

erties of L-thyroxine has established that its molecule can exist both in non-ionized form and in protonated forms, the equilibrium and the correlation between which is determined by the value of ionization constants.

Analysis of the chemical properties of diclofenac sodium in functional groups has shown that it is in its structure a bifunctional compound containing in its structure a secondary amino group and a carboxyl group in the form of its salt with sodium ion. The analysis of the acid-alkaline properties of diclofenac sodium found that its molecule contains an ionized carboxyl group and may exist in two protolitic forms in the aqueous medium. Both forms in the solution are in each other in equilibrium.

Analysis of the chemical properties of chondroitin sulfate has shown that it is a polymeric compound, the elemental chain of which is the structure of sulfated glucosamine, and it is possible to distinguish six main groups, which may be chemical reactions and chemical interactions.

According to theoretical analysis of the chemical properties of L-thyroxine, diclofenac sodium and chondroitin sulfate, it is possible to assume the possibility of reverse acid-alkaline interactions. The probability of other, strong and irreversible reactions is very low and under normal conditions (temperature, humidity, absence of tough conditions conducive to reaction reactions, and strong alkalis or acids, etc.), the physical mixtures of these compounds are not expected to interact with those that lead to deep destructive changes.

It has been established that the properties of active substances when used together in complex pharmacotherapy of hypothyroidism do not provide the conditions under which their profound destructive changes may occur due to the interaction. The joint administration of drugs ensures the development of the unidirectional action of the combination of the active substances of diclofenac sodium and chondroitin sulfate in disorders of cartilage tissue synthesis to restore the structure of the connective tissue and for complex etiological and symptomatic treatment of hypothyroidism. The joint appointment of diclofenac sodium and chondroitin sulfate in the complex therapy of thyroid hypofunction will reduce the dose of NSAIDs, reducing the risk of side effects and toxic effects in case of overdose of diclofenac sodium.

Key words: hypothyroidism, osteoarthritis, L-thyroxine, diclofenac sodium, chondroitin sulfate, interaction.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 20.04.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-176-181

УДК 616.36-003.826-092:616.175.8

¹Півторак К. В., ²Шевчук Н. А., ¹Півторак Н. А.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТУ НА МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (м. Вінниця)

²Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр (м. Вінниця)
ek3727@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Ефективність та безпека хіміотерапевтичних засобів і метаболічних коректорів в умовах коморбідної патології», № державної реєстрації: 0119U000069.

Вступ. На сьогодні немає єдиного алгоритму лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Терапія НАЖХП в основному спрямована на ліквідацію або зменшення факторів прогресування хвороби (зменшення маси тіла, боротьба з гіподинамією, корекція дисліпідемії, гіперглікемії, відміна потенційно гепатотоксичних засобів). Застосування лікарських препаратів обумовлено клінічними синдромами та наявністю супутніх патологічних станів [1].

Дослідженнями вітчизняних учених доведено, що використання препаратів альфа-ліпоевої кислоти в комплексній терапії хворих на НАЖХП на фоні цукрового діабету сприяє поліпшенню показників вуглеводного й ліпідного обмінів [2]. Препарати есенціальних фосфоліпідів, адеметіоніну (S-аденозилу-L-метіоніну) [3,4], L-орнітину-L-аспартату сприяли поліпшенню показників вуглеводного обміну та зниженню активності мезенхімально-запального синдрому при НАЖХП [5]. За-

пропонований спосіб лікування НАЖХП, що здійснюється шляхом комплексного застосування препаратів гепадифу, езетролу та фозіноприлу на фоні гіпертонії. При цьому спостерігається зниження індексів атерогенності та інсулінорезистентності, поліпшення протіоксидантних та мембраностабілізуючих властивостей клітин печінки [6,7].

У клінічній практиці широко використовують гепато- та кардіопротектор тіотриазолін, який також поліпшує показники ліпідного обміну, знижуючи індекс атерогенності та ймовірність судинних ускладнень [8]. Тіотриазолін – гепатопротекторний засіб з групи тіазолу, що володіє антиоксидантною, мембраностабілізуючою, імунокоригуючою й анаболічною дією. Попереджає загибель гепатоцитів, знижує рівень жирової інфільтрації і розповсюдження центрально-булярних некрозів печінки, сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний і пігментний обмін [9]. Виявлена ендотеліопротекторна дія тіотриазоліну при лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки [10]. Клініцисти рекомендують його використовувати у коморбідних пацієнтів із супутньою ІХС [11]. Дослідження останніх років відмічають поліпшення якості життя у хворих на неалкогольний стеатогепатит при наявності ЕД після комплексного лікування з додаванням тіотриазоліну [12].

