

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ: КОРЕКЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

О.С. Хухліна, О.Є. Гринюк, А.А. Антонів, Л.В. Каньовська, О.Є. Мандрик

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

Мета дослідження – визначення ефективності застосування антралю та комбінації антралю із фітостатином щодо впливу на стан ліпідного спектру крові, глікемії, ступінь інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріал та методи. Обстежено 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, з яких 25 хворих (I група – контрольна) отримували базисну терапію НАСГ (Ессенціалє форте Н (Санофі-Авенсис / Наттерман енд Сайї ГмбХ) 300 мг по 2 капс. 3 рази в день) 60 днів та терапію ХОЗЛ (Симбікорт Турбухалер (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д) (АстраЗенка АБ, Швеція) інгаляційно 2 рази в день 60 днів; Беродуал (іпратропіум / фенотерол (250/500 мкг/мл) (Інститут де Ангелі, Італія / Берингер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ) небулайзерні інгаляції 2 рази в день, Азитроміцин (Азитро Сандоз, Сандоз Україна) 500 мг 1 раз в день 10 днів. Друга група (основна, 2) 35 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, у якості гепатопротектора отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день 60 днів. Третя група (основна, 3) 30 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, окрім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, у якості гепатопротектора отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день та, додатково, Фітостатин (Поліконазол) (ООО ОмніФарма, Україна) 20 мг після вечері упродовж 60 днів. Середній вік пацієнтів становив (55,7±3,22) років. Групу контролю сформували з 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Результати. Концентрація загальних ліпідів у крові пацієнтів I-ї групи після лікування знизилась невірогідно і перевищувала нормативні значення ($p < 0,05$), а у хворих 2 та 3-ї груп – знизилась відповідно на 15,6 % та 23,3 % ($p < 0,05$). Вміст у крові загального холестеролу вказує на його вірогідне зниження в усіх групах спостереження – на 9,2 %, 19,3 % та 23,9 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування, все ж перевищуючи показник у ПЗО ($p < 0,05$). Підвищений до лікування вміст у крові триацилгліцеролів вірогідно знижувався лише у хворих 2 та 3 груп – відповідно на 22,2 % та 31,5 % ($p < 0,05$), однак нормативних значень не досяг. Водночас у пацієнтів I-ї групи зміни в динаміці лікування були незначні ($p > 0,05$). Аналіз показників постпрандіальної глікемії у хворих I-ї, 2 та 3-ї груп показав зниження вмісту глюкози відповідно на 10,6 %, 21,3 % та 21,9 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$) із нормалізацією показника. Індекс НОМА IR знижений натже (відповідно у 1, 2, 3 групах – на 11,1 %, 46,2 % та 46,8 % ($p < 0,05$)).

Висновки. Встановлено потужний вплив комбінації засобів антралю та фітостатину (поліконазолу) щодо корекції ліпідного дистрес-синдрому із вірогідним зниженням вмісту в крові загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності ($p < 0,05$), що супроводжувалось вірогідним зниженням ступеня стеатозу печінки. У динаміці лікування антралем та фітостатином упродовж 60 днів хворих на НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням істотно знизився підвищений до лікування вміст у крові інсуліну, нормалізувався вміст у крові постпрандіальної глюкози, істотно знизився ступінь інсулінорезистентності ($p < 0,05$).

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ: КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

О.С. Хухлина, О.Е. Гринюк, А.А. Антонив, Л.В. Каневская, О.Е. Мандрик

Цель работы – определение эффективности применения антраля и комбинации антраля с фитостатином относительно влияния на состояние липидного спектра крови, гликемии, степень инсулинорезистентности у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне ожирения при коморбидности с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ).

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, антраль, фітостатин.

Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №1(71). С.105-113.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.1.71.2020.320

Ключевые слова:

неалкогольный стеатогепатит, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, антраль, фитостатин.

Клиническая и экспе-

риментальна патологія. 2020. Т.19, №1 (71). С.105-113.

Матеріал і методи. Обстежено 90 больних НАСГ, ожиренням I ст. і ХОБЛ 2-3 D, из которых 25 больних (I группа – контрольная) получали базисную терапию НАСГ (Эссенциале форте Н (Санofi Авенсис / Наттерман энд Сайи ГмбХ) 300 мг по 2 капс. 3 раза в день) 60 дней и терапию ХОБЛ (Симбикорт Турбухалер (будесонид 160 мкг/д + формотерола фумарат 4,5 мкг/с) (АстраЗенека АБ, Швеция) ингаляционно 2 раза в день 60 дней, Беродуал (ипратропиум / фенотерол (250/500 мкг/мл) (Институт де Ангеле, Италия / Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ) небулайзерные ингаляции 2 раза в день, азитромицин (Азитро Сандоз, Сандоз Украина) 500 мг 1 раз в день 10 дней). Вторая группа (основная, 2) 35 больних НАСГ, ожиренням I ст. и ХОБЛ 2-3 D, кроме аналогичной базисной терапии ХОБЛ, в качестве гепатопротектора получали Антраль (Фармак, Украина) 200 мг 3 раза в день 60 дней. Третья группа (основная, 3) 30 больних НАСГ, ожиренням I ст. и ХОБЛ 2-3 D, кроме аналогичной базисной терапии ХОБЛ, в качестве гепатопротектора получали Антраль (Фармак, Украина) 200 мг 3 раза в день и, дополнительно, Фитостатин (Поликоназол) (ООО ОмниФарма, Украина) 20 мг после ужина в течение 60 дней. Средний возраст пациентов составил (55,7 ± 3,22) лет. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц (ПЗЛ).

