCA combined with the use of arginine glutamate for 30 days. All LPO-AOP were performed at the beginning and at the end of treatment in all patients and 6 months after treatment in 20 patients in each group of observation.

**Results.** A more significant decrease in the levels of intermediate and final products of lipid peroxidation in blood serum (from  $P < 0.05$  to  $P < 0.001$ ) was observed in patients of the 2 group and especially of the 3 group, as compared to the same values in the 1 group. The maximum effect of UDCA and glutamate arginine on the decrease in the formation of LPO toxic products in the blood was observed in the 3 group compared to the 2 group when studying the indices of diene conjugates and isolated double bonds 6 months after the treatment ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** Combination therapy (non-medicamentous and medicamentous) with the addition of UDCA and glutamate arginine to the standard treatment in the comorbid course of NASH can be considered as a promising direction in the treatment of this category of patients, which allows to restore the basic indices of lipoperoxidation and antioxidant protection.

Відомо, що в патогенезі багатьох захворювань, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), важливе значення мають порушення з боку системи ліпопероксидації та антиоксидантного захисту (АОЗ) [1,4,7]. Умови коморбідності, в рамках яких розглядають жирову інфільтрацію печінкової тканини, ще більше поглиблюють зсуви у процесах перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та АОЗ [7, 13, 15]. НАЖХП вважають захворюванням із високим рівнем коморбідності, провідне місце серед якої належить ожирінню (ОЖ) [2]. Абдомінальне ожиріння стало однією з соціальних проблем у промислово розвинених країнах, де особи, що страждають на різні форми ОЖ, становлять 20–30 % від загальної кількості [11]. Тісний анатомо-функціональний зв'язок біліарної системи та печінки зумовлює формування та прогресування патологічних змін у цих органах [6]. У таких випадках можна говорити про поєднану, або сполучену патологію гепатобіліарної системи невірусного генезу. Отже, логічно припустити, що коморбідна патологія ще більше порушує функції та структуру печінки, зумовлюючи торпідність перебігу захворювань і викликаючи ускладнення [5].

Незважаючи на наявність багатьох робіт, недостатньо вивченими є питання лікування коморбідної патології, що об'єднує НАЖХП, ОЖ, патологію біліарного тракту (БТ) [3,7,11]. Наявність декількох захворювань в одного пацієнта призводить до поліфармакотерапії, яка спрямована на корекцію різних патологічних станів. Чим старший пацієнт і чим більше в нього захворювань, тим вища ймовірність політерапії [5].

Усе це, поза сумнівом, зумовлює актуальність роботи з розв'язання важливої проблеми внутрішньої медицини щодо оптимізації лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ. На рівні загальносвітової медичної практики відсутні рекомендації щодо специфічної лікарської терапії НАЖХП особливо за умов її коморбідного перебігу. Відомо, що незалежно від причини, що стимулювала розвиток НАЖХП, будь-яка спроба запобігти або вилікувати НАЖХП повинна починатися з терапії «першої лінії», котра включає здорові звички харчування та фізичну активність, сприяючи зменшенню ОЖ [8, 10, 14]. Використали комплексний підхід, застосувавши немедикаментозні та медикаментозні методи корекції в лікуванні пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) та ОЖ на тлі патології БТ, вивчили показники ПОЛ-АОЗ протягом 6-місячного динамічного спостереження.

### Мета роботи

Оцінити вплив різних схем комплексного лікування на показники ПОЛ-АОЗ у пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ за даними 6-місячного динамічного спостереження.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 100 хворих на НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ (хронічним некалькульозним холециститом, хронічним калькульозним холециститом), а також хворих після холецистектомії, в яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки виявили ознаки стеатозу печінки. Серед пацієнтів 40 (40 %) чоловіків і 60 (60 %) жінок. Середній вік пацієнтів –  $51,50 \pm 1,11$  року. Контрольна група – 30 практично здорових осіб (ПЗО); група зіставна за віком (середній вік –  $49,40 \pm 2,52$  року) і статтю (8 чоловіків, 22 жінки) пацієнтів з основною групою ( $p > 0,05$ ).

Діагноз НАСГ та патології БТ (хронічний некалькульозний холецистит, хронічний калькульозний холецистит, післяхолецистектомічний синдром) встановлювали на підставі визначення у хворих під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини стеатозу печінки та його ступеня, помірної гепатомегалії, дифузного потовщення стінок жовчного міхура понад 3 мм і його деформації, наявності або відсутності конкрементів, біохімічних ознак цитолізу і/або холестазу при негативних серологічних маркерах вірусного гепатиту В, С, D та аутоімунного гепатиту, відсутності зловживання алкоголем і приймання гепатотоксичних препаратів. Діагноз ОЖ встановлювали згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації 2013 р. (WGO Global Guideline Obesity). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле.

