

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ ТА СТЕАТОГЕПАТИТ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ АТОКСІЛОМ

*Проведено дослідження впливу атоксілу на біохімічні показники функціонального стану печінки та ліпідний спектр крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит і стеатоз печінки на тлі ожиріння. Доведено, що застосування атоксілу в складі комплексної терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит та стеатоз печінки на тлі ожиріння усуває прояви цитолітичного, холестатичного синдромів, посилює білковосинтетичну функцію печінки, сприяє нормалізації ліпідного спектра крові.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** неалкогольний стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, функціональний стан печінки, ліпопротеїни крові, атоксіл.

**ВСТУП.** Сучасні наукові дослідження доводять, що близько 80 % криптогенних цирозів печінки у дорослого населення є наслідком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [2, 10]. Але на сьогодні не розроблено чітких стандартів лікування даної патології. Наявність у пацієнтів ознак ожиріння, ліпідного дистрес-синдрому обтяжує загальний стан, клінічні та лабораторні показники, погіршує прогноз захворювання [1, 4, 5, 7]. Опубліковані результати дослідження впливу нанодисперсного силіцію діоксиду (атоксілу (А)) щодо корекції наслідків токсичного впливу ксенобіотиків у галузі промислової медицини доводять, що А істотно знижує токсичність нітратів, нітритів, фторидів, протитуберкульозних препаратів, гальмує інтенсивність оксидативного стресу, знешкоджує низькомолекулярні токсини, зв'язує холестерол (ХС) та жовчні кислоти у шлунково-кишковому тракті [3, 8, 9].

Метою дослідження було встановити вплив атоксілу в складі комплексної терапії на функціональний стан печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та стеатогепатит на фоні ожиріння.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Для визначення ефективності лікування відібрали 2 групи пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння та активністю цитолітичного синдрому. Контрольна група (К) (20 осіб, хворих на НАСП (1к), 20 осіб, хворих на

НАСГ (2к)) отримувала гіпокалорійну діету, ліволін – препарат есенціальних фосfolіпідів як гепатопротекторний препарат (по 1 капсулі 3 рази на день) та біфіформ упродовж 30 днів. Основна група (О) (20 осіб, хворих на НАСП (1о), 20 осіб, хворих на НАСГ (2о)), крім ліволіну, метформіну та біфіформу, отримувала нанодисперсний силіцію діоксид – А у добовій дозі 18 г (по 6 г тричі на день). Рекомендовану дозу високодисперсної пудри розчиняли до однорідної суспензії у 250 мл нейтральної мінеральної або охолодженої кип'яченої води впродовж 30 днів. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено.

Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще. Біохімічні тести (загальний білірубін, вміст кон'югованого і некон'югованого білірубіну, протеїнограму, ліпідний спектр крові, активність ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтрансферази ( $\gamma$ -ГТ)) визначали за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України [6].

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, ХС, триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми "Danush Ltd" (м. Львів). Рівень ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) у крові обчислювали шляхом застосування математичної формули: вміст ТГ/2,2. Розраховували також індекс

атерогенності (ІА) за співвідношенням вмісту загального ХС/ЛПВГ [4, 6].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Через 2 тижні від початку лікування було зареєстровано зниження вмісту загального білірубіну в крові хворих О групи у середньому в 4,1 раза проти 2,0 ( $p < 0,05$ ) у хворих К групи з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ). Вміст кон'югованого білірубіну у хворих О групи зменшився у 8,2 раза проти 2,2 раза у групі контролю ( $p < 0,05$ ), що свідчило про потужні дезінтоксикаційні властивості А та його спроможність усувати синдром цитолізу гепатоцитів і холестатичний компонент стеатогепатиту (табл. 1). Слід також зауважити, що корекція пігментного обміну під впливом А була стабільною і нормалізацію зазначених показників ми спостерігали ще впродовж місяця після лікування. Комплексна терапія з участю А також вірогідно активізувала процеси кон'югації вільної фракції білірубіну у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) на відміну від традиційної терапії.