Результаты. Концентрация общих липидов в крови пациентов I-й группы после лечения снизилась недостоверно и превышала нормативные значения ($p < 0,05$), а у больних 2 и 3-й групп – снизилась соответственно на 15,6% и 23,3% ($p < 0,05$). Содержание в крови общего холестерина указывает на его достоверное снижение во всех группах наблюдения – на 9,2%, 19,3% и 23,9% ($p < 0,05$) по сравнению с показателем до лечения, все же превышая показатель в ПЗЛ ($p < 0,05$). Повышенное до лечения содержание в крови триацилглицеролов достоверно снижалось только у больних 2 и 3 групп – соответственно на 22,2% и 31,5% ($p < 0,05$), однако нормативных значений не достигло. В то же время у пациентов I-й группы изменения в динамике лечения были незначительными ($p < 0,05$). Анализ постпрандиальной гликемии у больних I-й, 2 и 3-й групп показал снижение содержания глюкозы соответственно на 10,6%, 21,3% и 21,9% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$) с нормализацией показателя. Индекс НОМА IR снижен натоцак (соответственно в 1, 2, 3 группах – на 11,1%, 46,2% и 46,8% ($p < 0,05$)).

Выводы. Установлено мощное влияние комбинации средств антраля и фитостатина (поликоназола) относительно коррекции липидного дистресс-синдрома с вероятным снижением содержания в крови общего холестерина, триацилглицеролов, холестерина липопротеинов низкой плотности ($p < 0,05$), что сопровождалось достоверным снижением степени стеатоза печени. В динамике лечения антралем и фитостатином в течение 60 дней больних НАСГ с сопутствующими ХОБЛ и ожирением существенно снизилось повышенное до лечения содержание в крови инсулина, нормализовалось содержание в крови постпрандиальной глюкозы, существенно снизилась степень инсулинорезистентности ($p < 0,05$).

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

Clinical and
experimental pathology.
2020. Vol.19, №1 (71).
P.105-113.

TREATMENT OPTIMIZATION OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN OBESITY PATIENTS WITH COMORBIDITY WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA AND INSULIN RESISTANCE

O.S. Khukhlina, O.Ye. Hryniuk, A.A. Antoniv, L.V. Kanovska, O.Ye. Mandryk

Objective – assessing of the effectiveness of antral and the combination of antral with phytostatin usage regarding to the effect on the state of blood lipid spectrum, glycemia, the degree of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) against the background of obesity with comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. 90 NASH patients with obesity of I degree and COPD 2-3 D were examined: 25 patients (group 1 – control group) received basic NASH therapy (Esentials forte N (Sanofi Avensis / Nutterman and Cie GmbH) 300 mg, 2 caps., 3 times per day) 60 days and COPD therapy (Symbicort Turbuhaler (budesonide 160 mg/d + formoterol fumarate 4,5 mg/s) (AstraZeneca AB, Sweden) inhaled 2 times per day for 60 days, Berodual (ipratropium / fenoterol (250/500 mg/ml) (Institute de Angele Italy / Boehringer Ingelheim International GmbH) nebulizer inhalation 2 times per day, azithromycin (Azithro Sandoz, Ukraine Sandoz) 500 mg, 1 time per day for 10 days). The second group (basic group, 2) consisted of 35 NASH patients with obesity of I degree and COPD 2-3 D, in addition to the same basic COPD therapy, they received Antral (Farmak, Ukraine)

200 mg, 3 times per day for 60 days as a hepatoprotector. The third group (basic group, 3) included 30 NASH patients with obesity of I degree and COPD 2-3 D, except the same basic COPD treatment, they received Antral (Farmak, Ukraine) 200 mg, 3 times per day as a hepatoprotector, and Phytostatin (Polyconazole) (OmniFarma LLC, Ukraine) 20 mg after dinner during 60 days. The average age of patients was $(55,7 \pm 3,22)$ years. The control group consisted of 30 apparently healthy persons (AHP).