Стан системи ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові та еритроцитах і вмістом проміжних продуктів ПОЛ. МДА визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реагуванні МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою. Вміст проміжних продуктів ПОЛ визначали за поглинанням екстрагованими ліпідами монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій області спектра з розподілом

реєстрації ліпідного екстракту крові в гептановій ( $\alpha$ ) та ізопропанольній ( $\beta$ ) фракціях. Такий підхід дає змогу здійснити диференційоване визначення ефірнопов'язаних продуктів пероксидації фосфоліпідів, які утримані в ізопропанольній фазі, та неетерифікованих інтермедіатів пероксидації жирних кислот, що екстраговані гептановою фазою. Оптичну фазу екстрагованих ліпідів крові виміряли на СФ-46 при довжині хвилі 220 нм, що показує концентрацію ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у ненасичених ліпідах, які є субстратами ПОЛ. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали при довжині хвилі 232 нм, оксодієнових кон'югатів (ОДК) – при 278 нм, при довжині хвилі 400 нм – шифові основи (ШО), кінцеві продукти ПОЛ. Фактори АОЗ оцінювали за активністю церулоплазмiна (ЦП), супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КТ) в гемолізаті еритроцитів. Активність ЦП у сироватці крові визначали модифікованим методом Ревіна.

Для оцінювання ефективності різних схем лікування НАЖХП усіх пацієнтів поділили на 3 групи методом адаптивної рандомізації (поділ пацієнтів на групи спочатку рівномірно, потім – у групу з меншою чисельністю або рівномірно). Групи статистично зіставні за віком і статтю пацієнтів, ступенем активності НАСГ, ступенем ожиріння за ІМТ, супутньою патологією БТ ( $p > 0,05$  при усіх порівняннях між групами). Хворим усіх груп незалежно від схеми лікування протягом 6 місяців призначено корекцію способу життя, що стосувалася режиму харчування, фізичних навантажень, праці та відпочинку.

Пацієнти 1 групи ( $n = 34$ ) отримували немедикаментозне лікування зі зменшенням калорійності раціону на 200 ккал кожні 2 тижні завдяки обмеженню простих вуглеводів і жирів тваринного походження та додаванню у раціон сезонних свіжих овочів і фруктів. Аеробні фізичні навантаження – 150 хвилин і більше на тиждень, зважаючи на фізичний стан і побажання пацієнтів. Медикаментозне лікування: стандартне лікування згідно з протоколами надання медичної допомоги при НАСГ і хронічних холециститах (метаболічні препарати з доведеною ефективністю L-карнітин, вітаміни групи В, міотропні спазмолітини – мебеверина гідрохлорид або прокінетики – домперидон) протягом 30 днів.

Пацієнти 2 групи ( $n = 33$ ) отримували немедикаментозне лікування зі зниженням калорійності раціону на 400 ккал кожні 2 тижні внаслідок зменшення споживання простих вуглеводів і жирів тваринного походження і з додаванням до раціону сезонних овочів і фруктів не менше ніж 3 порції на день. Аеробні фізичні навантаження – 200 хвилин і більше на тиждень. Медикаментозне лікування: стандартне лікування в поєднанні з УДХК протягом 30 днів у дозі  $15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{д}^{-1}$ .

Пацієнти 3 групи ( $n = 33$ ) отримували немедикаментозне лікування зі зниженням калорійності раціону на 600 ккал кожні 2 тижні, котре досягається зниженням кількості спожитих вуглеводів і жирів з обов'язковим додаванням у раціон сезонних овочів і фруктів не менше ніж 5 порцій на день. Аеробні фізичні навантаження – 250 хвилин і більше на тиждень. Медикаментозне лікування: стандартне лікування та УДХК поєднували з використанням аргініну глутамату – препарат глутаргін (5 днів – в'єнно крапельно по 5 мл 40 % розчину з

200 мл фізіологічного розчину двічі на добу, наступні 20 днів – таблетки глутаргину по 0,75 г тричі на добу).

Показники ПОЛ-АОЗ визначали на початку і в кінці лікування в усіх хворих, а також через 6 місяців після лікування у 20 хворих у кожній із груп спостереження.

Опрацювання даних виконали за допомогою ліцензійної програми Statistica v.6.1 (№ AGAR909E415822FA). Враховуючи закон розподілу (критерій Колмогорова–Смирнова з поправкою Лілієфорса), кількісні показники наведені як середнє значення та стандартна похибка середнього ( $M \pm m$ ) або медіана та інтерквартильний розмах ( $Me [25 \% ; 75 \%]$ ). Для порівняння середніх показників між підгрупами і в динаміці використовували критерії Стьюдента ( $t$ ) і Манна–Уїтні ( $U$ ) для незв'язаних вибірок, для зв'язаних – критерії Стьюдента ( $T$ ) і Вілкоксона ( $W$ ) із застосуванням поправки Бонфероні при множинному порівнянні; для відносних показників – критерій  $\chi^2$ -квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ).