Ще одним підтвердженням можливості усувати прояви цитолітичного синдрому у хво-

рих на НАСГ впродовж двотижневого терміну є вірогідне зниження активності АлАТ у крові хворих О групи у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) проти 1,2 раза ( $p > 0,05$ ) у хворих К групи, а також зменшення активності АсАТ у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) проти 1,4 раза ( $p > 0,05$ ) у групі контролю з вірогідною міжгруповою різницею ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Слід також підкреслити той факт, що застосування ентеросорбенту А, на відміну від традиційної терапії, призвело до зниження інтенсивності холестатичного синдрому. Так, підвищена до лікування активність маркерів холестази ( $\gamma$ -ГТ та ЛФ) після лікування А зменшилася в обох випадках у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1), поряд із тим, у групі контролю зміни показників активності  $\gamma$ -ГТ лише мали тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ).

Активність ЛФ знизилась в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ), однак її значення все ж перевищувало норму ( $p < 0,05$ ). Вміст у крові хворих О групи жовчних кислот після лікування вірогідно зменшився на 39,2 % ( $p < 0,05$ ) з нормалізацією показника ( $p > 0,05$  порівняно

Таблиця 1 – Біохімічні показники функціонального стану печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ожиріння у динаміці лікування метформіном, ліволіном, біфіформом (К група) і метформіном, ліволіном, біфіформом та атоксілом (О група) ( $M \pm m$ )

Показник	ПЗО (n=30)	Група	До лікування	Через 15 днів	Через 30 днів	Через 1 місяць після виписування
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,2±1,15	К	77,3±12,29*	39,5±2,21*/**/♯	35,4±5,62*/**/♯	30,2±3,28*/**/♯
		О	79,8±12,12*	24,7±2,14**	20,2±1,45**	19,5±1,02**
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,5±0,27	К	43,2±7,98*	19,3±3,12*/**/♯	20,7±2,38*/**/♯	14,5±1,58*/**/♯
		О	42,5±8,27*	8,2±1,12**	4,8±0,43**	4,5±0,52**
Непрямий білірубін, мкмоль/л	14,7±0,43	К	34,1±5,39*	20,2±2,08*/**/♯	14,7±2,17**	15,7±2,33*/**
		О	37,3±4,24*	16,5±0,54**	15,4±0,39**	15,0±0,34**
АсАТ, ммоль/год.л	0,4±0,01	К	1,4±0,09*	1,0±0,12*/♯	0,8±0,10*/**/♯	0,6±0,15*/**/♯
		О	1,4±0,07*	0,8±0,04**	0,5±0,02**	0,5±0,01**
АлАТ, ммоль/год.л	0,4±0,02	К	1,2±0,17*	1,2±0,18*/♯	0,9±0,03*/**/♯	0,8±0,12*/**/♯
		О	1,2±0,19*	0,7±0,02**	0,5±0,01**	0,4±0,02**
$\gamma$ -ГТ, ммоль/год.л	5,2±0,23	К	10,3±0,65*	9,7±0,62*/♯	9,2±0,54*/♯	9,0±0,38*/♯
		О	10,2±0,63*	7,1±0,34**	5,5±0,25**	5,3±0,14**
ЛФ, ммоль/год.л	1,2±0,01	К	2,5±0,15*	2,3±0,08*/♯	2,0±0,05*/**/♯	1,8±0,06*/♯
		О	2,5±0,14*	1,6±0,02**	1,3±0,01**	1,2±0,01**
Тимолова проба, у.о.	3,8±0,13	К	6,4±0,39*	5,5±0,84*	5,3±0,53*/♯	5,0±0,73*/♯
		О	6,5±0,42*	4,2±0,33*	4,0±0,29**	3,7±0,47**
Загальний білок, г/л	76,2±3,18	К	67,7±4,85	69,2±2,43*	71,5±2,62*	70,3±4,92
		О	65,3±4,72	80,4±2,38	82,3±2,25**	80,4±3,47
Альбуміни, %	59,4±2,25	К	46,5±1,20*	48,3±1,86*/♯	50,1±1,79*/♯	52,0±1,62*/♯
		О	46,2±1,24*	57,1±1,74**	59,3±1,22**	60,1±1,28**
Жовчні кислоти, ммоль/л	1,2±0,02	К	3,76±0,131*	3,15±0,123*/♯	3,04±0,079*/♯	2,52±0,072*/♯
		О	3,80±0,120*	2,40±0,102**	1,52±0,05**	1,45±0,042**