Results. The concentration of total lipids in blood of patients from the 1st group after treatment has not decreased significantly and exceeded the normative data ($p < 0,05$), while in patients of the 2nd and 3rd groups it has decreased in 15,6% and 23,3%, respectively ($p < 0,05$). The total cholesterol level indicated a significant decrease in all groups in 9,2%, 19,3% and 23,9% ($p < 0,05$) in comparison with the pre-treatment data, still exceeding the AHP ($p < 0,05$). The increased pre-treatment triacylglycerol's blood level significantly reduced only in patients of the 2nd and 3rd groups in 22,2% and 31,5%, respectively ($p < 0,05$), but did not reach normative data. At the same time, in patients of the 1st group, changes in treatment dynamics were not significant ($p < 0,05$). Analysis of postprandial glycemia in patients of the 1st, 2nd and 3rd groups showed a decrease in glucose levels by 10,6%, 21,3% and 21,9%, respectively ($p < 0,05$) compared with the pre-treatment parameters ($p < 0,05$) with the normalization of the indicator. The HOMA IR index was reduced on an empty stomach (respectively in 11,1%, 46,2%, and 46,8% ($p < 0,05$)).

Conclusions. Antral and phytostatin (polyconazole) have a strong effect on the correction of lipid distress syndrome with a probable decrease of total cholesterol level, triacylglycerols, low-density lipoprotein cholesterol ($p < 0,05$), which was accompanied by a significant decrease of liver steatosis degree. In the dynamics of treatment with antral and phytostatin for 60 days, NASH patients with concomitant COPD and obesity significantly decreased the insulin blood level which was raised before treatment, normalized postprandial glucose in blood, and the degree of insulin resistance significantly decreased ($p < 0,05$).

Вступ

Поєднаного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) полягає в істотному зростанні частоти цього виду коморбідності (24 – 30 %) [1, 2, 4]. При автопсії серед хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 2 і ожиріння НАСГ виявляють у 38,5–56 %, цироз печінки – у 9–10 % випадків [3, 4]. Поштовхом до розвитку НАСГ є метаболічні розлади, зумовлені ожирінням, синдром інсулінорезистентності (ІР), ліпідний дистрес-синдром, активація оксидативного (ОС) та нітрозитивного стресу (НС), порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, стеатоз гепатоцитів, асептичне запалення, індукція апоптозу та некрозу гепатоцитів, що активують систему фібробластів із прогресуванням фіброзу печінки [1, 2, 4]. Механізми, що лежать в основі зниження функції легень з розвитком НАСГ, залишаються нез'ясованими. У дослідженні, в рамках програми медичного обстеження серед корейських чоловіків, виявлено зв'язок зниженої функції легень із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Суб'єкти з НАЖХП мали нижчі показники форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), ніж хворі на ХОЗЛ без ураження печінки, які поступово знижувались відповідно до ступеня стеатозу печінки. [3]. Проте цілком ймовірно, що ІР відіграє вагомий роль, оскільки вона тісно пов'язана як з НАЖХП [5], так і зі зниженою функцією легень [6, 7]. Цікаво, що стеатоз печінки також пов'язаний із резистентністю до інсуліну в скелетних м'язах [2], а зниження м'язової

маси пов'язане з підвищеним ризиком НАЖХП [1]. Резистентність до інсуліну в скелетних м'язах знижує використання глюкози і викликає аномальний жировий обмін, який може порушувати вироблення мітохондріальної АТФ і знижувати силу скелетних м'язів [3, 4]. Оскільки примусове дихання під час спірометрії вимагає скорочення дихальної скелетної мускулатури, зниження функції легень може бути викликано зниженням сили і маси скелетних м'язів у пацієнтів з НАЖХП.

Згідно з загальноприйнятими рекомендаціями лікування НАСГ передбачає усунення факторів ризику, фармакологічну корекцію ІР та гіперліпідемії, застосування фармакологічних препаратів з потенційним гепатопротективним ефектом. Хоч специфічних ліків донині немає, у практичній діяльності лікарями використовуються препарати бетаїну, β -каротину, есенціальних фосфоліпідів, вітаміну С, адеметіоніну, урсодезоксихоїлової кислоти [1 - 4].

Водночас при лікуванні хворих на ХОЗЛ використовують тривало β_2 -агоністи, холінолітики, інгаляційні або системні глюкокортикоїди, повторні курси антибактеріальних препаратів, які за сукупністю впливу можуть справляти розвиток дисметаболических розладів і навіть гепатотоксичні впливи [3, 8, 9].

Вищезазначені дані зумовлюють потребу в проведенні досліджень спільних механізмів розвитку НАСГ та ХОЗЛ, механізмів взаємообтяження та розробки нових методів корекції цієї коморбідної патології.

У фокусі нашої уваги в останні роки

знаходиться вітчизняний оригінальний синтетичний гепатопротектор Антраль («Фармак»), розроблений на основі поєднання амінокарбонової кислоти з алюмінієм. Антраль синтезований на базі Інституту фармакології і токсикології НАМН України (Київ) і Національного фармацевтичного університету (Харків) [10, 11]. Його фармакологічна дія зумовлена протизапальним, антиоксидантним, гепатопротекторним та дезінтоксикаційним ефектами. [12, 13]. Антраль понад 10 років успішно застосовується в терапевтичній та гастроентерологічній практиці для лікування пацієнтів з гепатобілярною патологією, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, порушень згортання крові, цукрового діабету, обструктивної нефропатії ускладненої інфекційно-запальним процесом як за їх самостійного перебігу так і на тлі хронічної патології печінки [10, 11, 13].