У фармакотерапії НАЖХП не розроблена концепція лікування дисфункції ендотелію, яка приводить до значних кардіоваскулярних ускладнень.

У сучасній концепції патогенезу НАЖХП дисфункція ендотелію займає одне з провідних місць [13]. На даний момент існує дві гіпотези розвитку ендотеліальної дисфункції при НАЖХП [14].

За першою гіпотезою ЕД є наслідком ІР і вторинна по відношенню до неї. Підтвердженням гіпотези можна вважати ефекти гіперглікемії: активація протеїнази С в ендотеліоцитах, що сприяє підвищенню проникності судинної стінки для білків і блокаді нормальної ендотелій-залежної дилатації судин, посилення переокисного окислення ліпідів, продукти якого ще більше пригнічують здатність ендотеліальної вистилки розширювати судини [15]. Згідно з другою гіпотезою, ЕД є первинною по відношенню до ІР [16]. Припущення ґрунтується на тому факті, що інсулін зв'язується з інсуліновими рецепторами в тканинах після проходження через ендотеліальну вистилку судини у міжклітинний матрикс, а значить, при ураженні ендотелію відбувається порушення трансендотеліального транспорту інсуліну, викликаючи прояви ІР.

Перспективними препаратами, що значно поліпшують функцію ендотелію, як і раніше залишаються антиоксиданти (зокрема, ліпоєва кислота) та лікарські засоби, що нівелюють наслідки оксидативного стресу [17]. Важливим патогенетичним варіантом терапії є L-аргінін, що підвищує концентрацію ендогенного NO [18].

Лікування хворих з НАЖХП на фоні ожиріння та з ішемічної хвороби серця, що включає Вазонат та Ентроп, крім усунення основних біохімічних синдромів НАЖХП (цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення), усуває прояви ендотеліальної дисфункції, нормалізує спонтанну та індуковану агрегаційну здатність тромбоцитів, відновлює реологічні властивості еритроцитів та покращує процеси мікроциркуляції [19].

Нами запропоновано та апробовано на моделі НАЖХП [20] застосування нового ендотеліопротектора прямої дії – ангіоліну, який поєднує у своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і L-лізину есцинату і має високі протиішемічні, кардіопротективні, нейропротективні, антиоксидантні та протизапальні властивості [21]. Внутрішньовенне введення Ангіоліну тваринам з ішемією міокарда приводило до нормалізації співвідношення тіол-дисульфідної системи та системи оксиду азоту в міокарді, а також підвищення активності ендотеліальної NO-синтази, зниження рівня нітритрозину, підвищення рівня відновленого глутатіону і цистеїну, підвищення активності глутатіонредуктази [22]. Застосування біологічно активної сполуки Ангіоліну в комплексному лікуванні НАЖХП є раціональним з точки зору його впливу на метаболічні процеси, що відбуваються в печінці [23], та з метою корекції ендотеліальної дисфункції, профілактики серцево-судинних ускладнень. При корекції Ангіоліном спостерігалася краща регенерація синусоїдних гемокапілярів і гепатоцитів, кращий стан мікроворсинок з боку плазмолемі васкулярної ділянки гепатоцитів [24].

За даними фармакологів [25] L-лізину есцинату позитивно впливав на показники функціонального

стану печінки, сприяв підвищенню активності ферментів системи антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД) та каталази, зменшенню вмісту білірубину за умов експериментальної механічної жовтяниці. L-лізину есцинату сприяє відновленню активності синтази оксиду азоту та знижує надмірну секрецію оксиду азоту в тканинах печінки, поліпшує показники щільності ядер ендотеліоцитів, вмісту у них РНК [26].

Враховуючи позитивний вплив ангіоліну на метаболічні процеси на моделі НАЖХП в експерименті, а також клінічну ефективність препаратів тіотриазоліну та L-лізину есцинату на наш погляд доцільно визначити вплив комплексної терапії тіотриазоліном та L-лізином есцинатом на показники функції ендотелію у хворих на НАЖХП.

Мета дослідження. Оцінити ефективність, безпеку застосування тіотриазоліну та L-лізину есцинату і визначити вплив комплексної терапії на показники функції ендотелію у хворих на НАЖХП.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 135 хворих НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням, з них 46 – з надмірною масою (ІМТ-25-29,9 кг/м²), 34 – ожирінням I ступеня (ІМТ-30-34,9 кг/м²), 20 – ожирінням II ступеня (ІМТ-35-39,9 кг/м²). 35 пацієнтів мали нормальну масу тіла (ІМТ-18-24,9 кг/м²). Обстежено також 20 практично здорових осіб. Вік обстежених варіював, медіана – 55 років (міжквартильний розмах Q₁-Q₃ від 40 до 61 року). Від кожного обстеженого пацієнта прийнято інформовану згоду на використання матеріалів у наукових дослідженнях.

