

КОРЕКЦІЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ**К.В. Півторак¹, Н.А. Шевчук², Н.А. Півторак¹**¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м.Вінниця, Україна²Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр, м. Вінниця, Україна**Ключові слова:**

неалкогольна жирова хвороба печінки, лікування, тіотриазолін, L-лізину есцинат, інсулінорезистентність.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 3 (91). С. 87-95.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.3.91.2019.66

E-mail: ek3727@gmail.com

Мета роботи — визначити вплив комплексної терапії тіотриазоліну та L-лізину есцинату на інсулінорезистентність у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) з надлишковою масою тіла та ожирінням. **Матеріал і методи.** Обстежено 135 хворих на 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). Нормальну масу тіла (ІМТ-18–24,9 кг/м²) мали 35 пацієнтів. Обстежено також 20 практично здорових осіб. Вік обстежених варіював, медіана — 55 років (міжквартильний розмах Q1-Q3 від 40 до 61 року). Верифікація діагнозу НАЖХП проводилася відповідно до рекомендацій уніфікованого клінічного протоколу.

Результати. При додатковому призначенні тіотриазоліну та L-лізину есцинату концентрація АЛТ зменшилася в 1,81 раза до 38,16 (29,00–47,25) МО/л, АСТ в 1,70 раза до 35,76 (36,00–48,25) МО/л, а ГТТП — у 2,12 раза до 26,82 (24,00–30,25) МО/л, порівняно з показниками до лікування та наближались до показників у практично здорових осіб. Індекс НОМА знизився в 1,98 раза (при нормальній масі тіла), в 1,96 раза (при надлишкової масі тіла), у 2,35 раза (при ожирінні I ступеня), у 2,38 раза (при ожирінні II ступеня). Додаткове призначення тіотриазоліну та L-лізину есцинату суттєво вплинуло на рівень інсуліну. Порівняно з періодом до лікування рівень інсуліну статистично значуще знизився не тільки у хворих на НАЖХП з надлишковою масою та ожирінням, а й у пацієнтів з нормальною масою тіла. Порівняно з базовою терапією рівень інсуліну у хворих на НАЖХП знизився на 22,37–40,54%. Індекс Саго після лікування збільшувався, що свідчить про позитивний вплив лікування на наявність інсулінорезистентності.

Висновок. Комплексна базова терапія з додатковим застосуванням тіотриазоліну та L-лізину есцинату сприяє зменшенню інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з надлишковою масою тіла та ожирінням.

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

Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 3 (91). С. 87-95.

КОРЕКЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ**Е. В. Пивторак, Н. А. Шевчук, Н. А. Пивторак**

Цель работы — определить влияние комплексной терапии тиотриазолина и L-лизина эсцината на инсулинорезистентность у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы. Обследовано 135 больных НАЖБП с избыточной массой тела и ожирением, из них 46 — с избыточной массой (ИМТ-25–29,9 кг/м²), 34 — ожирением I степени (ИМТ-30–34,9 кг/м²), 20 — ожирением II степени (ИМТ-35–39,9 кг/м²). Нормальную массу тела (ИМТ-18–24,9 кг/м²) имели 35 пациентов. Обследовано также 20 практически здоровых лиц. Возраст обследованных варьировал, медиана — 55 лет (межквартильный

Оригінальні дослідження

размах Q1-Q3 от 40 до 61 года). Верификация диагноза НАЖБП проводилась в соответствии с рекомендациями унифицированного клинического протокола.

Результаты. При дополнительном назначении тиотриазолина и L-лизина эсцината концентрация АЛТ уменьшилась в 1,81 раза до 38,16 (29,00–47,25) МЕ/л, АСТ в 1,70 раза до 35,76 (36,00–48,25) МЕ/л, а ГТПП — в 2,12 раза до 26,82 (24,00–30,25) МЕ/л. по сравнению с показателями до лечения, и приближались к показателям у практически здоровых лиц. Индекс НОМА снизился в 1,98 раза (при нормальной массе тела), в 1,96 раза (при избыточной массе тела), в 2,35 раза (при ожирении I степени), в 2,38 раза (при ожирении II степени). Дополнительное назначение тиотриазолина и L-лизина эсцината существенно повлияло на уровень инсулина. По сравнению с периодом до лечения уровень инсулина статистически значимо снизился не только у больных НАЖБП с избыточной массой и ожирением, а и у больных с нормальной массой тела. По сравнению с базовой терапией уровень инсулина у больных НАЖБП снизился на 22,37–40,54%. Индекс Саго после лечения увеличивался, что свидетельствует о положительном влиянии лечения на наличие инсулинорезистентности.

