

УДК: 616.36-003.826:616-056.527:616.12-005.4]-036.1-085.22-085.21

О.С. ХУХЛІНА, д. мед. н., професор; В.Ю. ДРОЗД

/ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці/

## Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ішемічну хворобу серця

### Резюме

Досліджено в динаміці лікування 90 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) з коморбідним ожирінням та ішемічною хворобою серця (ІХС). Комплексна терапія хворих на НАСГ, ожиріння, ІХС, що включає, разом з базисною, препарати мельдоній (Вазонат) та фенілпірацетам (Ентроп), сприяє усуненню основних біохімічних синдромів НАСГ, ендогенної інтоксикації, відновленню функціонального стану печінки, корекції дис- та гіперліпідемії, оптимізації співвідношення компонентів 2-ї та 3-ї фази коагуляційного гемостазу, посилює активність інгібіторів зсідання крові, зумовлює стабільну нормалізацію активності чинників фібринолізу, усуває прояви ендотеліальної дисфункції, нормалізує спонтанну та індуквану агрегаційну здатність тромбоцитів, відновлює реологічні властивості еритроцитів та покращує процеси мікроциркуляції.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, Вазонат, Ентроп

Серед численних патогенетичних механізмів розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на ожиріння важливу роль відіграють ендотеліальна дисфункція (ЕД), порушення реологічних властивостей еритроцитів та підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, синдром гіперкоагуляції поряд з недостатністю протизгортального потенціалу та фібринолітичної активності плазми крові, що, в свою чергу, призводить до розвитку гіпоксії, ішемії гепатоцитів, порушення процесів метаболізму, активації елементів позаклітинного матриксу, інтенсивного фіброзування печінкової тканини та прогресування печінково-клітинної недостатності [1, 6, 7, 10]. Факторами, що сприяють розвитку розладів мікроциркуляції та прогресуванню судинних розладів у хворих на ожиріння є порушення толерантності до вуглеводів, постпрандіальна гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія зі зростанням вмісту в крові атерогенних фракцій ліпопротеїдів (ліпопротеїдів низької густини – ЛПНГ, дуже низької густини – ЛНДНГ та проміжної густини – ЛППГ, хіломікронів, фракції дрібних, щільних аполіпропротеїнів) та зниження вмісту єдиного класу протиатерогенних ліпопротеїдів (ліпопротеїдів високої густини – ЛПВГ), порушення реологічних та гормонотранспортних властивостей еритроцитів, окиснювальна модифікація та глікозилювання гемоглобіну, інших транспортних та структурних білків, переважання впливу вазоконстрикторів над вазодилаторами, тканинна гіпоксія, які є також чинниками ризику розвитку та прогресування НАСГ [5, 8, 11, 14, 21–23].

Для корекції гемореологічних розладів та порушень мікроциркуляції шляхом гальмування агрегації тромбоцитів використовують ацетилсаліцилову кислоту (у низьких дозах гальмує циклооксигеназний шлях біосинтезу тромбоксану  $A_2$ ), тиклопідін, клопідогрел (блокують індуквану АДФ агрегацію тромбоцитів) [10,

11, 15]. Однак враховуючи низку побічних ефектів, зазначені препарати протипоказані для тривалого вживання хворим на НАСГ, оскільки сприяють посиленню вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) клітинних мембран, прискоренню апоптозу, розвитку цитолітичного синдрому, тромбоцитопенії, появі виразок на слизовій оболонці стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, розвитку шлунково-кишкових кровотеч [8]. Описане зростання частоти випадків синдрому Рея – тяжкої фульмінантної печінково-клітинної недостатності з явищами енцефалопатії на фоні тотальної жирової дистрофії гепатоцитів, яка може виникнути на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій при попередньому тривалому вживанні ацетилсаліцилової кислоти. Перелічені патогенетичні аспекти можуть сприяти прогресуванню стеатогепатиту до цирозу печінки [7, 21].

З метою усунення ендотеліальної дисфункції (ЕД) з дефіцитом синтезу та ліберації ендогенного монооксиду нітрогену (NO) – ендотелійрелаксуючого фактора та посилення ендотеліязалежної вазодилатації, хворим з ІХС широко застосовують донатори NO [5]. До них належать нітрати, неорганічні нітросполуки, S-нітрозотіоли, сидноніміни, L-аргінін-вмісні препарати тощо [25, 26]. Однак застосування нітратів має за мету виключно реалізацію їх NO-залежних вазодилаторних властивостей, оскільки вони не впливають на агрегацію та адгезію тромбоцитів. Основним недоліком використання цієї групи препаратів є низка побічних явищ: головний біль, запаморочення, тахікардія, відчуття печії чи сухість у ротовій порожнині, нудота, які часто мають місце у цих хворих за коморбідності з НАСГ. Водночас тривале призначення нітратів призводить до підвищеного метгемоглобінутворення в крові, що посилює стан гіпоксемії та тканинної гіпоксії в організмі хворих, сприяє посиленню ВРОЛ клітинних мембран, прискорен-

ню їх апоптозу та гемолізу [5, 26]. Крім того, за умови дефіциту тіолових сполук (глутатіону, цистеїну) у хворих на ІХС та НАСГ на фоні ожиріння швидко виникає толерантність до нітратів [15]. Механізм NO-залежної вазодилатації також притаманний сиднонімінам та нітропрусиду натрію, у яких цей ефект не залежить від цілісності та функціональної здатності ендотелію [15]. Водночас низка побічних ефектів, зокрема вивільнення токсичного ціаніду, а також гальмування за механізмом зворотного зв'язку ендогенного біосинтезу NO в ендотелії, обмежують застосування цих препаратів у хворих на ІХС за коморбідності з НАСГ. З метою корекції гемореологічних розладів та усунення ЕД також використовують препарати, що містять L-аргінін [21, 25]. Однак використання зазначених препаратів у вигляді монотерапії не сприяє корекції ЕД, оптимізації функціонального стану печінки. Останнє визначає недостатню ефективність проведеної терапії та супроводжується подальшим прогресуванням метаболічних та мікроциркуляторних розладів у хворих з ІХС та прогресуванням НАСГ.