Примітки:

1) К група (контрольна), n=40 – хворі на неалкогольну жирову хворобу печінки, які отримували метформін та ліволін, біфіформ; О група (основна), n=40 – хворі на неалкогольну жирову хворобу печінки, які отримували метформін, ліволін, біфіформ та атоксіл;

2) \* – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (ПЗО) ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); ♯ – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих О групи ( $p < 0,05$ ).

з групою ПЗО), тоді як у К групі зміни мали лише незначну тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ). У динаміці лікування А було встановлено вірогідне підвищення білоксинтезувальної функції печінки (вміст альбумінів у О групі зріс на 28,4 % ( $p < 0,05$ ) проти 7,7 % ( $p > 0,05$ ) у К групі) (табл. 1). Таким чином, А усуває прояви цитолізу, холестазу, підсилює альбумінсинтезувальну та дезінтоксикаційну функції печінки у хворих на НАСГ.

Аналізуючи показники ліпідного спектра крові (табл. 2) у динаміці лікування обстежених хворих, слід вказати на потужні метаболічні властивості А відносно корекції ліпідного дисбалансу у хворих на НАСГ та НАСП з ожирінням. Незважаючи на те, що у 1к та 2к групах лікувальний комплекс включав потужний ліпотропний препарат – ліволін, динамічні показники вмісту ліпідів крові у цих групах були вірогідно вищими від показників після ліку-

вання у хворих О групи ( $p < 0,05$ ). Зокрема, вміст ХС на 15-й день лікування у 1к групі знизився на 8,3 % ( $p > 0,05$ ), у 1о – на 33,5 %, у 2к – на 5,1 % ( $p > 0,05$ ), 2о – на 36,3 % ( $p < 0,05$ ). Слід також зазначити, що вміст у крові ХС після лікування у хворих О групи не лише нормалізувався на 30-й день лікування, але й був вірогідно меншим від показників у контролі ( $p < 0,05$ ). Таким чином, А можна віднести до класу засобів ліпідокоригувальної дії. Доказом цього твердження є вірогідне зниження вмісту в крові на 15-й день лікування ЛПНГ на 36,3 % у хворих 1о групи та на 42,4 % ( $p < 0,05$ ) у хворих 2о групи (табл. 2). На противагу цим даним, у К групі зміни вмісту в крові ЛПНГ були невірогідними, хоча і мали тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ). На 30-й день лікування вміст у крові ЛПНГ у 1к групі знизився на 26,1 %, 1о – на 40,6 %, 2к – на 28,5 %, 2о – на 51,3 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2 – Показники ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ожиріння у динаміці лікування метформіном, ліволіном, біфіформом (К група) і метформіном, ліволіном, біфіформом та атоксілом (О група) ( $M \pm m$ )