## Результати

До призначення лікування важливо відзначити активацію процесів ПОЛ за усіма показниками в обох фазах ліпідного екстракту щодо ПЗО (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) зі значним перевищенням цих змін у гептановій фазі в усіх групах спостереження. Аналіз стану системи АОЗ показав: зміна СОД, КТ у хворих усіх груп спостереження була різноспрямованою. Враховуючи такі результати змін показників прооксидантної ланки окисного гомеостазу, інтерес викликає вивчення компонентів і типів реагування антиоксидантної системи. Оскільки СОД, КТ і ЦП є основними взаємопов'язаними ланками АОЗ, їхній розгляд розрізнено і окремо може дати помилкові результати, а тому є некоректним. Зважаючи на принципово різний характер змін антиоксидантної системи у хворих на НАСГ, вивчили типи реагування АОЗ на активацію процесів ПОЛ за співвідношенням між цими компонентами. Аналіз даних дав змогу виділити в хворих один із 4 варіантів співвідношення СОД/КТ/ЦП: 0 тип – усі показники в межах норми; I тип – усі показники підвищені; II тип – показники різноспрямовані: підвищені та знижені; III тип – усі показники знижені.

Під час повторного біохімічного дослідження доведено, що у 2 і 3 групах хворих реалізувався антиоксидантний ефект УДХК та аргініну глутамату; це сприяло нормалізації показників ПОЛ-АОЗ (табл. 1). За даними, що наведені в таблиці 1, коли у хворих 1 групи була тільки тенденція до зниження концентрації деяких показників ПОЛ, у пацієнтів 3 групи виявлена майже повна нормалізація показників ПОЛ у крові через 6 місяців динамічного спостереження. Так, у пацієнтів 3 групи на момент завершення лікування рівень ДК зменшився у 2,4 раза в гептанову фазу щодо значень до лікування ( $p < 0,001$ ) та статистично відрізнявся від аналогічних показників хворих 1 ( $p < 0,001$ ) та 2 ( $p < 0,05$ ) груп. Концентрація ОДК суттєво знизилася в обох фазах ліпідного екстракту у хворих 2 і 3 груп щодо значень до лікування та хворих 1 групи (від  $p < 0,01$  до  $p < 0,001$ ).

Дослідження субстратів ІПЗ у хворих 3 групи в гептанову фазу ліпідного екстракту свідчило про нормалізацію показника зі зниженням у 1,6 та 1,3 раза відповідно щодо хворих 1 і 2 груп (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.** Показники системи ПОЛ та АОЗ у хворих на НАСГ із супутнім ОЖ і патологією БТ у динаміці лікування, М ± m або Ме [25 %; 75 %]