Вывод. Комплексная базовая терапия с дополнительным применением тиотриазолина и L-лизина эсцината способствует уменьшению инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени с избыточной массой тела и ожирением.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, treatment, thiotriazoline, L-lysine aescinate, insulin resistance.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 3 (91). P. 87-95.

CORRECTION OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

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

The aim of the work is to determine the effect of complex therapy of thiotriazolin and L-lysine aescinate on insulin resistance indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with overweight and obesity.

Material and methods. 135 patients with overweight and obesity were examined, 46 of which had overweight (BMI-25–29.9 kg/m²), 34 had obesity grade I (BMI-30–34.9 kg/m²), 20 — obesity II degree (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. The age of the examinees varied, the median age was 55 years (interquartile range Q1-Q3 from 40 to 61 years). The verification of the diagnosis of NAFLD was conducted in accordance with the recommendations of the Unified Clinical Protocol.

Results. The ALT concentration decreased by 1.81 times to 38.16 (29.00–47.25) IU/L, AST 1.70 times to 35.76 (36.00–48,25) IU/L, and GTPP — at 2.12 times to 26.82 (24.00–30.25) IU/L in patients with additional thiotriazolin and L-lysine aescinate administration in comparison with the indicators before treatment, and were close to the indicators for practically healthy persons. The HOMA index decreased by 1.98 times (with normal body mass), 1.96 times (with excess body weight), 2.35 times (with obesity of the I degree), 2.38 times (with obesity of the II degree). The additional use of thiotriazolin and L-lysine aescinate significantly affected insulin levels. Compared with the period before the treatment, the level of insulin was statistically significantly decreased not only in patients with hypertension and obesity, but also in patients with normal body weight. Compared with baseline therapy, the level of insulin in patients with NADH decreased by 22.37–40.54%. The Caro index increased after treatment, indicating a positive effect of treatment on the presence of insulin resistance.

Conclusion. *Integrated therapy with thiotriazolinum and L-lysine aescinate is an effective way to normalize the level of insulin resistance in patients with NAFLD with excess body weight and obesity.*

Вступ. За даними останніх досліджень, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), служить фактором ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи у більшій мірі, ніж її прогресування у цироз печінки [1]. При НАЖХП печінка стійка до дії інсуліну, щоб пригнічувати вироблення глюкози і ліпопротеїнів дуже низької щільності, що призводить до легкої гіперглікемії, компенсаторної гіперінсулінемії та гіпертригліцеридемії. Останнє призводить до зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності й утворенню атерогенних невеликих щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності [2]. Метаболічні зміни у вигляді інсулінорезистентності (ІР) та проатерогенних змін ліпідограма, за даними Інституту гастроентерології НАМН України [3], виявляються у всіх хворих на НАЖХП, а найбільш виражені при стеатозі печінки. Спільним патогенетичним механізмом розвитку ішемічної хвороби серця та неалкогольного стеатогепатиту являється активація процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні дії агресивних вільних радикалів, що зумовлюється низькою функціональною активністю системи антиоксидантного захисту [4]. Одним із найбільш значущих чинників у патогенезі НАЖХП є ожиріння, яке посилює розвиток ІР [5]. У ряді досліджень відзначено, що резистентність до інсуліну є характерною особливістю НАЖХП, незалежно від наявності ожиріння [6]. Останнім часом існує думка про те, що печінка секретує молекули, які впливають на метаболізм глюкози при НАЖХП [7].