**Мета** дослідження: удосконалити спосіб лікування НАСГ у хворих на ІХС та ожиріння шляхом вивчення ймовірного впливу Вазонату в комбінації з фенілпірацетамом на показники функціонального стану печінки, прояви астеничного синдрому, рівень ендотоксикозу, ендотеліальної дисфункції, показники коагуляційного гомеостазу, фібринолізу, гемореологічні властивості еритроцитів та агрегаційні властивості тромбоцитів.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено у 90 хворих на НАСГ з коморбідним ожирінням I-II ступеня та ІХС (стабільна стенокардія напруги I-II ФК), віком від 56 до 64 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО). Всі хворі отримували дієтичне харчування (дієта №5), базисну терапію ІХС (нітрати, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, статини, інгібітори АДФ рецепторів тромбоцитів), ожиріння (бігуаніди). За випадковою ознакою хворі були розподілені на дві репрезентативні групи:

- 1-ша група (контрольна) – 47 хворих отримували зазначену базисну терапію та мельдонію дигідрат (Вазонат, «Olainfarm», Латвія) 250 мг 2 рази на добу впродовж 60 днів;
- 2-га група (основна) – 43 хворих разом із базисною терапією та прийомом мельдонію в дозі 250 мг 2 рази на добу вживали антиастеничний нейротропний засіб фенілпірацетам (Ентроп «Olainfarm», Латвія) в формі таблеток по 100 мг 1 раз на добу впродовж 60 днів.

Хворим проводили загальноприйняті обстеження з метою підтвердження діагнозу – стабільна ІХС (стенокардія), НАСГ та ожиріння [15, 21]. Функціональний стан печінки вивчали за активністю аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтрансферази ( $\gamma$ -ГТ), вмістом в крові білірубину та його фракцій, тимоловою пробєю, рівнем загального білка, альбумінів та глобулінів, які визначали за допомогою загальноприйнятих методик. При обстеженні хворих встановлено наявність цитолітичного синдрому: підвищена активність АлАТ в середньому в 3,5 рази та АсАТ у середньому в 2,8 рази ( $p < 0,05$ ), загальна гіпербілірубінемія в межах 1,8–1,9 рази ( $p < 0,05$ ), явищ холестазу: підвищення активності ЛФ та  $\gamma$ -ГТ у межах 2,5–3,0 рази ( $p < 0,05$ ), рівня прямого

білірубину крові (в 2,4 рази;  $p < 0,05$ ) мезенхімального запалення: підвищення показника тимолової проби на 43,0% ( $p < 0,05$ ), синдром ендогенної інтоксикації: зростання вмісту в крові середньомолекулярних пептидів (СМП) у 2,4 рази ( $p < 0,05$ ). У більшості хворих була виявлена гіперліпідемія (94,4%) з переважанням вмісту в крові ТГ (у 2,2 рази), ХС ЛПНГ (у 1,8 рази;  $p < 0,05$ ) та встановлено істотний дефіцит вмісту ХС ЛПВГ ( $p < 0,05$ ).

Всім хворим проведено ультразвукографічне дослідження, яке виявило гепатомегалію, дифузне ущільнення ехоструктури печінки з дорзальним згасанням ехо-сигналу (стеатоз) та патогномонічним для НАСГ збільшенням гепато-ренального індексу (ГРІ) [4].

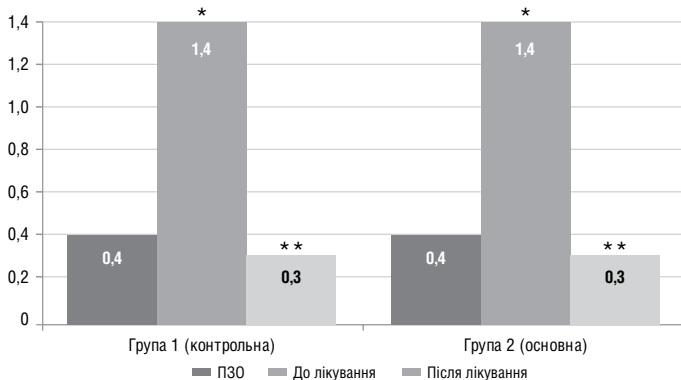
Стан системи гомеостазу вивчали за допомогою розгорнутої гемостазиограми: коагуляційний гомеостаз (2-га фаза згортання – протромбіновий час (ПТЧ), 3-тя фаза – вміст фібриногену); антизгортаючий потенціал крові (тромбіновий час – ТЧ, активність антитромбіну III – АТ III); фібринолітичний потенціал крові (активність Хагеман-залежного фібринолізу, сумарна фібринолітична активність крові (СФА), ферментативна фібринолітична активність крові (ФФА) та неферментативна фібринолітична активність (НФА) крові); посткоагуляційна фаза (кількісне визначення активності XIII фактора (фібринази) крові) проводилося за допомогою реактивів фірми «Simko Ltd» (Львів). Оцінка стану мікроциркуляції проводилася за гемореологічними показниками (здатністю еритроцитів до деформації (ІДЕ) (за Tappert, Lux у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщицкової), відносною в'язкістю еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (за О.Ф. Пироговою, В.Д. Джорджикія в модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщицкової), ступенем агрегаційної здатності тромбоцитів (спонтанної (САТ) та індукованої АДФ агрегації тромбоцитів (ІАТ)). Ступінь ендотеліальної дисфункції оцінювали за вмістом в крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів), вмістом ендотеліну-1 (DRG) методом імуноферментного аналізу. Інтенсивність ендотоксикозу оцінювали за показником вмісту в крові СМП. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