Щодо корекції ліпідного профілю у хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ, в Україні з'явився фітопрепарат, що позитивно впливає на ліпідний спектр крові, — полікозанол. Це запатентований продукт, який містить природну суміш вищих первинних аліфатичних спиртів, що виділені й очищені з воскової маси цукрової тростини (*Saccharum officinarum*, L.). До його складу входять 1-октакозанол, 1-дитриаконтанол, 1-триаконтанол, 1-тетракозанол, 1-тетратриаконтанол, 1-гексакозанол, 1-гептакозанол та 1-нонакозанол [6]. Полікозанол сприяє нормалізації рівня загального холестерину (ліпопротеїнів низької щільності) в плазмі крові, покращує функціональний стан серцево-судинної системи; має антиоксидантні та гіпохолестеринемічні властивості; допомагає запобігти надмірній агрегації тромбоцитів, не впливаючи при цьому на показники коагуляції крові [10, 14, 15].

Мета дослідження

Визначення ефективності застосування антраля та комбінації антраля із фітостатином щодо впливу на стан ліпідного спектру крові, глікемії, ступінь інсулінорезистентності у хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ.

Матеріал та методи

Обстежено 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, з яких 25 хворих (1 група – контрольна) отримували базисну терапію НАСГ (Ессенціале форте Н (Санofi-Авенсис / Наттерман енд Сайї ГмбХ) 300 мг по 2 капс. 3 рази в день) 60 днів та терапію ХОЗЛ (Симбікорт Турбухалер (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д) (АстраЗенека АБ, Швеція) інгаляційно 2 рази в день 60 днів; Беродуал (іпратропіум / фенотерол (250/500 мкг/мл) (Інститут де Ангелі, Італія / Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ) небулайзерні інгаляції 2 рази в день, Азитроміцин (Азитро Сандоз, Сандоз Україна) 500 мг 1 раз в день 10 днів. Друга група (основна, 2) 35 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, окрім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, у якості гепатопротектора отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день 60

днів. Третя група (основна, 3) 30 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, окрім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, у якості гепатопротектора отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день та, додатково, Фітостатин (Поліконазол) (ООО ОмніФарма, Україна) 20 мг після вечері упродовж 60 днів. Середній вік пацієнтів становив (55,7±3,22) років. Групу контролю сформували з 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії (УСГ) із зсувних вильовою 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 зросту та маси тіла, обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле (1): $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 \text{(м)} (1)$

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

При надходженні хворих до стаціонару визначали функціональний стан печінки за затвердженим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, протеїнограми, ліпидограми, іонограми, обчислення коефіцієнта де Рітіса. Усім хворим проводили антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та індексу талія/стегна ($ІТС = ОТ/ОС$).

Ступінь стеатозу печінки та його природу визначали за допомогою ратифікованого набору «SteatoTest», «ASH» та «NASH-Test» (BioPredictive, Франція). Стадію фіброзу печінки визначали шляхом використання ратифікованого набору маркерів для кількісної біохімічної оцінки фіброзу «FibroTest» (BioPredictive, Франція).

Стан вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після їди глюкозооксидазним методом, вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) методом імуноферментного аналізу (ІФА), 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 індексу маси тіла (ІМТ), ОТ/ОС; індексом НОМА-ІР (D.R. Matthews et al.), який обчислювали із використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької

щільності (ЛПНЦ) та високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (м.Львів).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) \pm стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між змінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз показників ліпідограми пацієнтів із коморбідним перебігом НАСГ та ХОЗЛ вказує на наявність істотного ліпідного дистрес-синдрому, про що ми повідомляли у наших попередніх публікаціях. Дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів з НАСГ та ХОЗЛ у динаміці лікування показало вищу інтенсивність впливу запропонованого лікування щодо корекції гіперліпідемії порівняно з динамічними показниками у групі контролю (табл. 1). Так, концентрація загальних ліпідів у крові пацієнтів 1-ї групи після лікування знизилась невірогідно і перевищувала нормативні значення ($p < 0,05$), а у хворих 2 та 3-ї груп – знизилась відповідно на 15,6 % та 23,3 % ($p < 0,05$). Вміст у крові загального ХС вказує на його вірогідне зниження в усіх групах спостереження – відповідно у 1, 2 та 3 групах – на 9,2 %, 19,3 % та 23,9 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування, все ж перевищуючи показник у ПЗО ($p < 0,05$). Підвищений до лікування вміст у крові ТГ вірогідно знижувався лише у хворих 2 та 3 груп – відповідно на 22,2 % та 31,5 % ($p < 0,05$), однак нормативних значень не досяг. Водночас у пацієнтів 1-ї групи зміни в динаміці лікування були незначні ($p > 0,05$).