Показник, одиниці вимірювання	Фаза	ПЗО, n = 30	Група	Фаза	До лікування	Через 30 днів	Через 6 місяців (n = 20)
ДК, в.од./мл	α	0,667 ± 0,039	1 (n = 34)	α	1,515 ± 0,163 <sup>6</sup>	1,267 ± 0,119 <sup>6</sup>	1,166 ± 0,111 <sup>6</sup>
			2 (n = 33)	β	2,091 ± 0,119 <sup>6</sup>	1,857 ± 0,118 <sup>4</sup>	1,913 ± 0,109 <sup>6</sup>
				α	1,530 ± 0,127 <sup>6</sup>	0,966 ± 0,097 <sup>3,5</sup>	0,888 ± 0,088 <sup>3,4</sup>
	β	1,532 ± 0,067	2 (n = 33)	β	2,398 ± 0,151 <sup>6</sup>	1,608 ± 0,068 <sup>3</sup>	1,500 ± 0,084 <sup>3,8</sup>
				α	1,593 ± 0,123 <sup>6</sup>	0,877 ± 0,053 <sup>3,5,8</sup>	0,661 ± 0,044 <sup>3,9,10</sup>
			3 (n = 33)	β	2,234 ± 0,140 <sup>6</sup>	1,479 ± 0,058 <sup>3,8</sup>	1,391 ± 0,050 <sup>3,9</sup>
ОДК, в.од./мл	α	0,0 [0,0; 0,0]	1 (n = 34)	α	0,0 [0,0; 0,24] <sup>5</sup>	0,0 [0,0; 0,18] <sup>4</sup>	0,0 [0,0; 0,205] <sup>4</sup>
			2 (n = 33)	β	1,32 [0,96; 1,74] <sup>6</sup>	0,98 [0,79; 1,28] <sup>3,5</sup>	1,06 [0,74; 1,29] <sup>3,5</sup>
				α	0,0 [0,0; 0,30] <sup>6</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>3,8</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>3,8</sup>
	β	0,735 [0,59; 0,785]	2 (n = 33)	β	1,32 [0,93; 1,83] <sup>6</sup>	0,79 [0,67; 0,97] <sup>3,7</sup>	0,80 [0,52; 1,07] <sup>3</sup>
				α	0,0 [0,0; 0,32] <sup>6</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>3,9</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>3,9</sup>
			3 (n = 33)	β	1,34 [1,12; 1,78] <sup>6</sup>	0,79 [0,67; 0,90] <sup>3,8</sup>	0,82 [0,70; 0,88] <sup>3,8</sup>
ІПЗ, в.од./мл	α	0,989 ± 0,042	1 (n = 34)	α	2,248 ± 0,179 <sup>6</sup>	1,678 ± 0,122 <sup>2,6</sup>	1,547 ± 0,098 <sup>3,6</sup>
			2 (n = 33)	β	4,285 ± 0,178 <sup>6</sup>	3,269 ± 0,137 <sup>3</sup>	3,336 ± 0,202 <sup>3</sup>
				α	2,315 ± 0,213 <sup>6</sup>	1,317 ± 0,105 <sup>3,5,7</sup>	1,223 ± 0,103 <sup>3,4,7</sup>
	β	3,158 ± 0,117	2 (n = 33)	β	4,203 ± 0,155 <sup>6</sup>	3,168 ± 0,166 <sup>3</sup>	3,063 ± 0,197 <sup>3</sup>
				α	2,134 ± 0,131 <sup>6</sup>	1,235 ± 0,069 <sup>3,5,8</sup>	0,945 ± 0,073 <sup>3,9,10</sup>
			3 (n = 33)	β	4,344 ± 0,165 <sup>6</sup>	3,057 ± 0,152 <sup>3</sup>	2,880 ± 0,169 <sup>3,7</sup>
ШО, в.од./мл	α	0,0 [0,0; 0,0]	1 (n = 34)	α	0,0 [0,0; 0,30] <sup>5</sup>	0,0 [0,0; 0,10] <sup>4</sup>	0,0 [0,0; 0,0]
			2 (n = 33)	β	0,35 [0,0; 0,70] <sup>6</sup>	0,20 [0,0; 0,30] <sup>3,6</sup>	0,15 [0,0; 0,30] <sup>3,6</sup>
				α	0,0 [0,0; 0,30] <sup>5</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>3,8</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>3</sup>
	β	0,0 [0,0; 0,0]	2 (n = 33)	β	0,42 [0,25; 0,56] <sup>6</sup>	0,0 [0,0; 0,20] <sup>3,4,7</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>3,4,7</sup>
				α	0,0 [0,0; 0,20] <sup>4</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>2,7</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>2</sup>
			3 (n = 33)	β	0,40 [0,30; 0,70] <sup>6</sup>	0,0 [0,0; 0,15] <sup>3,4,8</sup>	0,0 [0,0; 0,0] <sup>3,8</sup>
МДА, плаз., нмоль/мл	2,035 ± 0,084	1 (n = 34)	3,253 ± 0,182 <sup>6</sup>	2,641 ± 0,162 <sup>1,5</sup>	2,572 ± 0,243 <sup>1,4</sup>		
		2 (n = 33)	3,490 ± 0,221 <sup>6</sup>	2,244 ± 0,122 <sup>3</sup>	2,140 ± 0,117 <sup>3</sup>		
		3 (n = 33)	3,863 ± 0,293 <sup>6</sup>	2,162 ± 0,110 <sup>3,7</sup>	2,006 ± 0,108 <sup>3,7</sup>		
МДА, ерит., нмоль/мл	32,75 ± 0,76	1 (n = 34)	37,85 ± 0,60 <sup>6</sup>	36,33 ± 0,43 <sup>1,6</sup>	35,95 ± 0,62 <sup>1,5</sup>		
		2 (n = 33)	38,93 ± 0,63 <sup>6</sup>	34,17 ± 0,55 <sup>3,8</sup>	33,11 ± 0,86 <sup>3,7</sup>		
		3 (n = 33)	38,73 ± 0,49 <sup>6</sup>	33,59 ± 0,43 <sup>3,9</sup>	32,52 ± 0,54 <sup>3,9</sup>		
СОД, ум. од.	30,39 ± 1,71	1 (n = 34)	33,37 ± 1,59	33,18 ± 1,18	32,43 ± 1,32		
		2 (n = 33)	34,35 ± 1,58	31,75 ± 0,81	31,52 ± 0,70		
		3 (n = 33)	37,68 ± 1,33 <sup>6,7</sup>	31,67 ± 0,43 <sup>3</sup>	31,29 ± 0,62 <sup>3</sup>		
КТ, мкМ/ хвмГнв	1149,6 ± 51,2	1 (n = 34)	1201,5 ± 58,4	1204,8 ± 35,0	1173,7 ± 39,2		
		2 (n = 33)	1236,0 ± 51,3	1192,1 ± 23,2	1123,9 ± 34,2 <sup>1</sup>		
		3 (n = 33)	1421,0 ± 43,5 <sup>6,8,11</sup>	1185,5 ± 16,6 <sup>3</sup>	1117,3 ± 19,3 <sup>3</sup>		
ЦП, мг/мл	308,8 ± 7,9	1 (n = 34)	367,8 ± 15,0 <sup>6</sup>	350,5 ± 11,8 <sup>5</sup>	351,5 ± 16,5 <sup>5</sup>		
		2 (n = 33)	370,6 ± 12,2 <sup>6</sup>	325,5 ± 9,8 <sup>2</sup>	309,3 ± 12,1 <sup>3,7</sup>		
		3 (n = 33)	419,2 ± 17,4 <sup>6,7,10</sup>	321,0 ± 7,9 <sup>3,7</sup>	294,0 ± 12,7 <sup>3,8</sup>		

<sup>1</sup>: p < 0,05; <sup>2</sup>: p < 0,01; <sup>3</sup>: p < 0,001 порівняно з рівнем до лікування; <sup>4</sup>: p < 0,05; <sup>5</sup>: p < 0,01; <sup>6</sup>: p < 0,001 порівняно з ПЗО; <sup>7</sup>: p < 0,05; <sup>8</sup>: p < 0,01; <sup>9</sup>: p < 0,001 порівняно з 1 групою пацієнтів; <sup>10</sup>: p < 0,05; <sup>11</sup>: p < 0,01 порівняно з 2 групою пацієнтів.