## Результати та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження показав, що у переважної більшості хворих з НАСГ на фоні ожиріння за коморбідної ІХС в цілому до лікування було встановлено посилення процесів згортання крові (за активізацією II та III фаз зсідання крові – вірогідне зниження ПТЧ ( $p < 0,05$ ) та підвищення вмісту фібриногену ( $p < 0,05$ ) в крові), вірогідна недостатність протизсідуючої системи (зниження ТЧ ( $p < 0,05$ ), вмісту в крові АТ III ( $p < 0,05$ )), зниження фібринолітичного потенціалу крові (ПАП ( $p < 0,05$ ), СФА ( $p < 0,05$ ), ФФА ( $p < 0,05$ ) плазми крові, Хагеман-залежного фібринолізу ( $p < 0,05$ )), а також зниження активності XIII фактора ( $p < 0,05$ ), що забезпечує посткоагуляційну фазу гомеостазу. Також спостерігалися істотний дефіцит вмісту стабільних метаболітів NO ( $p < 0,05$ ), зростання вмісту ендотеліну-1 ( $p < 0,05$ ), підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів (вірогідне зростання САТ ( $p < 0,05$ ) та ІАТ ( $p < 0,05$ )), зміни реологічних параметрів еритроцитів (зниження ІДЕ ( $p < 0,05$ ), підвищення ВВЕС ( $p < 0,05$ )) (таблиця). Ймовірно причиною встановлених порушень реології та зсідання крові при ураженні гепатоцитів є накопичення в системному кровообігу токсичних субстанцій, які створюють високий рівень ендотоксикозу, сприяють вивільненню

біологічно активних речовин, цитокінів, активації калікреїн-кінінової системи, утворенню плазміну та тромбіну з подальшим порушенням рівноваги між ними, розвитку стазу, сладж-феномену, еритроцитарних агрегатів у розширеній порталній системі з низькою швидкістю кровотоку [8, 12]. Наслідком значної активації гемостазу на фоні пригнічення фібринолітичної активності плазми крові є місцеве згортання крові в дрібних судинах печінки. Основне призначення Хагеман-залежного фібринолізу полягає в «очищенні» циркуляторного русла від фібринових загустків, що утворюються за цих умов. У наших дослідженнях виявлене зниження швидкості Хагеман-залежного фібринолізу, що є ймовірною причиною компенсаторної активації НФА. Сповільнення кровообігу в печінці сприяє поглибленню гіпоксії органа, утворенню активних форм кисню та вільних радикалів з подальшим ушкодженням клітинних мембран і замиканню порочного кола патогенезу прогресування НАСГ та ІХС у хворих на ожиріння [21].

Комплексне лікування із залученням Вазонату порівняно з комбінацією базисної терапії з включенням Вазонату та Ентропу у хворих на НАСГ сприяло вірогідному зниженню активності ферментів: АЛАТ – в обох групах у 4,7 разу ( $p < 0,05$ ) (рис. 1), активності АсАТ – у хворих 1-ї групи – в 2,8 разу, хворих 2-ї групи – у 2,2 разу ( $p < 0,05$ ). Знижений до лікування коефіцієнт де Рітиса, який становив  $(0,8 \pm 0,02)$ , після лікування збільшився до  $(1,3 \pm 0,03)$ , тобто в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ), і нормалізувався в обох групах порівняння. Комплексна багатоконпонентна фармакотерапія, що включала в тому числі нітрати, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, статини, бігуаніди з гепатотоксичними властивостями, завдяки прийому мельдонію не лише не вплинула на перебіг НАСГ, але й сприяла його усуненню завдяки мембранопротекторним та антиоксидантним властивостям останнього [3, 9, 13].

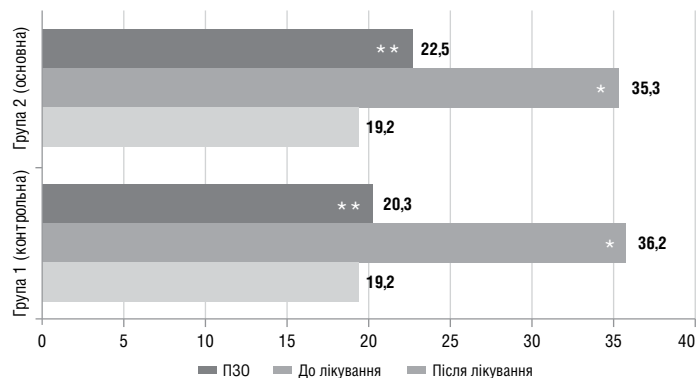


Примітки: \* відмінності вірогідні порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 1.** Рівень АЛАТ (мкмоль/год·л) у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ішемічною хворобою серця та ожирінням,  $M \pm m$

Встановлена до лікування гіпербілірубінемія у хворих з коморбідними НАСГ, ІХС та ожирінням після лікування вірогідно знизилась у хворих 1-ї групи – у 1,8 разу, 2-ї групи – у 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) (рис. 2), що супроводжувалося нормалізацією показників активності пристінкових ферментів в обох групах: АФ та  $\gamma$ -ГТ ( $p < 0,05$ ). Позитивним результатом застосування мельдонію було вірогідне зниження ступеня ендогенної інтоксикації після лікування – у 1,9 разу ( $p < 0,05$ ), однак показники вмісту СМП після лікування в 2-й групі вказують на більш потужну дезін-

токсикаційну дію комбінації мельдонію з фенілпірацетамом, оскільки даний показник знизився в 2,3 разу ( $p < 0,05$ ). Саме завдяки цій властивості, ймовірно, Ентроп має потужні антиастенічні властивості, здатність усувати прояви астеновегетативного синдрому, підвищувати працездатність і нормалізувати вегетативний тонус [2].