Для встановлення діагнозу НАЖХП після ретельного аналізу клініко-анамнестичних даних застосовували такі діагностичні критерії: ультрасонографічну картину стеатогепатиту; достовірні дані про неживання або вживанні мінімальних доз алкоголю (<40 г на тиждень); відсутність серологічного підтвердження вірусної етіології гепатиту.

НАЖХП діагностували на підставі даних ультразвукового дослідження, критеріями стеатозу (Assuvix V20 Prestige) були: дистальне загасання ехосигналу; дифузна гіперехогенність паренхіми печінки, збільшення ехогенності печінки в порівнянні з нирками; нечіткість судинного малюнка.

Для оцінки наявності та вираженості фіброзу печінки проведена еластометрія, яка виконана за методикою – FibroScan (Echosens, Франція).

У всіх пацієнтів вимірювали такі параметри: зріст, масу тіла, окружність плеча, окружність талії і стегон, товщину шкірно-жирових складок. Проводили ультразвукове дослідження печінки. Забір крові для біохімічних досліджень проводили в ранкові години шляхом венепункції ліктьової вени. Після центрифугування в сироватці крові визначали за загальноприйнятими методиками активність ферментних маркерів цитолізу: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і холестазу: лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального білірубину і його фракцій, показників ліпідного обміну: загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

Критерієм НАЖХП в стадії НАСГ в нашому дослідженні стало підвищення концентрації трансаміназ

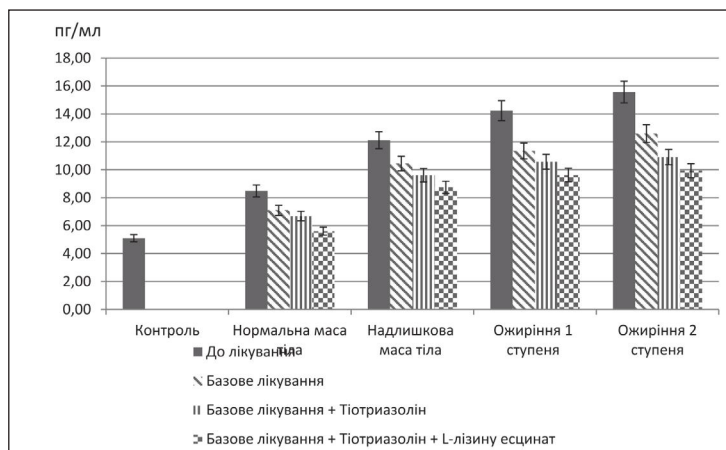


Рис. Показники ендотеліну-1 у хворих НАЖХП з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням до та після лікування.

(АЛТ, АСТ, ЛФ) більш ніж в 2 рази від рівня, рекомендованого для практично здорових осіб.

Усіх хворих розподілили на три групи. Хворі першої групи отримували базисну терапію ($n=50$), згідно протоколу МОЗ та спільними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO). Пацієнтам другої групи ($n=60$) призначалася базисна терапія та тіотриазолін 100 мг по 2 таблетки 3 рази на добу упродовж 60 днів. Пацієнтам третьої групи ($n=25$) призначали, окрім терапії, яку отримували пацієнти другої групи, ще 5 мл 0,1% L-лізину есцинату в 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду через добу.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб без патології гепатобіліарної системи.

Маркерами ендотеліальної дисфункції можуть служити рівень ендотеліну-1 (ET-1) і фактора Віллебранда (vWF). Вони дозволяють оцінювати наявність і ступінь вираженості порушення функціонального стану ендотелію при різних захворюваннях серцево-судинної системи. Є дані, що ET-1 здатний обмежувати дію інсуліну у людей з надмірною масою тіла та інсулінорезистентністю [27].

У всіх обстежених визначали рівень С-реактивного білка (СРБ), ендотеліну (ET-1) імуноферментним методом з використанням комерційних наборів «hsCRP ELISA» («DRG» США) і «Endothelin-1» («DRG» США). Активність фактора Віллебранда (vWF) визначали імуноферментним методом з використанням набору фірми «Shield diagnostics», Великобританія.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведений із застосуванням ліцензійної програми «STATISTICA 8» фірми Statsoft з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Дані представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q1-Q3). Нормальність розподілу перевіряли з використанням тесту Колмогорова-Смірнова. У зв'язку з асиметричним розподілом використовували непараметричний ранговий U-критерій Манна-Уїтні. Статистичну значущість різниці між порівнювальними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Як показали результати дослідження (рис.), показники ET-1 до лікування у хворих на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням були статистично зна-