**Таблица 2.** Динаміка типів реагування АОЗ у пацієнтів при НАСГ у поєднанні з ОЖ і супутньою патологією БТ (абс./ %)

Тип реагування АОЗ	до лікування			після лікування через 30 днів			після лікування через 6 місяців (n = 20 у кожній групі)		
	1 гр. (n = 34)	2 гр. (n = 33)	3 гр. (n = 33)	1 гр. (n = 34)	2 гр. (n = 33)	3 гр. (n = 33)	1 гр. (n = 20)	2 гр. (n = 20)	3 гр. (n = 20)
0 тип (показники у межах норми)	3/8,8	3/9,1	1/3,0	11/32,4 <sup>1</sup>	24/72,7 <sup>3,6</sup>	28/84,8 <sup>3,6</sup>	3/15,0	13/65,0 <sup>3,5</sup>	15/75,0 <sup>3,6</sup>
1 тип (компенсаторний) ↑СОД, ↑КТ, ↑ЦП	20/58,8	19/57,6	24/72,7	12/35,3 <sup>1</sup>	3/9,1 <sup>3,4</sup>	3/9,1 <sup>3,4</sup>	10/50,0	2/10,0 <sup>3,5</sup>	3/15,0 <sup>3,4</sup>
2 тип (субкомпенсаторний) ↑↓СОД, ↑↓КТ, ↑↓ЦП	8/23,5	10/30,3	8/24,3	8/23,5	5/15,2	2/6,1 <sup>1,4</sup>	5/25,0	4/20,0	2/10,0
3 тип (декомпенсаторний) ↓СОД, ↓КТ, ↓ЦП	3/8,8	1/3,0	–	3/8,8	1/3,0	–	2/10,0	1/5,0	–

<sup>1</sup>: p < 0,05; <sup>2</sup>: p < 0,01; <sup>3</sup>: p < 0,001 порівняно з рівнем до лікування; <sup>4</sup>: p < 0,05; <sup>5</sup>: p < 0,01; <sup>6</sup>: p < 0,001 порівняно з 1 групою пацієнтів.

Вивчення кінцевих продуктів ПОЛ, які мають найбільший негативний вплив на мембрани гепатоцитів – ШО в динаміці лікування, свідчило: нормалізацію цього показника в обох фазах ліпідного екстракту спостерігали в пацієнтів 2 групи (p < 0,001) та 3 групи в гептанову (p < 0,01) та ізопропанольну фазу (p < 0,001), що статистично відрізняло

цих пацієнтів від 1 групи (від p < 0,05 до p < 0,01). Аналіз вмісту МДА у плазмі крові в динаміці лікування свідчив про нормалізацію цього показника також у пацієнтів 3 групи щодо аналогічних показників до лікування зі зниженням в 1,9 раза (p < 0,001), що статистично відрізняло цих хворих від пацієнтів 1 групи (p < 0,05).

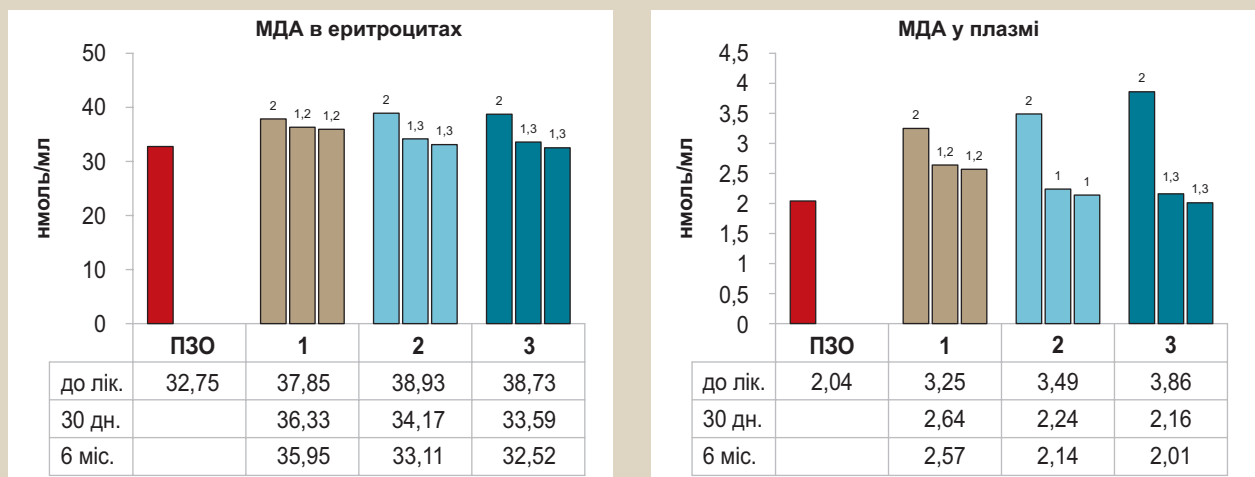


Рис. 1. Динаміка змін показників ДК та ІПЗ у гептанову фазу ліпідного екстракту в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

<sup>1</sup>:  $p < 0,05$  порівняно з рівнем до лікування; <sup>2</sup>:  $p < 0,05$  порівняно з групою ПЗО; <sup>3</sup>:  $p < 0,05$  порівняно з групою 1.