Примітки: \* відмінності вірогідні порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ).

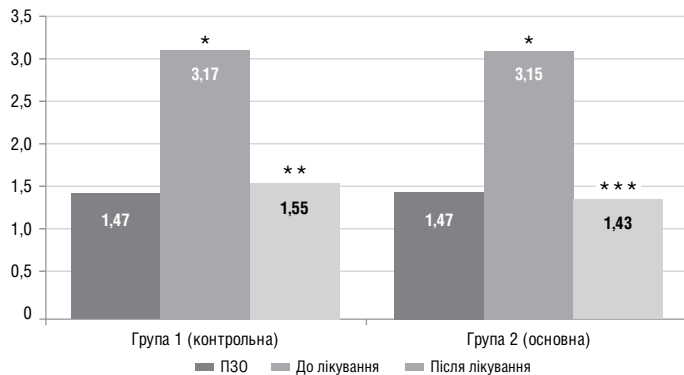
**Рис. 2.** Вміст у крові загального білірубину (мкмоль/л) у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ішемічною хворобою серця та ожирінням,  $M \pm m$

Комбінація зазначених препаратів після завершення періоду обстеження також зумовила нормалізацію показника тимолової проби ( $p > 0,05$ ), оптимізацію співвідношення фракцій альбумінів та глобулінів крові ( $p < 0,05$ ), потенціювання дії статинів щодо корекції ліпідного спектра крові ( $p < 0,05$ ). Зокрема вміст в крові ТГ після лікування вірогідно знизився у 2,2 разу ( $p < 0,05$ ) у хворих обох груп спостереження (рис. 3). Вміст в крові ХС ЛПНГ також знизився у хворих 1-ї групи – у 1,8 разу ( $p < 0,05$ ), а у хворих 2-ї групи – у 1,9 разу ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). Тобто можна припустити, що Ентроп потенціює дію не лише статинів, а й мельдонію щодо усунення метаболічних передумов розвитку як атеросклерозу та ІХС, так і НАСГ. Авторами було зареєстровано оптимізацію ліпідного спектра за усіма показниками ліпідограми: загальні ліпіди, загальний ХС, ХС ЛПДНГ, ХС ЛПВГ ( $p < 0,05$ ) з відсутністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p > 0,05$ ).

Комплексне лікування із використанням Вазонату у хворих на НАСГ сприяло вірогідному покращенню процесів мікроциркуляції на системному рівні з оптимізацією реологічних властивостей еритроцитів: вірогідному збільшенню показника ІДЕ після лікування на 21,1% ( $p < 0,05$ ) від вихідного в обох групах порівняння (рис. 5). Було зареєстровано також вірогідне зниження показника ВВЕС у динаміці лікування хворих обох груп у 1,2 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником до лікування. Даний факт можна пояснити антиоксидантними, мембраностабілізуючими властивостями мельдонію [3, 13, 16, 24], що сприяло підвищенню здатності еритроцитів до деформації під час проходження через капіляр та зменшенню показника в'язкості еритроцитарної суспензії.

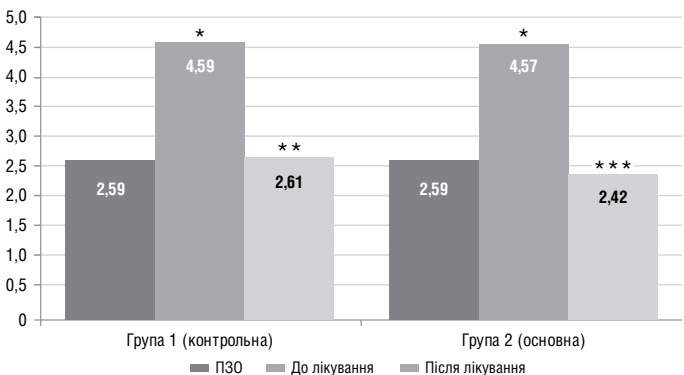
Комплексна терапія з включенням Вазонату та Ентропу мала суттєвий вплив на показники агрегаційної здатності тромбоцитів. Аналізуючи динамічні показники спонтанної та індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих на НАСГ встановлено: САТ у хворих 2-ї групи знизилася в 1,9 разу ( $p < 0,05$ ), в той час як у хворих 1-ї групи показник знизився у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). Доказом ролі Ентропу в під-

вищенні ефективності зазначеного медикаментозного комплексу щодо зниження показника САТ є встановлена вірогідна міжгрупова різниця між показниками після лікування в групах порівняння



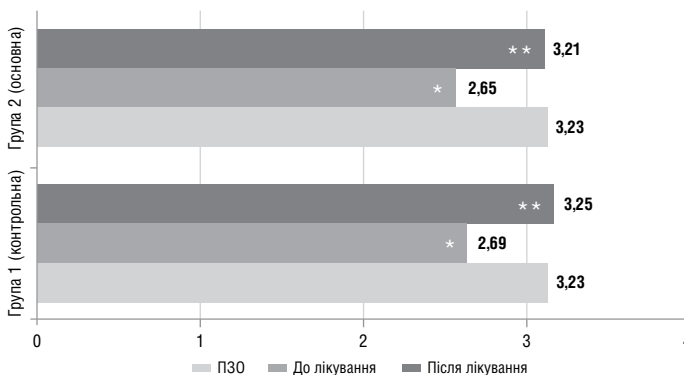
Примітки: \* відмінності вірогідні порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\*\* відмінності вірогідні порівняно з показником після лікування контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 3.** Рівень тригліцеридів (ммоль/л) у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ішемічною хворобою серця та ожирінням,  $M \pm m$