Більшість терапевтичних підходів базуються на корекції глікемії та зменшенні ІР, використовуючи препарати, що входять до схеми лікування цукрового діабету 2-го типу [8]. З метою зниження ризику серцево-судинних захворювань хворим на НАЖХП призначають засоби, що впливають на окремі складові метаболічного синдрому [9]. Оптимальними препаратами, на думку учених [10], є препарати, які мають антиоксидантні, мембранопротекторні властивості, здатність гальмувати цитоліз гепатоцитів, відновлювати транспорт жовчної міцели та усувати внутрішньопечінковий холестаза, знижувати активність мезенхімального запалення. Запропонована комплексна терапія S-аденозилметіоніном та мельдонієм, препарати есенційних фосфоліпідів, адеметіоніну (S-аденозилу-L-метіоніну), L-орнітіну-L-аспарату [10, 11, 12].

Останніми роками широке застосування отримали Тіотриазолін і L-лізину есцинат. Тіотриазолін має мембраностабілізуювальний ефект, який зумовлений його антиоксидантними властивостями: клітинні мембрани залишаються здатними до збереження своїх фізико-хімічних властивостей (нормальний трансмембранний потенціал, проникність та ін.), за рахунок чого здійснюється життєдіяльність клітини. Тіотриазолін активує

лактатдегідрогеназу і піруваткіназу, ферменти малат-аспаратного човникового механізму, що активізує аеробний і анаеробний шляхи окиснення глюкози, внаслідок чого знижується лактат-ацидоз у гепатоцитах навіть при розвитку гіпоксії [13].

L-лізину есцинат має значні протизапальні, антиексудативні і мембранотропні властивості. L-лізину есцинат разом із тіотриазоліном викликає значне зростання вмісту окису азоту [14].

З метою створення ефективного метаболітотропного препарату в НВО «Фарматрон» була синтезована активна субстанція, яка поєднує у своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і L-лізину есцинату і має високі протиішемічні, кардіопротекторні, нейропротекторні, антиоксидантні та протизапальні властивості [15]. Експериментально нами встановлено, що біологічно активна сполука (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг має високу гепатопротекторну й антигепатотоксичну активність, що забезпечує корисні властивості в лікуванні НАЖХП [16, 17]. Виявлено також вплив ангіоліну на показники тіол-дисульфідної системи в міокарді щурів із хронічною серцевою недостатністю [18].

Враховуючи зазначене вище, ми вважали за доцільне вивчити зміни біохімічних показників функціонального стану печінки, ліпідного та вуглеводного обміну під впливом комплексної терапії тіотриазоліну та L-лізину есцинату.

Мета дослідження — визначити вплив комплексної терапії тіотриазоліну та L-лізину есцинату на інсулінорезистентність у хворих на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Матеріал і методи. Обстежено 135 хворих на 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). Нормальну масу тіла (ІМТ-18–24,9 кг/м²) мали 35 пацієнтів. 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. Дослідження проводилося відповідно до вимог Гельсінкської декларації. На проведення дослідження отримано дозвіл комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

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

Оригінальні дослідження

ології гепатиту.

НАЖХП діагностували на підставі даних ультразвукового дослідження згідно з критеріями стеатозу (Accuvix V20 Prestige)

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

Усіх пацієнтів розподілили на три групи. Пацієнти першої групи отримували базисну терапію (n=50), згідно з протоколом МОЗ та спільних рекомендацій 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.

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), аспаратамінотрансферази (АСТ) і холестази: γ-глутамілтранспептидаза (ГГТП) лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального білірубину і його фракцій.

Рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом (автоматичний аналізатор глюкози Bisens line, Німеччина), інсуліну – хемілюмінесцентним методом (аналізатор Access2, США), який проводили натщесерце і через 2 години після прийому протягом 5 хв. 75 г глюкози, розчиненої в 250-300 мл води. Наявність ІР оцінювали за рівнем індексу НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance), який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{концентрація інсуліну } \left(\frac{\text{мкОд}}{\text{мл}}\right) \times \text{глюкоза натще } \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}\right)}{22,5}$$

Для визначення наявності та ступеня вираженості ІР застосовували також методику визначення коефіцієнта ІР за F.Саго, який розраховували за формулою:

$$\text{Коефіцієнт Саго} = \frac{\text{глюкоза } \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}\right)}{\text{інсулін } \left(\frac{\text{мкОд}}{\text{мл}}\right)}$$

Критеріями наявності ІР вважали значення НОМА більше 2,77, індексу Саго менше 0,33, тобто, чим вищий індекс НОМА та чим нижчий індекс Саго, тим нижча чутливість тканин до інсуліну, а ІР відповідно зростає.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведений із застосуванням 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 дослідження та їх обговорення. Аналіз динаміки концентрації трансаміназ показав, що до лікування у хворих на НАЖХП із надлишковою масою тіла та ожирінням були статистично значуще більшими порівняно з показниками практично здорових осіб. Концентрація АЛТ в усій групі хворих становила 68,96 (62,00-76,25) МО/л, концентрація АСТ – 60,78 (58,00-64,00) МО/л, концентрація ГГТП – 56,76 (52,25-62,00) МО/л. Після проведення лікування у пацієнтів першої групи концентрація АЛТ зменшилася до 52,46 (50,00-60,25) МО/л, АСТ – до 47,80 (40,25-54,75) МО/л, а ГГТП – до 44,54 (41,00-46,75) МО/л, але ще залишалися статистично значимо більшими ($p < 0,05$) порівняно з показниками у практично здорових осіб. У пацієнтів другої групи з додатковим призначенням тіотриазоліну концентрація АЛТ зменшилася в 1,48 раза до 46,55 (40,25-54,25) МО/л, АСТ в 1,42 раза до 42,87 (36,00-48,25) МО/л, а ГГТП – в 1,52 раза до 37,27 (33,00-42,25) МО/л, порівняно з показниками до лікування, але ще залишалися статистично значимо більшими ($p < 0,05$) порівняно з показниками у практично здорових осіб. У пацієнтів третьої групи з додатковим призначенням тіотриазоліну та L-лізину есцинату концентрація АЛТ зменшилася в 1,81 раза до 38,16 (29,00-47,25) МО/л, АСТ в 1,70 раза до 35,76 (36,00-48,25) МО/л, а ГГТП – у 2,12 раза до 26,82 (24,00-30,25) МО/л, порівняно з показниками до лікування, та наближалися до показників у практично здорових осіб. Рівень ЛФ та загального білірубину у хворих на НАЖХП до лікування не перевищував показники норми та становив відповідно 203,24 (182,16-238,25) МО/л, та 14,15 (10,35-17,15) мкмоль/л. У процесі лікування показники статистично значимо не змінювалися.

Після лікування рівень індексу НОМА знижувався. У хворих на НАЖХП першої групи індекс НОМА знизився в 1,24 раза (при нормальній масі тіла), в 1,19 раза (при надлишкової масі тіла), в 1,50 раза (при ожирінні I ступеня), в 1,59 раза (при ожирінні II ступеня). У пацієнтів другої групи з додатковим призначенням тіотриазоліну індекс НОМА знизився в 1,42 раза (при нормальній масі тіла), в 1,30 раза (при надлишкової масі тіла), в 1,64 раза (при ожирінні I ступеня), в 1,83 раза (при ожирінні II ступеня). У пацієнтів третьої групи з додатковим призначенням тіотриазоліну та L-лізину есцинату індекс НОМА знизився в 1,98 раза (при нормальній масі тіла), в 1,96 раза (при надлишкової масі тіла), у 2,35 раза (при ожирінні I ступеня), у 2,38 раза (при ожирінні II ступеня).