Враховуючи той факт, що патоморфологічною основою стеатозу печінки є накопичення в цитоплазмі гепатоцитів саме нетрального жиру більше 5% у вигляді ТГ, точнішим відображенням ефективності препаратів може стати аналіз показників стеатотесту. До лікування у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ продемонстрований вищий індекс стеатозу (ІС) гепатоцитів, ніж у хворих з ізольованим перебігом НАСГ на тлі ожиріння, який перевищував показник у ПЗО у 4,1 раза ($p < 0,05$) (див. табл. 1). У динаміці

Таблиця 1

Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХОЗЛ у динаміці лікування (M \pm m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Термін спостереження		
		Група	До лікування	60 днів лікування
Заг. ліпіди, ммоль/л	5,70 \pm 0,12	1	7,92 \pm 0,20 *	7,24 \pm 0,19 *
		2	7,97 \pm 0,17 *	6,37 \pm 0,15 */**
		3	7,94 \pm 0,19 *	6,11 \pm 0,13 **
Загальний ХС, ммоль/л	4,62 \pm 0,10	1	6,75 \pm 0,10 *	6,13 \pm 0,14 */**
		2	6,72 \pm 0,11 *	5,42 \pm 0,12 */**/**
		3	6,77 \pm 0,12 *	5,15 \pm 0,10 */**/**
ТГ, ммоль/л	1,37 \pm 0,05	1	2,93 \pm 0,09 *	2,72 \pm 0,08 *
		2	2,97 \pm 0,08 *	2,31 \pm 0,07 */**/**
		3	2,95 \pm 0,07 *	2,02 \pm 0,06 */**/**/#
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,51 \pm 0,06	1	4,53 \pm 0,05 *	4,34 \pm 0,07 *
		2	4,56 \pm 0,03 *	3,37 \pm 0,05 */**/**
		3	4,54 \pm 0,05 *	3,01 \pm 0,06 */**/**/#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31 \pm 0,05	1	2,12 \pm 0,03*	1,81 \pm 0,03 **
		2	2,11 \pm 0,01*	1,59 \pm 0,05 */**/**
		3	2,12 \pm 0,02*	1,45 \pm 0,03 **/**
SteatoTest, у.о.	0,18 \pm 0,02	1	0,73 \pm 0,03 *	0,62 \pm 0,02 */**
		2	0,75 \pm 0,02 *	0,44 \pm 0,01 */**/**
		3	0,74 \pm 0,02 *	0,39 \pm 0,01 */**/**/#

Примітка:

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

лікування (60 днів) показники стеатотесту знизились в усіх трьох групах хворих – відповідно у 1,2 раза, 1,7 та 1,9 раза ($p < 0,05$), однак у 2-й та 3-й групах – більш суттєво ($p < 0,05$).

Дослідження концентрації у крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на ряд вірогідних змін: концентрація ХС ЛПНЩ у пацієнтів 2-ї групи після лікування була вірогідно нижчою від показника до лікування на 26,1 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів 3-ї групи – на 33,7 % ($p < 0,05$) відповідно, із наявністю вірогідної статистичної різниці із результатом після лікування у 1-й групі ($p < 0,05$). Слід також вказати на той факт, що зниження вмісту у крові ХС ЛПНЩ у хворих 3 групи було вірогідно інтенсивнішим, ніж показник у 2 групі, що доводить вищу гіполіпідемічну дію комбінації антралю із фітостатином ($p < 0,05$).

Як видно з отриманих результатів дослідження, до лікування встановлено надлишок ЛПВЩ у пацієнтів з НАСГ та ХОЗЛ. Аналіз показників після лікування вказує на вірогідне зниження вмісту у крові ЛПВЩ у 1, 2 та 3 групах спостереження – відповідно на 13,8 %, 24,6 % та 31,6 %, що засвідчує про обмеження потоку ЛПВЩ до печінки і зниження ймовірності прогресування стеатозу печінки. Шанс усунення стеатозу печінки внаслідок проведеного курсу лікування із призначенням в якості гепатопротектора – Антралю у комбінації із фітостатином порівняно з есенціальними фосфоліпідами сої становить OR 3,21 ДІ 95% [1,20-8,62], а при застосуванні лише Антралю без будь-яких додаткових гіполіпідемічних засобів – OR 3,06 ДІ 95% [1,16-8,07]. Отже, найбільш оптимальну корекцію ліпідного спектру крові серед

груп порівняння щодо вмісту ХС, ліпопротеїнів та ТГ, які складають основу стеатозу печінки, встановлено у хворих на НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням внаслідок застосування базисної терапії ХОЗЛ у поєднанні з антралем та фітостатином. Однак, як показують результати дослідження, 60-денного курсу лікування недостатньо щодо повної нормалізації показників ліпідограми. Тому цей курс лікування з метою досягнення цільового рівня вмісту ліпідів крові та повного усунення стеатозу печінки необхідно продовжити.