Примітки: \* відмінності вірогідні порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\*\* відмінності вірогідні порівняно з показником після лікування контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 4.** Рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини (ммоль/л) у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ішемічною хворобою серця та ожирінням,  $M \pm m$

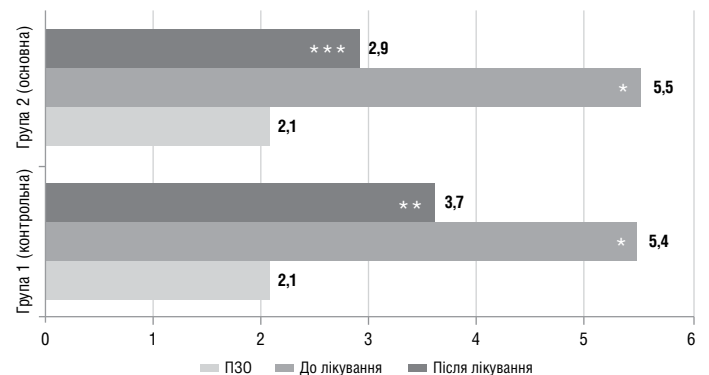


Примітки: \* відмінності вірогідні порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 5.** Рівень ІДЕ у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ішемічною хворобою серця та ожирінням,  $M \pm m$

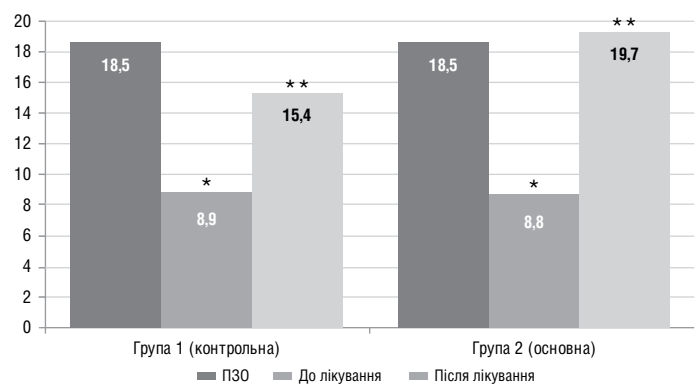
( $p < 0,05$ ) (рис 6). Аналогічні зміни були встановлені при дослідженні IAT (зниження у 1,7 та 1,6 разу відповідно) з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ) (див. таблицю).

Істотне порушення морфофункціональних властивостей еритроцитів та мікроциркуляції, підвищення в'язкості крові та здатності еритроцитів та тромбоцитів до агрегації у хворих на НАСГ до лікування також пов'язано з дефіцитом антиагрегантного ефекту глікозильованого альбуміну та високим ступенем ЕД (зниження секреції антиагрегантних та ендотелійрелаксуючих субстанцій) [21]. Результати наших досліджень показують, що комплексне лікування хворих на НАСГ 1-ї групи сприяло стабільній (2 місяці) нормалізації вмісту NO після лікування, що склало приріст показника у 1,7 разу ( $p < 0,05$ ), в той час як у хворих 2-ї групи приріст – у 2,2 разу ( $p < 0,05$ ) (див. таблицю) (рис.7). Саме зазначені властивості комплексної терапії забезпечують антиагрегаційний ефект і вказують на переваги включення до цього комплексу Вазонату та Ентропу. Патогенетичним підґрунтям даного феномену є те, що Вазонат стимулює ендотеліальну NO-синтазу, що сприяє біосинтезу NO в організмі, має вазодилатуючий, антиішемічний, антигіпоксантичний ефекти [3, 17, 18, 24]. Фенілпірацетам володіє антигіпоксантичними, антиоксидантними, енерготонічними властивостями [2]. Виходячи з того, що атеро-



Примітки: \* відмінності вірогідні порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\*\* відмінності вірогідні порівняно з показником після лікування контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 6.** Рівень САТ, % у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ішемічною хворобою серця та ожирінням,  $M \pm m$

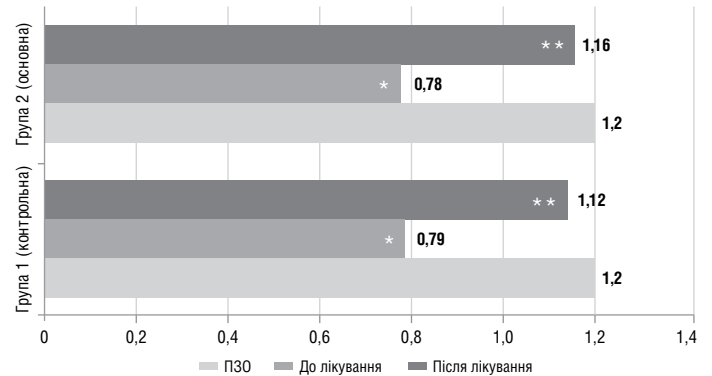


Примітки: \* відмінності вірогідні порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 7.** Рівень NOx (ммоль/л) у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ішемічною хворобою серця та ожирінням,  $M \pm m$