Базове лікування у хворих на НАЖХП показало статистично значущі відмінності зниження рівня інсуліну у групах з надлишковою масою тіла, ожирінням I та II ступеня в 1,19; 1,44; 1,51 раза відповідно (табл. 1). У групі з додатковим призначенням тіотриазоліну рівень інсуліну був після лікування статистично значимо нижче

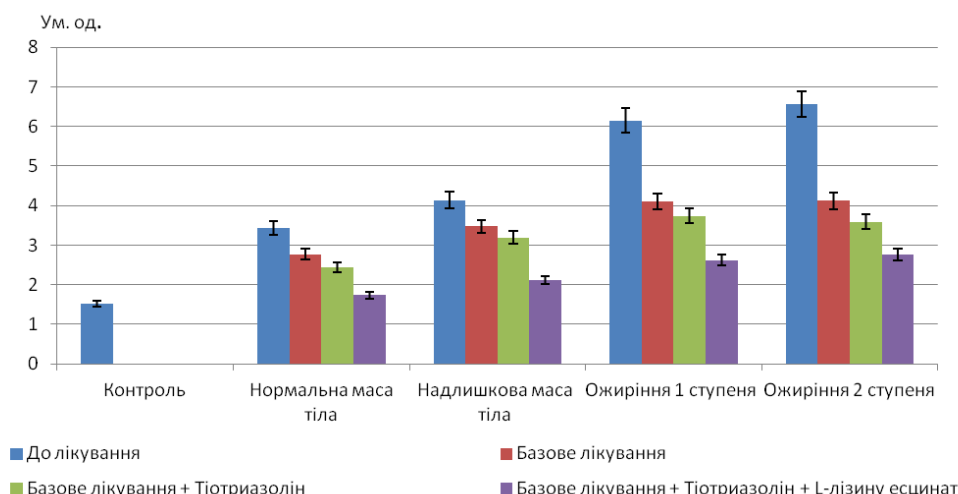


Рис. 1. Індекс НОМА у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з надлишковою масою тіла та ожирінням до та після лікування (M±m)

Таблиця 1

Рівень інсуліну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з надлишковою масою тіла та ожирінням до та після лікування, Me(Q1-Q3)

	Контроль	НАЖХП			
	Нормальна маса тіла	Нормальна маса тіла	Надлишкова маса тіла	Ожиріння I ступеня	Ожиріння II ступеня
До лікування	7,5 (5,1-10,2)	15,1 (10,8-12,5)	16,8 (15,6-18,2)	21,5 (20,1-22,3)	22,9 (21,9-23,6)
Базове лікування (n=50)		14,8 (10,5-16,1)	14,4* (13,9-14,8)	14,9* (14,8-15,0)	15,2* (14,8-15,9)
Базове лікування + тіотриазолін (n=60)		12,1 (11,0-12,5)	12,4* (12,2-14,8)	14,2*# (13,9-14,6)	14,5*# (14,3-14,9)
Базове лікування + тіотриазолін + L-лізину есцинат (n=25)		8,8*#Δ (7,8-9,1)	9,1*#Δ (8,9-9,4)	11,0*#Δ (10,6-11,4)	11,8*#Δ (11,2-12,1)

Примітка: * – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні порівнянно з показниками до лікування;

– статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні порівнянно з показниками після базового лікування;

Δ – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні порівнянно з показниками після базового лікування з додаванням тіотриазоліну.

в 1,35; 1,51; 1,59 рази відповідно ($p < 0,05$). Додаткове призначення тіотриазоліну та L-лізину есцинату суттєво вплинуло на рівень інсуліну. Порівняно з періодом до лікування рівень інсуліну статистично значимо знизився не тільки у хворих на НАЖХП із надлишковою масою та ожирінням, а й у пацієнтів з нормальною масою тіла. Порівняно з базовою терапією рівень інсуліну у хворих НАЖХП знизився на 22,37–40,54 % ($p < 0,05$).

Індекс Саго у хворих на НАЖХП до лікування виражений середнім показником 0,28 (0,27–0,35), що свідчить про наявність ІР. Після лікування у хворих 1-, 2-, 3-ї груп медіана індексу коливалась 0,40–0,46, що свідчить

про позитивний вплив лікування на наявність ІР.

При дослідженні взаємозв'язків із рівнем індексу НОМА-ІР встановлено наявність прямого сильного кореляційного взаємозв'язку ($r=0,78$, $p=0,0000$) з індексом маси тіла (рис. 2) та прямого кореляційного взаємозв'язку середньої сили з концентрацією АЛТ ($r=-0,65$, $p=0,0000$) та концентрацією ГГТП ($r=-0,65$, $p=0,0000$).