Показник		Хворі на НАСГ		Хворі на НАСП	
		2к група (n=20)	2о група (n=20)	1к група (n=20)	1о група (n=20)
ПЗО	Заг. ХС, ммоль/л	4,72±0,10			
	ТГ, ммоль/л	1,97±0,03			
	ЛПНГ, ммоль/л	2,59±0,03			
	ЛПВГ, ммоль/л	1,39±0,05			
	ІА	3,37±0,03			
До лікування	Заг. ХС, ммоль/л	7,67±0,25*	7,65±0,23*	8,38±0,67*	8,39±0,41*
	ТГ, ммоль/л	2,73±0,12*	2,74±0,14*	3,12±0,10*	3,17±0,09*
	ЛПНГ, ммоль/л	5,67±0,03*	5,69±0,08*	6,83±0,45*	6,79±0,37*
	ЛПВГ, ммоль/л	0,80±0,01*	0,81±0,01*	0,98±0,01*	0,99±0,02*
	ІА	9,59±0,02*	9,44±0,05*	8,55±0,04*	8,47±0,02*
Через 15 днів	Заг. ХС, ммоль/л	7,22±0,24*	6,32±0,11**/♣	7,02±0,55*	5,28±0,25**/♣
	ТГ, ммоль/л	2,61±0,10*	2,21±0,07**/♣	2,84±0,08*	2,19±0,08**/♣
	ЛПНГ, ммоль/л	3,96±0,16*	2,96±0,08**/♣	4,72±0,31*	3,28±0,23**/♣
	ЛПВГ, ммоль/л	1,02±0,04*	1,26±0,05**/♣	1,08±0,03*	1,29±0,03**/♣
	ІА	7,08±0,02*	5,02±0,03**/♣	6,50±0,05*	4,09±0,02**/♣
Через 30 днів	Заг. ХС, ммоль/л	6,85±0,32*	5,65±0,12**/♣	7,53±0,43*	5,0±0,24**/♣
	ТГ, ммоль/л	2,56±0,07*	2,24±0,08**/♣	2,73±0,06*	2,10±0,04**/♣
	ЛПНГ, ммоль/л	3,46±0,11**/♣	2,76±0,06**/♣	4,06±0,33**/♣	2,77±0,11**/♣
	ЛПВГ, ммоль/л	1,11±0,02**/♣	1,31±0,02**/♣	1,14±0,03**/♣	1,28±0,02**/♣
	ІА	6,17±0,03*	4,31±0,03**/♣	6,61±0,07*	3,91±0,02**/♣
Через 1 місяць після лікування	Заг. ХС, ммоль/л	6,97±0,21*	5,52±0,22**/♣	7,71±0,53*	5,34±0,22**/♣
	ТГ, ммоль/л	2,68±0,05*	2,26±0,07**/♣	2,81±0,04*	2,15±0,09**/♣
	ЛПНГ, ммоль/л	3,95±0,13**/♣	3,06±0,12**/♣	4,27±0,31*	2,81±0,12**/♣
	ЛПВГ, ммоль/л	0,98±0,02*	1,25±0,02**/♣	1,02±0,02*	1,24±0,02**/♣
	ІА	9,87±0,03*	4,42±0,03**/♣	7,56±0,04*	4,31±0,02**/♣

Примітки:

1) 1к група (контрольна), n=20 – хворі на НАСП, які отримували метформін, ліволін та біфіформ; 1о група (основна), n=20 – хворі на НАСП, які отримували метформін, ліволін, біфіформ та атоксіл; 2к група (контрольна), n=20 – хворі на НАСГ, які отримували метформін, ліволін та біфіформ; 2о група (основна), n=20 – хворі на НАСГ, які отримували метформін, ліволін, біфіформ та атоксіл;

2) \* – 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 1к та 2к груп ( $p < 0,05$ ).

Важливим, на нашу думку, аспектом фармакологічних властивостей А є його вірогідний вплив на корекцію вмісту ТГ у крові, що складає патогенетичну основу стеатозу печінки за умов ожиріння. Так, після лікування у хворих 1о групи вміст ТГ у крові зменшився на 23,2 %, у 2о групі – на 27,8% ( $p < 0,05$ ), у хворих К групи показники лише мали тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Лікування із застосуванням А також призвело до нормалізації вмісту в крові класу протиатерогенних ліпопротеїнів – ЛПВГ, що у групах контролю спостерігали лише на 30-й день лікування ( $p < 0,05$ ). Зокрема, у хворих 1к групи зареєстровано зростання вмісту ЛПВГ на 23,3 %, 1о – на 44,0 %, 2к – на 26,7 %, 2о – на 39,1 % ( $p < 0,05$ ). Слід також зазначити, що курсове призначення А призвело до тривалої стабілізації оптимального ліпідного спектра крові (1 міс.), що перебував у межах нормативних значень на відміну від груп контролю,

де через 1 міс. після лікування зміни ліпідного профілю не відрізнялися від вихідних параметрів ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Таким чином, нанодисперсний силіцію діоксид у комплексному лікуванні хворих на НАСП та НАСГ із супровідним ожирінням усуває прояви цитолітичного, холестатичного синдромів, підсилює білоксинтезувальну функцію печінки.