чуще більшими порівняно з показниками практично здорових осіб. Базове лікування у хворих на НАЖХП показало статистично значущі відмінності зниження концентрації ET-1 у групах з ожирінням I та II ступеня. У групі з додатковим призначенням тіотриазоліну концентрації ET-1 були після лікування статистично значимо нижче не тільки у групах з ожирінням I та II ступеня, а й у хворих з надмірною та нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Додаткове призначення тіотриазоліну та L-лізину есцинату суттєво вплинуло на рівень концентрації ET-1. Порівняно з періодом до лікування вміст ET-1 знизився у хворих НАЖХП з нормальною масою тіла в 1,5 раза, з надлишковою масою – в 1,4 раза, з ожирінням I ступеня – в 1,5 раза, з ожирінням II ступеня – в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Порівняно з базовою терапією вміст ET-1 знизився у хворих НАЖХП з нормальною масою тіла на 20,9%, з надлишковою масою – на 16,3%, з ожирінням I ступеня – на 15,2%, з ожирінням II ступеня – на 21,1% ($p < 0,05$).

За нашими даними [28] vWF є клінічно верифікованим маркером ендотеліальної дисфункції, що дозволяє оцінити ступінь вираженості порушення функціонального стану ендотелію при серцево-судинних ускладненнях. Наявність ендотеліальної дисфункції у хворих на НАЖХП є фактором високого серцево-судинного ризику у даній категорії хворих. Збільшення активності vWF в плазмі крові говорить про порушення вазоконстрикторної та адгезивної функції ендотелію у хворих на НАЖХП.

Виявлений рівень vWF показав, що базове лікування незначно знижує рівень фактора (табл. 1). Застосування додатково тіотриазоліну статистично значуще знижує рівень vWF для хворих надлишковою масою тіла на 14,3%, для хворих з ожирінням I ступеня – на 11,4%, для хворих з ожирінням II ступеня – на 11,8%.

Додаткове призначення тіотриазоліну та L-лізину есцинату суттєво зменшує рівень vWF у хворих з нормальною масою на 9,7%, для хворих надлишковою масою тіла на 20,1%, для хворих з ожирінням I ступеня – на 19,2%, для хворих з ожирінням II ступеня – на 23,9% ($p < 0,05$).

При дослідженні взаємозв'язку маркера ендотеліальної дисфункції ET-1 з концентрацією С-реактивного білка встановлено наявність прямого кореляційного взаємозв'язку середньої сили ($r=0,58$, $p=0,0000$). Літературні дані свідчать [29], що інтенсивність виділення СРБ тісно пов'язана з особливостями ліпідного обміну й інсулінорезистентністю, які сприяють розвитку атеросклерозу, атеротромбозу (через розвиток ендотеліальної дисфункції), але патогенетичні механізми розвитку цих процесів залишаються недостатньо вивченими.

При застосуванні базового лікування хворих на НАЖХП показники концентрації СРБ знижувались незначно ($p > 0,05$). У групі з додатковим призначенням тіотриазоліну концентрації СРБ (табл. 2) були після лікування статистично значимо нижче у хворих з нормальною масою тіла на 27,5%, з надлишковою масою – на 28,4%, з ожирінням I ступеня – на 38,6%, з ожирінням II ступеня – на 34,6% ($p < 0,05$). Додаткове

призначення тіотриазоліну та L-лізину есцинату суттєво вплинуло на рівень концентрації СРБ. Порівняно з періодом до лікування вміст СРБ знизився у хворих НАЖХП з нормальною масою тіла на 36,8%, з надлишковою масою – на 33,7%, з ожирінням I ступеня – на 41,5%, з ожирінням II ступеня – на 47,3% ($p < 0,05$). Порівняно з базовою терапією вміст ЕТ-1 знизився у хворих НАЖХП з нормальною масою тіла на 27,4%, з надлишковою масою – на 18,9%, з ожирінням I ступеня – на 25,8%, з ожирінням II ступеня – на 38,9% ($p < 0,05$).

Нами встановлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між концентраціями ЕТ-1 та СРБ.

Проведені дослідження у неврології [30] також показали, що застосування L-лізину есцинату та тіотриазоліну у хворих при ішемічному інсульті призводить до достовірної динаміки рівня ендотеліну 1, який досягає контрольних значень у жінок 40-59 років.

Висновок. Комплексна терапія хворих на НАЖХП тіотриазолом та L-лізином есцинатом є ефективним способом усунення ендотеліальної дисфункції, про що свідчить зниження маркерів ендотеліальної

дисфункції: ендотеліну-1 і фактора Віллебранда та маркера запальної відповіді С-реактивного білка.