Рівень інсуліну мав прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,91$, $p=0,0000$) з величиною індексу НОМА та зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r=-0,69$, $p=0,0000$) з індексом Саго (рис. 3).

Оригінальні дослідження

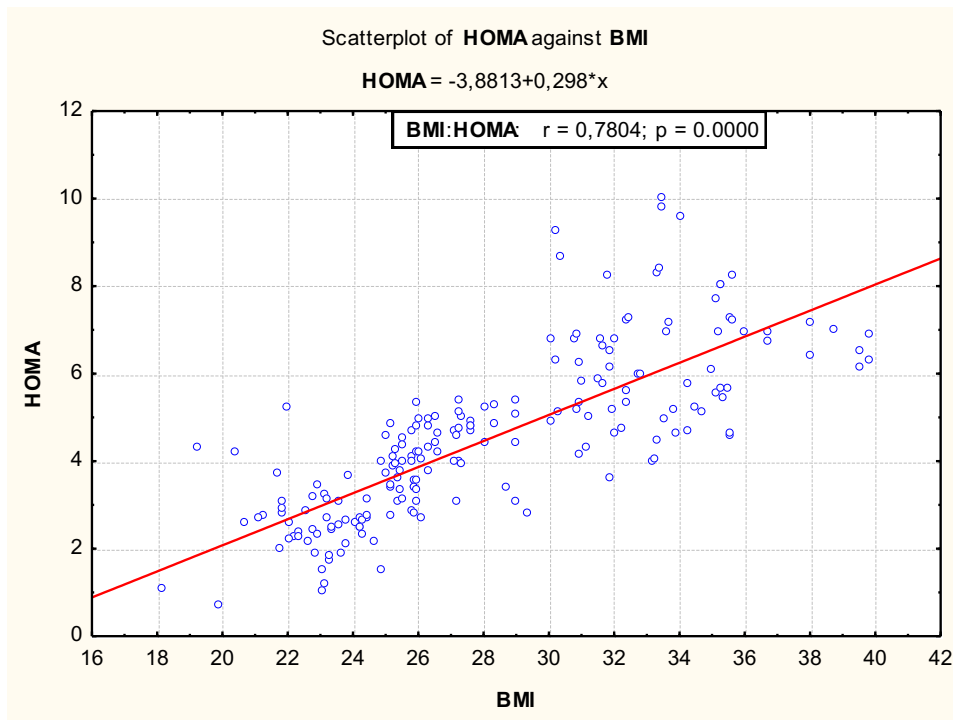


Рис. 2. Взаємозв'язок індексу HOMA з індексом маси тіла у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з надлишковою масою тіла та ожирінням
Примітка: r - коефіцієнт кореляції Спірмена; p - достовірність коефіцієнта кореляції.