Результати показників глікемії, інсулінемії та індексу ІР у хворих на НАСГ з ізольованим та коморбідним перебігом з ХОЗЛ та ожирінням у динаміці лікування наведені у таблиці 2. Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих 1-ї групи після лікування встановлено незначне невірогідне зниження натщесерцевої глікемії, тоді як у 2-й та 3-й групах зниження становило 8,9 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування із нормалізацією показника. Аналіз показників постпрандіальної глікемії у хворих 1-ї, 2 та 3-ї груп показав зниження вмісту глюкози відповідно на 10,6 %, 21,3 % та 21,9 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$) із нормалізацією показника. Дослідження вмісту інсуліну в крові натще виявило вірогідну гіперінсулінемію, яка у хворих 1-ї групи перевищувала показник у групі ПЗО і після лікування мала лише тенденцію до зниження, у хворих 2-ї та 3-ї груп вміст інсуліну натще знизився в 1,9 раза ($p < 0,05$) (див. табл. 2) із нормалізацією показника.

Таблиця 2

Показники глікемії та ступеня інсулінорезистентності в обстежених хворих у динаміці лікування та у практично здорових осіб (М±m)

Показник, од. вимір.	Групи обстежених			
	ПЗО, n=30	Група	До лікування	60 днів лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	5,12±0,10	1	5,86±0,09 *	5,67±0,08 *
		2	5,85±0,09 *	5,33±0,07 **/***
		3	5,83±0,10 *	5,31±0,05 **/***
Глюкоза ч-з 2 год, ммоль/л	7,41±0,21	1	9,96±0,26 *	8,90±0,25 */**
		2	9,95±0,25 *	7,83±0,20 **/***
		3	9,97±0,22 *	7,79±0,21 **/***
Інсулін, мкОД/мл	9,93±2,11	1	28,50±2,23 *	25,37±2,18 *
		2	28,53±2,26 *	15,29±2,17 **/***
		3	28,52±2,25 *	15,12±2,14 **/***
Нь A _{1c} , %	5,05±0,12	1	5,67±0,11 *	5,29±0,13 **
		2	5,67±0,11 *	5,15±0,10 **/***
		3	5,67±0,11 *	5,09±0,11 **/***
НОМА-IR	1,29±0,07	1	3,70±0,10 *	3,29±0,11 */**
		2	3,70±0,12 *	1,99±0,05 **/***
		3	3,70±0,13 *	1,97±0,06 **/***

Примітка:

* – 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 1-ї групи ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$).

На наявність позитивного впливу запропонованої терапії на порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну у хворих на НАСГ та ожиріння вказує вірогідне зниження

індексу НОМА IR натще (відповідно у 1, 2, 3-й групах – на 11,1 %, 46,2 % та 46,8 % ($p < 0,05$)) з наявністю вірогідної різниці показників після лікування між 1-ою та 2, 3-ою групами ($p < 0,05$). Тобто вірогідне

зниження ступеня ІР у хворих на НАСГ із ХОЗЛ та ожиріння під впливом Антралю є важливим досягненням, яке необхідно рекомендувати для підвищення ефективності лікування НАСГ за даної коморбідності. За яким механізмом досягається такий ефект – зниження постпрандіальної глікемії та ступеня ІР під впливом похідної мефенамінової кислоти можна пояснити декількома механізмами.

Антраль є синтетичним препаратом, який за своїм хімічним складом є комплексною сполукою алюмінію з N-(2,3-диметил)-фенілантраніловою (мефенаміновою) кислотою [10, 11]. Згідно з результатами клінічних досліджень українських вчених механізм дії препарату пов'язаний із запобіганням накопичення гідропероксидів ліпідів, зв'язуванням вільних радикалів у крові та тканинах, активацією природної системи антиоксидантного захисту (АОЗ), стимулюванням процесів тканинного дихання внаслідок активації системи цитохромів, унаслідок чого Антраль сприяє відновленню глікогено- та білково-синтетичної функції печінки внаслідок відновлення чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормону, стимулює β-окиснення жирних кислот та підсилює синтез фосфоліпідів, що призводить до покращення енергозабезпечення і нормалізації функціонування монооксигеназних систем, наслідком чого є зниження накопичення жиру в гепатоцитах, зменшення ступеня ураження гепатоцитів і клітин Купфера, стимуляція репаративних процесів у печінці. Під впливом Антралю відзначають збільшення кількості Т-хелперів, нормалізацію імунорегуляторного індексу, зниження рівня циркулюючих імунних комплексів, що сприяє зменшенню вираженості «метаболічного токсикозу» [12, 13].