Перспективи подальших досліджень. Досить актуальним є пошук методів терапевтичної корекції порушень секреції адипокінів і їх впливу на метаболізм і функції гепатоцитів, ендотеліоцитів і інших окремих клітин.

Література

- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, Tihonov IN, Shirokova EN, Bueverov AO, i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2016;26(2):24-42. [in Russian].
- Skrypnyk IM, Maslova HS, Havlovskiy OD, Mandryka LYU. Antyoksydantno-prooksydantnyi status u khvorykh na nealkogolnyi steatohepatyt u poiednanni z tsukrovym diabetom 2-ho typu u dynamitsi kompleksnoho patohenetychnoho likuvannia. Visnyk problem biolohii i medytyny. 2013;1(3):211-6. [in Ukrainian].
- Babak OYa, Lapshina EA, Babak MO, Chernyak AN. Strategiya lecheniya bolezney pecheni. Rol i mesto ademetonina s pozitsii dokazatelnoy meditsyny. Suchasna gastroenterologiya. 2015;1:30-4. [in Ukrainian].
- Yurev KL. Ademetonin pri boleznyah pecheni. Dokazatelnoe dose. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2011;3:63-9. [in Russian].
- Pankiv VI. Suchasni mozhlyvosti korektsii funktsionalnoho stanu pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet iz vykorystanniam preparatu HepaMerts (Lornityn/Laspartat). Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 2012;5:36-42. [in Ukrainian].
- Khukhlina OS, Mandryk Ole, Antoniv AA. Efektyvnist kompleksnoho zastosuvannia hepadyfu, ezetrolu ta fozynoprylu pry nealkogolnomu steatohepatyti u patsiyentiv iz hipertoničnoiu khvoroboiu II stadii. Zaporozhskiy medytynskiy zhurnal. 2013;5:60-3. [in Ukrainian].
- Khukhlina OS, Mandryk Ole. Nealkogolnyi steatohepatyt ta hipertonična khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhod do likuvannia [monohrafiya]. Chernivtsi, Ukraina; 2014. 204 s. [in Ukrainian].
- Kravchun NO, Zemlianitsyna OV, Dorosh OH, Cherniavska IV. Dyferentsiirovani pidkhd do likuvannia nealkogolnoi zhyrovoy khvoroby pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu. Klinichna endokrynolohiya ta endokryna khirurhiya. 2013;2(43):47-55. [in Ukrainian].
- Novikov VE, Klimkina EI. Farmakologiya gepatoprotektorov. Obzoryi po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2005;4(1):2-20. [in Russian].
- Pivtorak KV. Endotelioprotektorna diia tiotriazolinu pry likuvanni khvorykh na nealkogolnu zhyrovu khvorobu pechinky. Materialy VI Konhresu Pivdenno-Skhidno Yevropeiskoho Medychnoho Forumu ta XIV Zizdu Vseukrainskoho Likarskoho Tovarystva (VULT). 2015 veres. 9-12; Odesa. Odesa: Vydavnytstvo Bartienieva; 2015. s. 263. [in Ukrainian].

Таблиця 1.

Рівень фактора фон Віллебранда (%) у хворих НАЖХП з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням до та після лікування, Me(Q1-Q3)

	Контроль	НАЖХП			
	Нормальна маса тіла	Нормальна маса тіла	Надлишкова маса тіла	Ожиріння 1 ступеня	Ожиріння 2 ступеня
До лікування	92,42 (77,15-103,2)	106,33 (101,6-122,2)	136,00 (125,5-156,4)	146,45 (139,8-166,0)	164,72 (159,5-180,0)
Базове лікування (n=50)		100,1 (98,00-105,1)	121,1 (108,8-124,9)	138,8 (133,8-139,5)	156,3 (152,0-158,7)
Базове лікування + тіотриазолін (n=60)		98,10 (93,63-103,4)	116,5* (108,4-120,5)	129,8* (128,1-132,0)	145,3*# (140,0-150,1)
Базове лікування + тіотриазолін + L-лізину есцинат (n=25)		96,00* (93,50-97,60)	108,6*# (105,2-110,9)	118,4*#Δ (115,4-119,8)	125,4*#Δ (120,5-128,7)

Примітка. * – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з показниками до лікування. # – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з показниками після базового лікування. Δ – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з показниками після базового лікування з додаванням тіотриазоліну.

Таблиця 2.