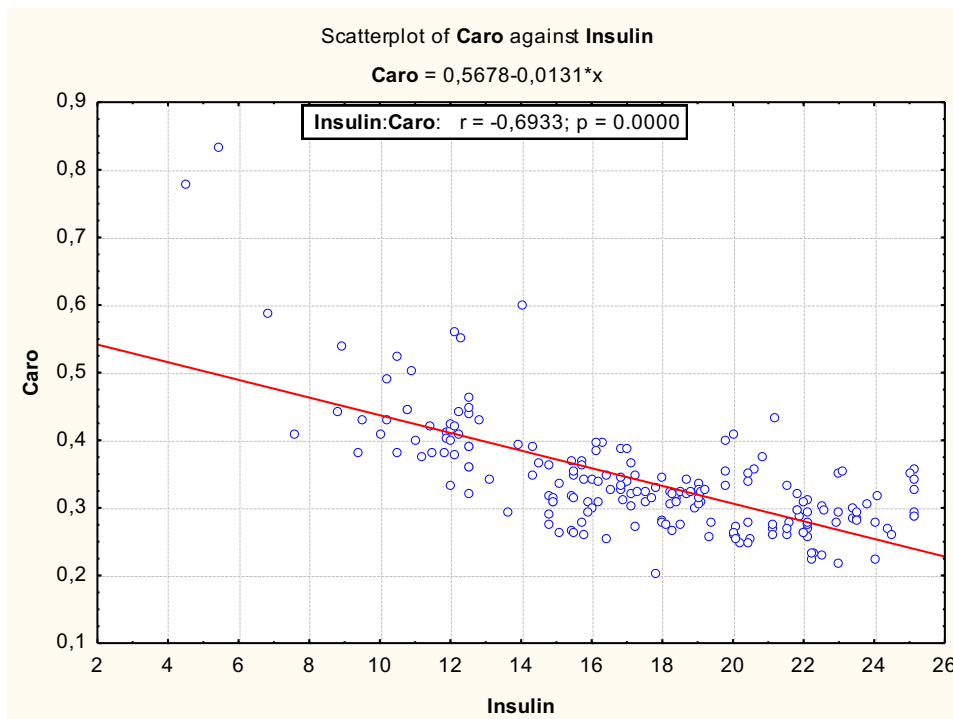


Рис. 3. Взаємозв'язок концентрації інсуліну з індексом Caro у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з надлишковою масою тіла та ожирінням
Примітка: r - коефіцієнт кореляції Спірмена; p - достовірність коефіцієнта кореляції.

IP сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції і впливає на гомеостаз судин у пацієнтів із метаболічним синдромом [19]. У науковій літературі обговорюються стратегії, які в даний час використовуються для лікування та профілактики IP [20].

Висновок. Комплексна базова терапія з додатковим застосуванням тіотриазоліну та L-лізину есцинату сприяє зменшенню інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно визначити вплив тіотриазоліну та L-лізину есцинату на розвиток ендотеліальної дисфункції при НАЖХП.

Список літератури

1. Анохина ГА, Харченко ВВ, Коруля ІА, Якубовская ІА. Інсулінорезистентність, її роль в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у больных с метаболічним синдромом, пути корекции. Гастроентерологія. 2014;53(3): 79–83.
2. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo R, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5): 1544–60. doi:10.3390/nu5051544.
3. Степанов ЮМ, Недзвєцька НВ, Ягмур ВБ, Кленіна ІА. Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби. Гастроентерологія. 2018;52(1): 1–6. doi: http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772.
4. Щербак ОВ, Маслова ГС, Скрипник І М. Особливості патогенезу атерогенної дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Вісник проблем біології і медицини. 2017;(2): 199–203.
5. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, et al. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017 May;23(19): 3407–17. doi: 10.3748 / wjg.v23.i19.3407
6. Yki-Jarvinen, H. Liver fat in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Dig. Dis*. 2010 May;28(1): 203–9. doi.org/10.1159/000282087.
7. Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 June;13(9):509–20. doi: 10.1038/nrendo.2017.56.
8. Fruci B, Giuliano S, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. *Int. J. Mol. Sci*. 2013 Nov;14(11): 22933–66. doi: 10.3390 / ijms141122933.
9. Maurantonio M, Ballestri S, Odoardi M R, Lonardo A, Loria P. Treatment of atherogenic liver based on the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: a novel approach to reduce cardiovascular risk? *Arch Med Res*. 2011 July;42(5):337–53. doi: 10.1016 / j.arcmed.2011.08.004.
10. Хухліна ОС, Антонів АА, Воевідка ОС, Кузьмінська ОБ. Ефективність метаболічного впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на показники ліпідного спектра крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадій. Запорізький медичний журнал. 2018;20(1): 51–7. doi: 10.14739/2310-1210. 2018.1.121991.
11. Бабак ОЯ, Лапшина ЕА, Бабак МО, Черняк АН. Стратегія лікування хвороби печінки. Роль і місце адеметионіну с позиції доказательної медицини. Сучасна гастроентерологія. 2015;(1): 30–4.
12. Паньків ВІ. Сучасні можливості корекції функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет із використанням препарату ГепаМерц (Лорнітин/Ласпартаг). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012;(5):36–42.
13. Мазур ІА, Волошин НА, Чекман ІС, Зименковский БС, Стец ВР. Тіотриазолін: фармакологіческие аспекты и клиническое применение. Запорожье. 2005. 156 с.
14. Парфенов ВА. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(4):99104. doi.org/10.14412/2074-2711-2011-355.
15. Belenichev IF, Mazur IA, Abramov AV, Kucherenko LI, Bukhtiyarova NV, Egorov AA, et al. The endothelium-protective effect of 3-methyl-1, 2, 4-triazolyl-5-thioacetate (S)-2, 6-diaminohexanic acid (lysiniun): Effects on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of the endothelial cells of the cerebral vessels of animals with cerebral ischemia. *Neurochemical journal*. 2013;7(4): 296–302.
16. Півторак КВ, Мазур ІА, Волошин МА. Ультроструктурна організація ендотеліоцитів печінки за умов корекції стеатозу новою біологічно активною сполукою Ангіолін. Патологія. 2015;(3): 49–52. DOI: http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2015.3.55587.
17. 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. http://dwherold.de/onewebmedia/2017/4-2017/Pivtorak%2074-77.pdf.
18. Нагорна ОО, Беленічев ІФ, Горчакова НО, Мазур ІА, Кучеренко ЛІ, Чекман ІС. Вплив ангіоліну на показники тіол-дисульфідної системи в міокарді шурів з хронічною серцевою недостатністю. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2017;17(1 (57)): 249–52.
19. Pasarin M, Abraldes JG, Liguori E, Kok B, La Mura V. Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(37): 6777–87. doi: 10.3748 / wjg.v23.i37.6777.
20. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 August;24(30): 3361–73. doi: 10.3748 / wjg.v24.i30.3361.