Аналіз результатів дослідження ступеня глікозилування гемоглобіну під впливом призначеної терапії показав вірогідне зниження відносного вмісту HbA1c у хворих 1-ї, 2-ї та 3 груп відповідно на 11,1 %, 46,2 % та 46,8 % ($p < 0,05$), що вказує на вищу ефективність Антралю порівняно з терапією Ессенціале Н (табл. 2) у вказаного контингенту пацієнтів з ожирінням.

Обчислення отриманих показників, згідно з теорією шансів, показало ймовірність усунення ІР інсуліночутливого органа – печінки внаслідок проведеного курсу лікування із призначенням в якості гепатопротектора – Антралю у комбінації із Фітостатином порівняно з есенціальними фосфоліпідами сої становить OR 3,47 ДІ 95% [1,23-9,79], а при застосуванні лише Антралю без будь-яких додаткових гіпоглікемізуювальних засобів – OR 3,09 ДІ 95% [1,11-8,63].

Висновки

1. Комбіноване призначення вітчизняного гепатопротектора Антралю та засобу гіполіпідемічної дії Фітостатину (поліконазолу) упродовж 60 днів призвело до істотної корекції ліпідного дистрес-синдрому у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ із вірогідним зниженням вмісту у крові загального холестеролу, триацилгліцеролів, ХС ЛПНЩ ($p < 0,05$), Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №1(71)

що супроводжувалось вірогідним зниженням ступеня стеатозу печінки. Шанс усунення стеатозу печінки у хворих на НАСГ внаслідок курсу лікування Антралем у комбінації із Фітостатином порівняно з есенціальними фосфоліпідами сої становить OR 3,21 ДІ 95% [1,20-8,62], а при застосуванні лише Антралю без будь-яких додаткових гіполіпідемічних засобів – OR 3,06 ДІ 95% [1,16-8,07].

2. У динаміці лікування Антралем та Фітостатином упродовж 60 днів хворих на НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням істотно знизився підвищений до лікування вміст у крові інсуліну, нормалізувався вміст у крові постпрандіальної глюкози, істотно знизився ступінь інсулінорезистентності (НОМА ІР) (на 46,8 %, $p < 0,05$). Згідно з теорією шансів ймовірність усунення ІР внаслідок застосування Антралю у комбінації із Фітостатином порівняно з есенціальними фосфоліпідами сої становить OR 3,47 ДІ 95% [1,23-9,79], а при застосуванні лише Антралю без будь-яких додаткових гіпоглікемізуювальних засобів – OR 3,09 ДІ 95% [1,11-8,63].

Перспективою подальших досліджень

У цьому напрямку є подальше вивчення впливу Антралю та Фітостатину на динаміку клінічних, біохімічних синдромів НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ за умови 90- та 120-денного призначення, а також дослідження віддалених наслідків проведеного курсу лікування.

Список літератури

1. Анохіна ГА. Неалкогольна жирова хвороба печінки як мультисистемне метаболічне захворювання: особливості профілактики та лікування. Практикуючий лікар. 2018;7(3):35-40.
2. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОС, Гринюк ОЄ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування: монографія. Чернівці; 2018, с. 58-61.
3. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisnewsky J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J [Internet]. 2017[cited 2020 Mar 11];49(6):1601923. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/6/1601923.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.01923-2016
4. Marchesini G, Day ChP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratzl V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016; 64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
5. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2013;14(5):417-31. doi: 10.1111/obr.12020
6. Al-Gayyar MM, Shams ME, Barakat EA. Fish oil improves lipid metabolism and ameliorates inflammation in patients with metabolic syndrome: impact of nonalcoholic fatty liver disease. Pharm Biol 2012;50(3):297-303. doi: 10.3109/13880209.2011.604088
7. Tanni SE, Zamuner ATS, Coelho LS, Vale SA, Godoy I, Paiva SA. Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients? Metab Syndr Relat Disord. 2015;13(1):52-4. doi:

10.1089/met.2014.0100

8. Qin L, Yang Z, Zhang W, Gu H, Lu S, Shi Q, et al. Association between metabolic syndrome and lung function in middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108(3):e46-8. doi: 10.1016/j.diabres.2015.03.007
9. Agusti A, Celli BR, Chen R, Frith P, Halpin D, Varela MVL. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019 report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2019[cited 2020 Mar 11]. 155 p. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
10. Бабак ОЯ, Фадеевко ГД, Колесникова ЕВ. Опыт применения препарата антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Consillium Medicum.* 2010;4(5):22-5.
11. Кузьминов БП, Матисік СІ, Зазуляк ТС, Микитчак ТІ. Оцінка гострої токсичності гепатопротектора антралю на альтернативних тест-системах. Довкілля та здоров'я. 2016;2:43-6. doi: <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.02.043>
12. Звягинцева ТД, Чернобай АІ. Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее. *Здоров'я України.* 2009;1-2:68-9.
13. Дербак МА, Архій ЕЙ, Коваль ВЮ, Дербак ЯС. Використання антралю у комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит із супутнім стеатозом печінки. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина.* 2011;2:304-7.
14. Сергієнко ОО, Сергієнко ВО, Гоцко МЄ, Урбанович АМ, Сегін ВБ. Порівняльний аналіз ефективності полікозанолу та симвастатину в корекції порушень ліпідного обміну, параметрів інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з дисліпідемією. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2013;2:21-9.
15. Marinangeli CP, Jones PJ, Kassis AN, Eskin MN. Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50(3):259-67. doi: 10.1080/10408391003626249
5. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(5):417-31. doi: 10.1111/obr.12020
6. Al-Gayyar MM, Shams ME, Barakat EA. Fish oil improves lipid metabolism and ameliorates inflammation in patients with metabolic syndrome: impact of nonalcoholic fatty liver disease. *Pharm Biol.* 2012;50(3):297-303. doi: 10.3109/13880209.2011.604088
7. Tanni SE, Zamuner ATS, Coelho LS, Vale SA, Godoy I, Paiva SA. Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(1):52-4. doi: 10.1089/met.2014.0100
8. Qin L, Yang Z, Zhang W, Gu H, Lu S, Shi Q, et al. Association between metabolic syndrome and lung function in middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108(3):e46-8. doi: 10.1016/j.diabres.2015.03.007
9. Agusti A, Celli BR, Chen R, Frith P, Halpin D, Varela MVL. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019 report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2019[cited 2020 Mar 11]. 155 p. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
10. Babak OJa, Fadeenko GD, Kolesnikova EV. Opyt primenenija preparata antral' v sostave kompleksnoj terapii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [Experience with the use of the drug antral in the complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease]. *Consillium Medicum.* 2010;4(5):22-5. (in Russian)
11. Kuzminov BP, Matysik SI, Zazuliak TS, Mykytchak TI. Otsinka hostroi toksychnosti hepatoprotektora antraliu na al'ternatyvnykh test-sistemakh [Evaluation of antral hepatoprotector acute toxicity in alternative test-systems]. *Environment & Health.* 2016;2:43-6. doi: <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.02.043> (in Ukrainian)
12. Zvjaginцева TD, Chernobaj AI. Primenenie preparata Antral' v lechenii nealkogol'nogo steatogepatita: nastojashhee i budushhe [The use of the drug Antral in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: present and future]. *Zdorov'ia Ukrainy.* 2009;1-2:68-9. (in Russian)
13. Derbak MA, Arhij EY, Koval VJ, Derbak YS. Vykorystannia antraliu u kompleksnii terapii khvorykh na khronichniy virusnyi hepatyt iz suputnim steatozom pechinky [Antral usage in the treatment of patients with chc with concomitant liver steatosis]. *Naukovyi visnyk Uzhhorods'koho universytetu. Seriya: Medytsyna.* 2011;2:304-7. (in Ukrainian)
14. Serhiyenko A, Serhiyenko V, Hotsko I, Urbanovich A, Segin V. Porivnial'nyi analiz efektyvnosti polikozanolu ta symvastatynu v korektsii porushen' lipidnoho obminu, parametriv insulinovoi rezystentnosti u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu z dyslipidemiieiu [Comparative analysis of policosanol and simvastatin effectiveness in the correction of lipid parameters disorders and insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipoproteinemia]. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2013;2:21-9. (in Ukrainian)
15. Marinangeli CP, Jones PJ, Kassis AN, Eskin MN. Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50(3):259-67. doi: 10.1080/10408391003626249

References

1. Anokhina GA. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky yak multysystemne metabolitne zakhvoriuvannia: osoblyvosti profilaktyky ta likuvannia [Non-alcoholic liver disease multi-systemic metabolic disease: prevention and treatment]. *Praktykuiuchy likar.* 2018;7(3):35-40. (in Ukrainian)
2. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk Ole, Hryniuk Ole. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnozyky, likuvannia [Non-alcoholic fatty liver disease and comorbid conditions: features of pathogenesis, clinics, diagnostics, treatment]: monohrafiia. *Chernivtsi;* 2018, p. 58-61. (in Ukrainian)
3. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisnewsky J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J [Internet].* 2017[cited 2020 Mar 11];49(6):1601923. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/6/1601923.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.01923-2016
4. Marchesini G, Day ChP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.*

Відомості про авторів:

Хухліна О.С. – д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
Гринюк О.С. – аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №1(71)

Антонів А.А. – д. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
Каньовська Л.В. – к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
Мандрик О.Є. – к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Хухліна О.С. – д. мед. н., профессор, заведуючий кафедрой внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
Гринюк О.Е. – аспирант кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
Антонив А.А. – д. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
Каневская Л.В. – к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
Мандрик О.Е. – к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Khukhlina O.S. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.
Hryniuk O.Ye. – PhD student of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.
Antoniv A.A. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.
Kanovska L.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.
Mandryk O.Ye. – PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 9.01.2020

Рецензент – проф. Федів О.І.

© Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Антонів А.А., Каньовська Л.В., Мандрик О.Є., 2020