Показники СРБ (мг/л) у хворих НАЖХП з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням до та після лікування, Me(Q1-Q3)

	Контроль	НАЖХП			
	Нормальна маса тіла	Нормальна маса тіла	Надлишкова маса тіла	Ожиріння 1 ступеня	Ожиріння 2 ступеня
До лікування	1,68 (0,28-1,96)	3,64 (2,68-4,32)	4,19 (2,80-5,90)	5,81 (4,37-7,40)	6,73 (4,84-8,79)
Базове лікування (n=50)		3,17 (3,13-3,23)	3,43 (3,14-3,76)	4,58 (4,48-4,80)	5,81 (5,65-5,88)
Базове лікування + тіотриазолін (n=60)		2,64*# (2,52-2,74)	3,00* (2,78-3,30)	3,57*# (3,22-3,90)	4,40*# (4,21-4,73)
Базове лікування + тіотриазолін + L-лізину есцинат (n=85)		2,30*# (2,15-2,58)	2,78*# (2,58-2,90)	3,40*# (3,22-3,50)	3,55*#Δ (3,40-3,80)

Примітка. * – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з показниками до лікування. # – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з показниками після базового лікування. Δ – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з показниками після базового лікування з додаванням тіотриазоліну.

11. Poluhina AV, Vinnitskaya EV, Bordin DS, Sandler YuG. Nealkogolnaya zhirovaya bolezni pecheni u komorbidnykh patsientov: opyt terapii s ispolzovaniem Tiotriazolina. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2018;3(32):20-4. [in Russian].
12. Pivtorak KV. Zminy yakosti zhyttia patsientiv na nealkoholny steatohepatyt pislia kompleksnoho likuvannya iz zastosuvanniam kardioprotekturnykh zasobiv metabolichnoho typu. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017;29:119-23. [in Ukrainian].
13. Varlamova NN, Sinelnikova EV, Solodkova IV, Chasnyik VG, Zinoveva EN. Rol endotelialnoy disfunktsii v patogeneze gepatosteatoza u detey. *Tendentsii nauki i obrazovaniya v sovremennom mire*. 2016;17(1):8-16. DOI: 10.18411/lj2016-8-1-03 [in Russian].
14. Papageorgioua MV, Hadziyannis E, Tiniakos D, Georgioua A, Margaritis A, Kostasa A, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor in non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Gastroenterology*. 2017;30(2):209-16. DOI: 10.20524/aog.2016.0107
15. Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of hepatology*. 2010;53(2):372-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.008>
16. Pasarin M, La Mura V, Gracia-Sancho J, Garcia-Caldero H, Rodriguez-Vilarrupla A, Garcia-Pagan JC, et al. Sinusoidal endothelial dysfunction precedes inflammation and fibrosis in a model of NAFLD. *PLoS One*. 2012;7(4):e32785. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032785>
17. Pivtorak EV. Primenenie preparatov folievoy i lipoevoy kislot bolnyim steatozom pecheni pri komorbidnykh sostoyaniyakh. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014;105(5):76. [in Russian].
18. Zinoveva EN, Mehtiev SN, Sokolovskiy SV. Endotelialnaya disfunktsiya kak faktor progressirovaniya nealkogolnogo steatogepatita. *Terapevticheskie podhody. Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2011;2:36-43. [in Russian].
19. Khukhlina OS, Drozd Vlu. Optyimizatsiia likuvannya nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnia ta ishemichnu khvorobu sertsia. *Liky Ukrainy*. 2016;5(205):69-75. [in Ukrainian].
20. Pivtorak KV, Mazur IA, Voloshin MA. Correction of metabolic disorders caused by non-alcoholic fatty liver disease. *Deutscher-wissenschaftsherold*. 2017;4:74-7. DOI: 10.19221/2017424. Available from: <http://dwherold.de/onewebmedia/2017/4-2017/Pivtorak%2074-77.pdf>
21. Belenichev IF, Kucherenko LI, Nagornaya EA, Mazur IA, Bidnenko AS, Bukhtiyarova NV, et al. Functional nitric oxide conjugate systems state/restored heart thiols of rats in modeling isadrenepituitrin's myocardial infarction using metabolite-tropic cardioprotector "Angiolin". *Int J Basic Clin Pharmacol* 2015;4:15-9.
22. Kolesnyk YuM, Chekman IS, Mazur IA, Belienichev IF, Horchakova NO, Nahorna OO. Mekhanizmy rozvytku endotelialnoi dysfunktsii ta poshuk endoteliprotektoriv. *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2014;20(3):289-99. [in Ukrainian].
23. Pivtorak KV. Osoblyvosti klitynnoho tsykladu hepatotsytiv pry eksperymentalnoi nealkoholnii zhyrovii khvorobi pechinky ta yii korektsii. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017;1(135):270-4. [in Ukrainian].
24. Pivtorak KV, Mazur IA, Voloshyn MA. Ultrastrukturna orhanizatsiia endotelitsytiv pechinky za umov korektsii steatozu novoiu biolohichno aktyvnoiu spolkoiu Anhiolin. *Patolohiia*. 2015;3(35):49-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2015.3.55587> [in Ukrainian].
25. Desiateryk VI, Mamchur DV, Kotov OV, Dronov SM, Zhyliuk VI. Koreliatsiia okremykh biokhimichnykh pokaznykiv funktsionalnoho stanu pechinky v umovakh eksperymentalnoi mekhanichnoi zhovtianytsi i kursovoho vvedennia L-lizynu estsynatu ta hlutarhinu. *Medychni perspektyvy*. 2016;21(4):8-15. [in Ukrainian].
26. Mamchur DV, Desiateryk VI, Zhyliuk VI, Lievykh AE, Abramov AV. Vyznachennia vplyvu L-lizynu estsynatu ta hlutarhinu na systemu oksydu azotu ta morfometrychnu kharakterystyku endotelitsytiv pechinky shchuriv z mekhanichnoi zhovtianytsi. *Kharkivska khirurhichna shkola*. 2017;2(83):7-11. [in Ukrainian].
27. Lteif A, Vaishnava P, Baron AD, Mather KJ. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans. *Diabetes*. 2007;56(3):728-34.
28. Vozniuk LA, Pivtorak KV, Semenchenko SI. Faktor Villebranda yak kryterii zapalennia i dysfunktsii endoteliiu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny*. 2012;1(92):39-43. [in Ukrainian].
29. Hontsariuk DO, Khrystych TM, Fediv OI, Teleki YaM. Rol S-reaktyvnogo bilka v rozvytku khronichnoi zapalnoi reaktsii, ateroskleroza, insulinorezystentnosti u khvorykh iz poiednanniam ateroskleroza ta khronichnoho pankreatytu. *Praktychna anhiolohiia*. 2012;3-4(52-53):21-5. [in Ukrainian].
30. Parfenov VA. Ispolzovanie L-lizina estsinata pri zabolevaniyakh tsentralnoy nervnoy sistemy. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika*. 2011;4:99-102. [in Russian].