склеротичне ураження ендотелію у хворих на ожиріння та ІХС на фоні інсулінорезистентності призводить до зниження біосинтезу NO, що за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові сприяє розвитку мікросудинних розладів та гіпоксії [20, 21], стимуляція синтезу NO під впливом мельдонію та фенілпірацетаму сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як у гепатоцитах, так і у клітинах мозку і міокарда. Слід зазначити, що застосування Вазонату та Ентропу сприяє не лише відновленню вазодилаторних функцій ендотелію, а й зниженню потужності вазоконстрикторних впливів на ендотелій. Зокрема, у динаміці лікування було встановлено вірогідне зниження вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові, що становило у хворих 1-ї групи – 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), у хворих 2-ї групи – 2,0 рази ( $p < 0,05$ ) з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ). Таким чином, можна стверджувати, що застосування Вазонату у складі комплексної терапії ІХС, ожиріння та НАСГ усуває прояви ЕД, однак комплексна терапія із застосуванням Вазонату та Ентропу повністю відновлює функції ендотелію, чим попереджає прогресування ЕД за потрійної коморбідності.

При аналізі показників коагуляційного гемостазу в динаміці лікування авторами було отримано такі дані. Первинно знижений



Примітки: \* – відмінності вірогідні порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 8.** Рівень ФФА, Е440/мл\*год у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ішемічною хворобою серця та ожирінням,  $M \pm m$

протромбінний час у хворих 1-ї та 2-ї груп після лікування зріс на 19,7% ( $p > 0,05$ ) та 20,8% ( $p < 0,05$ ) відповідно з фактичною нормалізацією показника у хворих 2-ї групи порівняння ( $p > 0,05$ ). Вміст фібриногену в крові після лікування вірогідно знизився на 11,6%

**Таблиця.** Результати дослідження показників функціонального стану печінки, ендотелію, мікроциркуляції та гемостазу, морфофункціональних властивостей еритроцитів та агрегаційної здатності тромбоцитів у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ішемічною хворобою серця та ожирінням,  $M \pm m$

Показник	Здорові особи	Група 1 (контрольна)		Група 2 (основна)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АлАТ, мкмоль/годхл	0,4±0,02	1,4±0,02*	0,3±0,01**	1,4±0,01*	0,3±0,02**
АсАТ, мкмоль/годхл	0,4±0,01	1,1±0,03*	0,3±0,01**	1,1±0,02*	0,4±0,01**
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,2±1,15	36,2±1,19*	20,3±1,03**	35,3±1,09*	22,5±1,25**
СМП 254, у.о./л	0,24±0,002	0,58±0,003*	0,30±0,002**	0,57±0,005*	0,25±0,003**/#
ТГ, ммоль/л	1,47±0,033	3,17±0,009*	1,55±0,003**	3,15±0,004*	1,43±0,001**/#
ЛПНГ, ммоль/л	2,59±0,028	4,59±0,060*	2,61±0,053**	4,57±0,028*	2,42±0,033**/#
ПТЧ, с.	16,1±0,23	13,6±0,49*	15,3±0,46	13,5±0,53*	16,7±0,39**
Фібриноген, г/л	3,49±0,173	4,3±0,03*	3,8±0,18**	4,4±0,05*	3,3±0,04**/#
ТЧ, с.	16,9±0,44	12,2±0,51*	14,6±0,43	12,3±0,45*	15,6±0,48**
СФА, Е440/мл × год	1,68±0,022	1,48±0,028*	1,59±0,061	1,47±0,043*	1,67±0,028**
ФФА, Е440/мл × год	1,20±0,025	0,79±0,095*	1,12±0,071**	0,78±0,076*	1,16±0,035**
НОх, ммоль/л	18,5±1,47	8,9±0,91*	15,4±1,32**	8,8±0,87*	19,7±1,28**
Ендотелін-1, пмоль/л	6,1±0,91	14,6±1,22*	9,2±0,48**	14,5±1,11*	7,1±0,49**/#
САТ, %	2,1±0,05	5,4±0,09*	3,7±0,07**	5,5±0,07*	2,9±0,12**/#
ІАТ, %	24,3±1,21	48,6±3,58*	29,3±3,21*	48,9±3,02*	27,9±1,46**
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	19,4±0,18	33,3±0,25*	23,3±0,27**	33,4±0,31*	21,5±0,23**/#
XIII фактор, %	99,9±3,44	64,5±3,44*	98,0±7,66**	64,7±2,98*	94,5±5,63**
АТ III, %	95,5±2,01	68,9±5,69*	94,2±3,65**	69,2±4,36*	96,8±3,75**
ПАП, хв	18,3±0,26	14,2±0,18*	18,8±0,32**	14,3±0,15*	17,4±0,27**
ІДЕ	3,23±0,121	2,69±0,031*	3,25±0,009**	2,65±0,026*	3,21±0,011**
ВВЕС, %	1,36±0,023	1,65±0,023*	1,37±0,047**	1,64±0,036*	1,39±0,028**

Примітки: СМП – середньомолекулярні пептиди, ТГ – тригліцериди, ЛПНГ – ліпопротеїди низької густини, ПТЧ – протромбінний час, ТЧ – тромбінний час, СФА – сумарна фібринолітична активність крові, ФФА – ферментативна фібринолітична активність крові, САТ – спонтанна агрегація тромбоцитів, ПАП – фібринолітичний потенціал крові, ІДЕ – здатність еритроцитів до деформації, ВВЕС – відносна в'язкість еритроцитарної суспензії; \* – відмінності вірогідні порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); # – відмінності вірогідні порівняно з показником після лікування контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