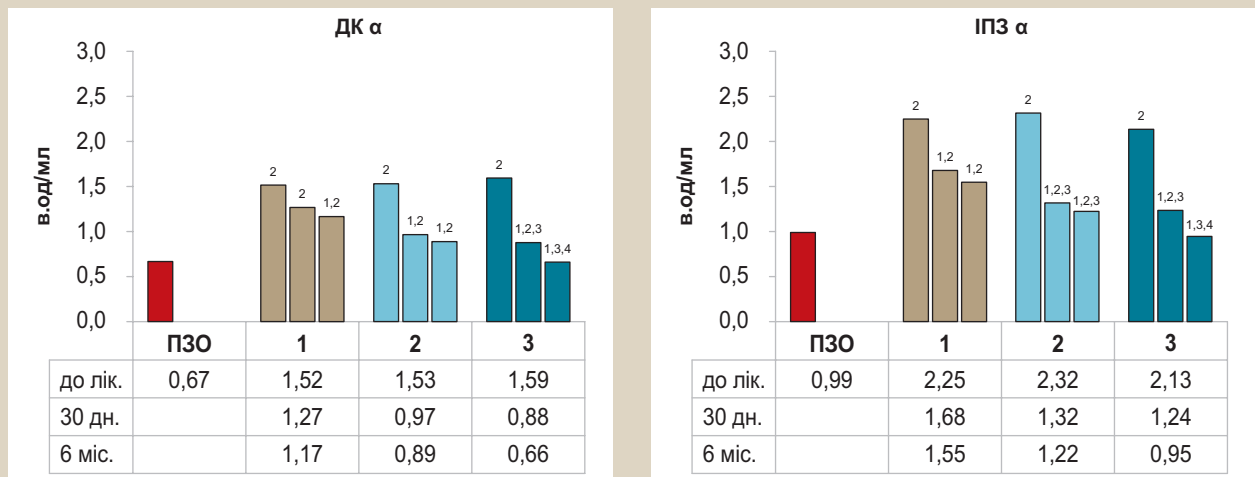


Рис. 2. Динаміка змін показників ДК та ІПЗ в гептанову фазу ліпідного екстракту в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

<sup>1</sup>:  $p < 0,05$  порівняно з рівнем до лікування; <sup>2</sup>:  $p < 0,05$  порівняно з групою ПЗО; <sup>3</sup>:  $p < 0,05$  порівняно з групою 1; <sup>4</sup>:  $p < 0,05$  порівняно з групою 2.

Концентрація МДА в еритроцитах досягла повної нормалізації тільки у хворих 3 групи порівняно з показниками до лікування зі зниженням у 1,2 раза через 6 місяців після терапії, що також статистично відрізняло цих хворих від 1 групи ( $p < 0,001$  при всіх порівняннях) (рис. 1).

Міжгруповий порівняльний аналіз показав, що додавання до стандартної терапії препаратів, які мають антиоксидантну активність, сприяє зменшенню рівня або нормалізації майже всіх показників ПОЛ. Отже, доказом протиоксидантної дії УДХК та аргініну глутамату є суттєвіше вірогідне зменшення показників вмісту проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих 2 групи та особливо 3 групи вже на 30 день лікування (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) порівняно з аналогічними показниками в 1 групі. Максимальний вплив аргініну глутамату щодо гальмування утворення у крові токсичних продуктів ПОЛ спостерігали у 3 групі порівняно з 2 групою, досліджуючи показники ДК та ІПЗ через 6 місяців після лікування ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи вплив різних диференційованих варіантів лікування на показники АОЗ, слід відзначити (табл. 1), що зменшення вмісту СОД в 1,2 раза спостерігали вже на 30 день лікування, фіксували лише в 3 групі щодо аналогічних показників до лікування, воно тривало ще впродовж 6 місяців динамічного спостереження ( $p < 0,001$ ). Суттєве зниження рівня КТ у 1,2 раза спостерігали у хворих 3 групи вже через 30 днів після лікування з повною нормалізацією надалі – зі зменшенням в 1,3 раза через 6 місяців після лікування щодо аналогічних вихідних значень ( $p < 0,001$ ). Максимальний вплив лікування на активність ЦП спостерігали у 3 групі через 30 днів і через 6 місяців динамічного спостереження (зниження в 1,3 раза та 1,4 раза відповідно) ( $p < 0,001$ ) з фактичною нормалізацією показника, що вірогідно відрізняло цих пацієнтів від 1 групи ( $p < 0,01$ ). Тривале динамічне спостереження за активністю СОД, КТ і ЦП сироватки крові у хворих 1 групи, які отримували тільки стандартну терапію, вказує на відсутність стабілізації показників після лікування та свідчить про доцільність

підсилення ефектів додатковими протіоксидантними засобами.