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТУ НА МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Півторак К. В., Шевчук Н. А., Півторак Н. А.

Резюме. Визначили вплив комплексної терапії на показники функції ендотелію у хворих на НАЖХП. Обстежено 135 хворих НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням і 20 практично здорових осіб.

Встановлено, що додаткове призначення тіотриазоліну та L-лізину есцинату суттєво вплинуло на рівень концентрації ендотеліну-1 (ЕТ-1). Порівняно з періодом до лікування вміст ЕТ-1 знизився у хворих НАЖХП з нормальною масою тіла в 1,5 раза, з надлишковою масою – в 1,4 раза, з ожирінням I ступеня – в 1,5 раза, з ожирінням II ступеня – в 1,6 раза ($p < 0.05$). Порівняно з базовою терапією вміст ЕТ-1 знизився у хворих НАЖХП з нормальною масою тіла на 20,9%, з надлишковою масою – на 16,3%, з ожирінням I ступеня – на 15,2%, з ожирінням II ступеня – на 21,1% ($p < 0.05$). Показники концентрації С-реактивного білка та рівень фактора фон Віллебранда теж статистично значуще знижувались.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ендотеліальна дисфункція, лікування, тіотриазолін, L-лізину есцинат.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРИАЗОЛИНА И L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА НА МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Пивторак Е. В., Шевчук Н. А., Пивторак Н. А.

Резюме. Определили влияние комплексной терапии на показатели функции эндотелия у больных НАЖБП. Обследовано 135 больных НАЖБП с избыточной массой тела и ожирением и 20 практически здоровых лиц.

Установлено, что дополнительное назначение тиотриазолина и L-лизина эсцината существенно влияло на уровень концентрации эндотелина-1 (ЕТ-1). По сравнению с периодом до лечения содержание ЭТ-1 снизился у больных НАЖБП с нормальной массой тела в 1,5 раза, с избыточной массой – в 1,4 раза, с ожирением I степени – в 1,5 раза, с ожирением II степени – в 1,6 раза ($p < 0.05$). По сравнению с базовой терапией содержание ЭТ-1 снизился у больных НАЖБП с нормальной массой тела на 20,9%, с избыточной массой – на 16,3%,

с ожирением 1 степени – на 15,2%, с ожирением II степени – на 21,1% ($p < 0.05$). Показатели концентрации С-реактивного белка и уровень фактора фон Виллебранда тоже статистически значимо снижались.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелиальная дисфункция, лечение, тиотриазолин, L-лизина эсцинат.