( $p < 0,05$ ) у 1-й групі та на 25,0% ( $p < 0,05$ ) – у 2-й групі спостереження з нормалізацією показника в обох групах порівняння ( $p > 0,05$ ) та наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ). Тривалість тромбінового часу зросла у хворих 1-ї групи на 19,7% ( $p > 0,05$ ), хворих 2-ї групи – на 26,8% ( $p < 0,05$ ), і хоча міжгрупова різниця встановлена не була, показники після лікування не відрізнялися від таких у групі ПЗО ( $p > 0,05$ ). При дослідженні впливу лікування на активність ланки інгібіторів зсідання крові було встановлено вірогідне зростання вмісту АТ III в крові у хворих обох груп у 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) з фактичною нормалізацією показника. Аналіз впливу терапії на фібринолітичний потенціал крові вказує на те, що обидві схеми лікування проводять істотну корекцію процесів фібринолізу у хворих на НАСГ, ІХС та ожиріння. Зокрема авторами встановлено вірогідне підвищення ФФА крові у хворих 1-ї групи на 41,8% ( $p < 0,05$ ), у хворих 2-ї групи – на 48,7% ( $p < 0,05$ ) з відсутністю міжгрупової різниці ( $p > 0,05$ ) (рис. 8), зниження компенсаторно підвищеної НФА крові у хворих 1-ї групи на 27,5% ( $p > 0,05$ ) та на 30,4% ( $p < 0,05$ ) – у хворих 2-ї групи зі стабільною нормалізацією показника протягом 1 та 3 місяців після лікування ( $p > 0,05$ ).

За рахунок вищевказаних впливів СФА крові зросла, а її абсолютне значення у хворих обох груп після лікування статистично не відрізнялося від нормативного ( $p > 0,05$ ).

Слід також зазначити, що комплексна терапія з включенням Вазонату та Ентропу сприяла підвищенню активності Хагеман-залежного фібринолізу у 1,6 разу ( $p < 0,05$ ), а у 1-й групі – у 1,4 разу ( $p > 0,05$ ). Вміст фібринази (XIII фактор) у хворих на НАСГ обох груп після лікування вірогідно зріс у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, створений спосіб оптимізації лікування розладів мікроциркуляції та гемостазу, в якому використовується Вазонат з антиоксидантними, енерготонічними, метаболічними (гіполіпідемічними, дезінтоксикаційними) та антигіпоксантними властивостями [3, 19, 23, 24], у комбінації з антиастенічним нейропротективним та ендотеліопротективним препаратом Ентроп [2], який дозволяє не лише зменшити ступінь ендотеліальної дисфункції, усунути явища дисліпідемії та прояви стеатогепатиту, але й позбутися проявів гіперкоагуляційного синдрому, загальмувати розвиток мікроангіопатій, покращити реологічні властивості, знизити здатність тромбоцитів до агрегації.

## Висновки

Комплексна терапія хворих з НАСГ на фоні ожиріння за коморбідності з ІХС, що включає Вазонат та Ентроп, сприяє усуненню основних біохімічних синдромів НАСГ (цитолізу, холестази, мезенхімального запалення), ендогенної інтоксикації, відновленню функціонального стану печінки, корекції дис- та гіперліпідемії, оптимізації співвідношення компонентів 2-ї та 3-ї фази коагуляційного гемостазу, посилює активність інгібіторів зсідання крові, зумовлює стабільну нормалізацію активності чинників фібринолітичної активності крові, усуває прояви ендотеліальної дисфункції, нормалізує спонтанну та індуквану агрегаційну здатність тромбоцитів, відновлює реологічні властивості еритроцитів та покращує процеси мікроциркуляції.

**Перспективним напрямом** подальших досліджень є розробка способів диференційованої корекції розладів мікроциркуляції та гемостазу у хворих на НАСГ з ІХС та ожирінням за допомогою Вазонату