Враховуючи наведені дані, надалі проаналізували динаміку типів реагування АОЗ у пацієнтів на НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ (табл. 2).

Максимальне збільшення кількості хворих із 0 типом реагування спостерігали вже через 30 днів після лікування у 3 і 2 групах, що статистично відрізняло їх від хворих 1 групи ( $p < 0,001$  при всіх порівняннях). Надалі спостерігали зменшення кількості пацієнтів з 1 (компенсаторним) типом реагування АОЗ у всіх групах спостереження. Визначили зменшення кількості хворих 3 групи з 2 (субкомпенсаторним) типом реагування АОЗ порівняно з даними до лікування ( $p < 0,05$ ). Кількість хворих, які мали 3 тип реагування АОЗ, залишалася майже незмінною, що свідчить про персистенцію дисбалансу в системі АОЗ у цих пацієнтів та може бути умовою для прогресування патологічного процесу.

Слід відзначити, що максимальна ефективність стабілізуючого впливу на процеси ліпопероксидації та антиоксидантного захисту встановлена під час аналізу показників у хворих 2 та особливо 3 групи з наявністю вірогідної міжгрупової різниці за рівнем ДК та ІПЗ (рис. 2) у гептанову фазу ліпідного екстракту ( $p < 0,05$ ).

Додавання препаратів УДХК та аргініну глутамату до стандартної терапії має вірогідно вищий ступінь впливу на показники ПОЛ-АОЗ на відміну від ізольованої стандартної терапії або від стандартної терапії з включенням тільки УДХК і призводить до збалансування цих процесів у хворих із коморбідним перебігом НАСГ.

## Обговорення

Імовірним механізмом зменшення активності процесів ліпопероксидації вважали відновлення показників АОЗ під впливом комплексної немедикаментозної та медикаментозної терапії з включенням препаратів УДХК або УДХК та аргініну глутамату (2 і 3 групи) протягом 6 місяців динамічного спостереження. Результати дослідження щодо змін показників ПОЛ-АОЗ і можливостей їхньої корекції в коморбідних пацієнтів із НАСГ не суперечать результатам, які отримали інші дослідники [4,6,9,12,14]. На наш погляд, це можна пояснити властивістю субстанції УДХК ініціювати дивергенцію різних біохімічних процесів організму, наслідком яких є модуляція низки важливих фізіологічних процесів, зокрема корекція ліпідного обміну та показників ПОЛ та АОЗ. УДХК сприяє корекції проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ, особливо на тлі приймання інших гепатопротекторів, а саме аргініну глутамату. Важливим аспектом фармакологічних властивостей аргініну глутамату є його вірогідний вплив на корекцію вмісту ДК та ІПЗ у крові, які при активації оксидативного стресу є патогенетичною основою стеатогепатиту особливо за умов коморбідності на тлі ОЖ і патології БТ.

## Висновки

1. У хворих на НАСГ поєднаний перебіг захворювань спричиняє більш виражене виснаження антиоксидантної ланки, зумовлюючи підвищення рівня токсичних

продуктів ПОЛ, які підтримують структурні зміни в гепатобілярній системі.

2. Комплексна терапія хворих із коморбідним перебігом НАСГ дає змогу суттєво покращити показники ПОЛ-АОЗ, що може сприяти зниженню ризику прогресування захворювання. Результати дослідження свідчать, що комбінована терапія з додаванням до стандартного лікування препаратів УДХК та аргініну глутамату при коморбідному перебігу НАСГ може бути перспективним напрямом у лікуванні таких пацієнтів, який дає змогу досягти відновлення основних показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні показників ендогенної інтоксикації в динаміці лікування у хворих із коморбідним перебігом НАСГ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.07.2018

Після доопрацювання / Revised: 21.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 27.08.2018

## Відомості про автора:

Філіппова О. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.  
ORCID ID: 0000-0003-3816-7095

## Сведения об авторе:

Филиппова А. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. внутренней медицины 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», г. Днепр.

## Information about author:

Filippova O. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

## Список літератури

- [1] Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Хроническое заболевание печени и оксидативный стресс. *Здоровье Украины*. 2015. №2. С. 58–59.
- [2] Комшилова К. А., Трошина Е. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2015. Т 12. №2. С. 35–39.
- [3] Курята А. В., Гречаник М. М. Атеросклероз магистральных артерий головы, уровень лептина и постпрандиальная гипертриглицеридемия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от индекса массы тела. *Український терапевтичний журнал*. 2016. №4(51). С. 55–62.
- [4] Променашева Т. Е., Колесниченко Л. С., Козлова Н. М. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014. №5(99). С. 80–83.
- [5] Фадеев Г. Д., Несен А. О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб. *Український терапевтичний журнал*. 2015. №2. С. 7–15.
- [6] Філіппова О. Ю. Порушення оксидативного метаболізму та активності ферментативних антиоксидантів у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом в поєднанні з ожирінням і патологією біліярного тракту. *Український терапевтичний журнал*. 2016. №3. С. 19–26.
- [7] Філіппова О. Ю. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, антропометричними показниками та порушеннями у процесах перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту у хворих з ознаками ожиріння. *Медичні перспективи*. 2016. №4. С. 54–62.
- [8] An interpretation of the AASLD practice guideline on the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in 2017 / Y. M. Nan et al. *Zhonghua Gan. Zang. Bing. Za. Zhi*. 2017. Vol. 25. Issue 9. P. 687–694.