EFFECT OF COMPLEX APPLICATION OF THIOTRIAZOLINE AND L-LYSINE ESCINATE ON MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC LIVER DISEASE

Pivtorak K. V., Shevchuk N. A., Pivtorak N. A.

Abstract. The purpose of the study – to evaluate the efficacy, safety of thiotriazolin and L-lysine escinate using and to determine the effect of complex therapy on endothelial function parameters in patients with NAFLD.

Object and methods. 135 patients with overweight and obesity were examined. Among them, 46 were overweight (BMI-25-29.9 kg/m²), 34 were obesity grade I (BMI-30-34.9 kg/m²), and 20 were obese, II grade (BMI-35-39.9 kg/m²). 35 patients had normal body mass (BMI 18-24.9 kg/m²). We also examined 20 practically healthy persons.

All patients were divided into three groups. Patients of the first group received basic therapy ($n = 50$), in accordance with recommendations of the European Association for the Study of the liver, the European Association for the Study of Diabetes, the European Association for the Study of Obesity. Patients in the second group ($n = 60$) were assigned baseline therapy and thiotriazoline. Patients in the third group ($n = 25$), together with baseline treatment and thiotriazoline, were prescribed L-lysine escinate.

All subjects were assigned the level of C-reactive protein, endothelin (ET-1) immunoassay using the “hsCRP ELISA” (“DRG” USA) and “Endothelin-1” (“DRG” USA). The activity the Villebrand factor (vWF) was determined by the immune enzyme method used by the company “Shield diagnostics”, Great Britain.

The statistical analysis of the obtained results was carried out using the STATISTICA 8 program of Statsoft Company using parametric and nonparametric methods for evaluating the obtained results.

Results and discussion. The additional use of thiotriazolin and L-lysine escinate significantly contributed to the concentration of ET-1. The level of ET-1 decreased in patients with NAFLD with normal body mass in 1,5 times, with overweight – in 1,4 times, with obesity I degree – in 1,5 times, with obesity II degree – in 1,6 times ($p < 0.05$) compared with the period before treatment. The level of ET-1 decreased in patients with NAFLD with a normal weight of 20.9%, with overweight – by 16.3%, with obesity 1 degree – by 15.2%, with obesity II degree – by 21.1% ($p < 0.05$) compared with baseline therapy. The concentration of C-reactive protein and von Willebrand factor factor also decreased statistically significantly.

Conclusions. Combined therapy of patients with NAFLD by thiotriazolin and L-lysine escinate is an effective way to eliminate endothelial dysfunction, as evidenced by a decreasing the markers of endothelial dysfunction: endothelin-1, Villebrand factor and an inflammatory response marker – C-reactive protein.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, endothelial dysfunction, treatment, thiotriazolin, L-lysine escinate.

Рецензент – проф. Дудченко М. О.

Стаття надійшла 16.04.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-181-186

УДК 616.12 - 008.331.1:616.72 - 002.77:612.015.39] - 085

Риндіна Н. Г.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА КОРЕКЦІЯ ПРОЦЕСІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України (м. Запоріжжя)

ryndina30@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Метаболічна терапія дисфункції міокарда та корекція судинної ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією», № державної реєстрації 0115U001772.

Вступ. Рівень смертності у хворих на ревматоїдний артрит (РА) в два рази вище ніж у загальній популяції, зменшує тривалість життя в середньому на десять років [1]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш розповсюджених факторів ризику серцево-судинних захворювань. Поєднання АГ з РА асоціюється з несприятливим прогнозом. Оксидативний стрес (ОС) є одним з провідних аспектів патогенезу як РА так і АГ, порушення балансу між продукцією похідних вільнорадикального окислення і перекисного окислення ліпідів, та здатністю до нейтралізації цих високореактивних речовин [2,3,4]. Вільні радикали накопичуються в біологічних середовищах організму

і в умовах зниженого ендогенного антиоксидантного захисту порушують синтетичні процеси, приводячи до ендотеліальної дисфункції. Основний ушкоджуючий механізм вільних радикалів полягає в руйнуванні мембран клітин, модифікації білків шляхом перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [5,6,7]. Зважаючи на зазначене необхідність використання медикаментозних засобів, які можуть втрутитись у процеси оксидативного стресу очевидна.

Мета дослідження. Визначити особливості оксидативного стресу та оцінити клінічну ефективність диференційованої метаболічної терапії з включенням мельдонію, та L-аргініну аспартату на динаміку показників оксидативного стресу у хворих на АГ в поєднанні з РА.

Об'єкт і методи дослідження. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: особи обох статей у віці від 45 до 65 років включно; наявність встановленого діагнозу ГХ II стадії; наявність вста-