Атоксіл володіє вірогідними ліпідокоригувальними, гіполіпідемічними властивостями, оскільки сприяє нормалізації ліпідного обміну, відновленню нормального ліпідного спектра крові.

**ВИСНОВОК.** Застосування нанодисперсного силіцію діоксиду (атоксілу) в комплексній терапії хворих на НАСГ та НАСП із супровідним ожирінням з метою усунення основних клінічних проявів захворювань є патогенетично обґрунтованим і доцільним.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анохіна Г. А. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту / Г. А. Анохіна, В. В. Харченко, С. В. Бойко // *Здоров'я України*. – 2009. – № 6(1). – С. 55–56.
2. Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
3. Нанотехнології в медицині, фармації та фармакології / Л. Г. Розенфельд, І. С. Чекман, А. І. Тертишна [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2008. – № 1–3. – С. 3–7.
4. Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром: методические рекомендации / В. А. Петухов, В. С. Савельев; под ред. В. С. Савельева. – М.: МАКС Пресс, 2006. – 268 с.
5. Современный взгляд на формирование неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом / И. А. Трошина, О. Н. Кичигина, Р. Н. Багиров [и др.] // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2010. – 11, № 3. – С. 160–165.
6. Сучасні методик експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посіб. / [В. М. Магальяс, А. О. Міхеєв, Ю. Е. Роговий та ін.]. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.
7. Ткач С. М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени / С. М. Ткач // *Здоров'я України*. – 2008. – № 22. – С. 64–65.
8. Чекман І. С. Нанонаука: історичний аспект, перспективи досліджень / І. С. Чекман // *Укр. мед. часопис*. – 2009. – № 3 (71). – С. 19–21.
9. Чекман І. С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект / І. С. Чекман // *Лік. справа. Врacheб. дело*. – 2008. – № 3–4. – С. 104–109.
10. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study / N. Bhala, P. Angulo, D. van der Poorten [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – 54, № 4. – P. 1208–1216.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ АТОКСИЛОМ

### Резюме

Проведено исследование влияния атоксила на функциональное состояние печени и липидный спектр крови у больных неалкогольным стеатогепатитом и стеатозом на фоне ожирения. Доказано, что применение атоксила в составе комплексной терапии больных неалкогольным стеатогепатитом и стеатозом печени на фоне ожирения устраняет проявления цитолитического и холестатического синдромов, усиливает белковосинтетическую функцию печени, способствует нормализации липидного спектра крови.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, функциональное состояние печени, липопротеины крови, атоксил.

I. Yu. Korniychuk  
BUKOVYNIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, CHERNIVTSI

## FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC LIVER STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS IN THE DYNAMICS OF TREATMENT WITH ATOXIL

### Summary

Research of atoxil influence on biochemical indices of liver functional state and lipid spectrum of blood in patients with non-alcoholic steatohepatitis and steatosis of the liver on the background of obesity was conducted. It was proved that application of atoxil as a part of complex therapy of patients with non-alcoholic steatohepatitis and steatosis of the liver against obesity eliminates the manifestations of cytolytic and holestatic syndromes, strengthens the protein-synthetic function of the liver, and also promotes the normalization of lipid blood spectrum.

**KEY WORDS:** non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic steatosis, liver function, blood lipoproteins, atoxil.

Отримано 04.02.13

Адреса для листування: І. Ю. Корнійчук, Буковинський державний медичний університет, площа Тевтральна, 2, Чернівці, 58000, Україна.