та Ентропу залежно від ступеня зниження толерантності до вуглеводів, ступеня інсулінорезистентності та наявності енцефалопатії.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Альмухамбетова Р.К. Эффективность цитопротективной терапии при ишемической болезни сердца / Р.К. Альмухамбетова., М.И. Даулетбакова, Ш.Б. Жаңгелова // Запорозжій мед. журнал. – 2010. – №5. – С. 10–11.
2. Влияние ноотропного препарата Энтроп на когнитивные функции мозга пациентов, перенесших нейроинфекцию или черепно-мозговую травму / Н.Н. Грицай, Н.А. Кобзистая, Г.Я. Силенко, А.Н. Мартыненко // Укр. вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, вип. 2 (55). – С. 10–11.
3. Дзерве В.Я. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии Милдронатом / В.Я. Дзерве, Ю.М. Поздняков // Росс. кардиол. журнал. – 2011. – Т. 87, №1. – С. 49–55.
4. Діагностична ефективність гепаторенального індексу у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольним стеатогепатозом / Н.М. Кобиляк, П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, О.Б. Динник // Укр. мед. часопис. – 2012. – №6 (92). – С. 99–102.
5. Дьяков І.М. Донатори і стимулятори синтезу оксиду азоту / І.М. Дьяков, О.О. Губанова, А.А. Кривошип // Ліки. – 2002. – №3–4. – С. 55–59.
6. Ефремова О.А. Связь между показателями коагулограммы и эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме / О.А. Ефремова, И.Н. Гунько // Укр. терап. журнал. – 2002. – Т. 4, №3. – С. 64–67.
7. Журавльова Л.В. Вплив резистину на функціональний стан печінки у хворих з коморбідною патологією / Л.В. Журавльова, О.В. Огнева // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, дод. 5 (2). – С. 321.
8. Каньовська Л.В. Спосіб корекції системи гемостазу Реосорбіаком при виразковій хворобі із супутньою ішемічною хворобою серця / Л.В. Каньовська, Н.І. Довганюк, В.В. Шевчук, О.А. Бабина // Укр. хіміотерап. журнал. – 2008. – №1/2. – С. 160–161.
9. Кардашевская Л.И. Влияние мельдония (Вазопро) на безболеву ишемию миокарда у больных с хронической ишемической болезнью сердца / Л.И. Кардашевская, Е.С. Михайличенко // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – №2. – С. 52–57.
10. Кашанская О.К. Антиагреганты в лечении ишемической болезни сердца / О.К. Кашанская // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т. 14, №2. – С. 255–260.
11. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией / Н.В. Аминова, М.Т. Сальцева, О.В. Занозина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, №4. – С. 27–29.
12. Коновчук В.М. Оптимізація базових методів лікування ендотоксикозу / В.М. Коновчук, С.О. Акентьев, А.І. Ковтун та ін. // Укр. хіміотерап. журнал. – 2008. – №1/2. – С. 198–200.
13. Курята А.А. Современная роль корректоров метаболизма на примере мельдония при лечении хронических форм сердечно-сосудистых заболеваний / А.В. Курята, И.Л. Караванская // Новости медицины и фармации. – 2012. – №19 (436).
14. Лішневська В.Ю. Деякі аспекти мікросудинної ішемії при ІХС / В.Ю. Лішневська, Б.Ф. Яковлев, І.А. Самоць, Є.І. Парасюк // Укр. хіміотерап. журнал. – 2008. – №1/2. – С. 219–222.
15. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. – Київ, 2008. – 64 с.
16. Мироненко Т.В. Опыт применения гипербарической оксигенации в сочетании с препаратом Вазонат в комплексной терапии пациентов после мозговых инсультов в раннем восстановительном периоде / Т.В. Мироненко, Л.В. Диденко // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, дод. 5 (2). – С. 402–405.
17. Мойбенко А.А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко. – К.: Наукова думка, 2008. – 514 с.
18. Серкова В.К. Метаболическая кардиоципротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот / В.К. Серкова // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – №1. – С. 26–29.
19. Хомазюк Т.А. Метаболическая терапия в общей врачебной практике: кто победил? / Т.А. Хомазюк / Здоровье Украины. Тематический номер. – 2013.
20. Хухліна О.С. Стан оксидантно-протіоксидантного гомеостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на хронічний гепатит у динаміці лікування глутаргіном / О.С. Хухліна // Клін. та експеримент. патологія. – 2004. – Т. 3, №1. – С. 88–90.

21. Хухліна О.С. Дисліпідемія та ендотеліальна дисфункція в патогенезі неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет 2-го типу, нові можливості їхньої корекції глутаргіном / О.С.Хухліна // Укр. терапев. журнал. – 2005. – №2. – С. 39–43.
22. Чернишов В.А. Взаємозв'язок способу життя з дисліпопротеїдемією у хворих на ішемічну хворобу серця / В.А. Чернишов // Укр. терапев. журнал. – 2005. – №2. – С. 13–18.
23. Чистик Т. Метаболическая цитопротекция мельдонием (Метамакс):сегодняшний день и новые перспективы / Т. Чистик // Новости медицины и фармации. – 2015. – №10 (543). – С. 3–4.
24. Dzerve V.; MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I» / V. Dzerve, MILSS I Study Group // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47, №10. – P. 544–551.
25. L-Arginin-induced vasodilatation in hypertensive patients with type 2 Diabetes / Delles C., Schneider M.P., Oehmer S., Fleischmann E.H., Smieder R.E. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, №6. – P. 1836–1840.
26. Parker J.D. Nitrate tolerance, oxidative stress, and mitochondrial function: another worrisome chapter on the effects of organic nitrates / J.D. Parker // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, №3. – P. 352–354.

## Резюме

### Оптимизация лечения неалкогольного стеатогепатита у больных с ожирением и ишемической болезнью сердца

О.С. Хухлина, В.Ю. Дрозд

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Обследовано в динамике лечения 90 больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) с коморбидным ожирением и ишемической болезнью сердца (ИБС). Комплексная терапия больных НАСГ, ожирением, ИБС, включая, наряду с базисной, препараты мельдоний (Вазонат) и фенилпиррацетам (Энтроп), способствует устранению основных биохимических синдромов НАСГ, эндогенной интоксикации, восстановлению функционального состояния печени, коррекции дис- и гиперлипидемии, оптимизации соотношения компонентов 2-й и 3-й фазы коагуляционного гемостаза, усиливает активность ингибиторов свертывания крови, приводит к стабильной нормализации активности факторов фибринолиза, устраняет проявления эндотелиальной дисфункции, нормализует спонтанную и индуцированную агрегационную способность тромбоцитов, восстанавливает реологические свойства эритроцитов и улучшает процессы микроциркуляции.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, Вазонат, Энтроп

## Summary

### Optimization of treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with obesity and coronary artery disease

O.S. Khukhlina, V.Yu. Drosd

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

90 patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with obesity and coronary artery disease (CAD) were surveyed in the dynamics of treatment. Combined therapy of patients with NASH, obesity, (CAD), which includes, beside the baseline, meldonium (Vazonat) and phenylpiracetam (Entrop), helps eliminate the basic biochemical syndromes of NASH, endogenous intoxication, restore the functional state of the liver, decreases of a hyperlipidemia level, helps to optimize the ratio of 2 and 3-d phase of coagulation components, increases the activity of coagulation inhibitors, leads to stable normalization of fibrinolysis factors, eliminates signs of endothelial dysfunction, normalizes spontaneous and induced platelet aggregation capacity, restoring the rheological properties of red blood cells and improves microcirculation.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, coronary artery disease, Vazonat, Entrop