- [9] Abd El-Kader S. M., Al-Shreef, F. M., Al-Jiffri O. H. Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Afr Health Sci*. 2016. Vol. 16. Issue 1. P. 242–249.
- [10] Carr R. M., Oranu A., Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016. Vol. 45. Issue 4. P. 639–652.
- [11] Della Corte C., Mazzotta A. R., Nobili V. Fatty liver disease and obesity in youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016. Vol. 23. Issue 1. P. 66–71.
- [12] Diehl A. M., Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377. Issue 21. P. 2063–2072.
- [13] Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., Hardy T. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 15. Issue 1. P. 11–20.
- [14] Lazaridis N., Tsochatzis E. Current and future treatment options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 11(4), 357–369. doi: 10.1080/17474124.2017.1293523
- [15] Manne V., Handa P., Kowdley K. V. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. liver Dis*, 22(1), 23–37. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.007

## References

- [1] Zvyaginceva, T. D., & Chernobaj, A. I. (2015). Khronicheskie zabojevanie pecheni i oksidativnyj stress [Chronic liver disease and oxidative stress]. *Zdorov'ye Ukrainy*, 2, 58–59. [in Russian].
- [2] Komshilova, K. A., & Troshina, E. A. (2015). Ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: metabolicheskie riski i ikh korrekciya [Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction]. *Ozhirenie i metabolizm*, 12(2), 35–39. [in Russian].
- [3] Kuryata, O. V., & Grechanyk, M. M. (2016). Ateroskleroz magistral'nykh arterij golovy, uroven' leptina i postprandial'naya gipertrigliceridemiya u paciyentov s ishemicheskoj bolezn'yu serdca v sochetanii s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pecheni v zavisimosti ot indeksa massy tela [Atherosclerosis of cerebral arteries, leptin levels and postprandial hypertriglyceridemia in patients with coronary heart disease combined with non-alcoholic fatty liver disease, depending on the body mass index]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 4(51), 55–62. [in Russian].
- [4] Promenasheva, T. E., Kolesnichenko, L. S., & Kozlova, N. M. (2014). Rol' oksidativnogo stressa i systemy glutatona v patogeneze nealkogol'noj zhirovoj bolezn'i pecheni [Role of oxidative stress and glutathione system in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 5(99), 80–83. [in Russian].
- [5] Fadiencko, G. D., Nesen, A. O. (2015). Komorbidnist ta intehtativna rol terapii vnutrishnikh khvorob [Comorbidity and integration role of therapy of internal diseases]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 2, 7–15. [in Ukrainian].
- [6] Filippova, A. Yu. (2016). Porushennia oksydatyvnoho metabolizmu ta aktyvnosti fermentativnykh antyoksydantiv u patsiyentiv z nealkoholnym steatohepatytom v poiednanni z ozhyrinniam i patolohiieiu biliarnoho traktu [Disorders of oxidative metabolism and activity of enzymatic antioxidants in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and biliary tract pathology]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 3, 19–26. [in Ukrainian].
- [7] Filippova, A. Yu. (2016). Vzaiemozv'iazky mizh nealkoholnym steatozom pechinky, antropometrychnymi pokaznykamy ta porushenniamy u protsesakh perekysnoho oksylennia lipidiv i antyoksydantnoho zakhystu u khvorykh z oznakamy ozhyrinnia [The interaction between nonalcoholic steatosis, anthropometric indicators and disturbance of lipid peroxidation and antioxidant defense in patients with signs of obesity]. *Medychni perspektyvy*, 4, 54–62. [in Ukrainian].
- [8] Nan, Y. M., Fu, N., Li, W. C., Kong, L. L., Yuan, X. W., Zhang, S. Y., et al. (2017). An interpretation of the AASLD practice guideline on the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in 2017. *Zhonghua Gan. Zang. Bing. Za. Zhi*, 25(9), 687–694. doi: 10.3760/cm.a.j.issn.1007-3418.2017.09.008
- [9] Abd El-Kader, S. M., Al-Shreef, F. M., & Al-Jiffri, O. H. (2016). Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Afr Health Sci*, 16(1), 242–249. doi: 10.4314/ahs.v16i1.32
- [10] Carr, R. M., Oranu, A., & Khungar, V. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*, 45(4), 639–652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
- [11] Della Corte, C., Mazzotta, A. R., & Nobili, V. (2016). Fatty liver disease and obesity in youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 23(1), 66–71. doi: 10.1097/MED.0000000000000221
- [12] Diehl, A. M., & Day, C. (2017) Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*, 377(21), 2063–2072. doi: 10.1056/NEJMra1503519