References

1. Anokhina GA, Kharchenko VV, Korulya IA, Yakubovskaya IA. Insulinorezistentnost, ee rol v razvitiі nealkogolnoy zhirovoy bolezni pečeni u bolnykh s metabolicheskim sindromom, puti korrektsii [Insulin resistance, its role in the development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome, ways of correction] *Gastroenterologia*. 2014;53(3): 79–83. (in Ukrainian).
2. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo R, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5): 1544–60. doi:10.3390/nu5051544.
3. Stepanov YuM, Nedzvetska NV, Yahmur VB, Klenina IA. Nealkoholna zhyrova khvoroba pečinky: osoblyvosti metabolichnykh zmin na riznykh etapakh rozvytku khvoroby [Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease]. *Gastroenterologia*. 2018;52(1): 1–6. doi: http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772 (in Ukrainian).
4. Shcherbak OV, Maslova HS, Skrypnyk I M. Osoblyvosti patohenezu aterohennoi dyslipidemii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia u poiednanni z nealkoholnym steatohepatytom [Peculiarities of the atherogenic dyslipidemia pathogenesis in

Оригінальні дослідження

- patients with ischemic heart disease combined with nonalcoholic steatohepatitis]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017;(2): 199–203. (in Ukrainian).
5. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, et al. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017 May;23(19): 3407–17. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3407.
 6. Yki-Jarvinen, H. Liver fat in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Dig. Dis*. 2010 May;28(1): 203–9. doi.org/10.1159/000282087.
 7. Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 June;13(9):509–20. doi:10.1038/nrendo.2017.56.
 8. Fruci B, Giuliano S, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. *Int. J. Mol. Sci*. 2013 Nov;14(11): 22933–66. doi: 10.3390/ijms141122933.
 9. Maurantonio M, Ballestri S, Odoardi M R, Lonardo A, Loria P. Treatment of atherogenic liver based on the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: a novel approach to reduce cardiovascular risk? *Arch Med Res*. 2011 July;42(5):337–53. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.08.004.
 10. Khukhlina OS, Antoniv AA, Voievodka OS, & Kuzminska OB. Efektyvnist metabolichnoho vplyvu S-adenozylmetioninu ta meldoniuu na pokaznyky lipidnoho spektra krovi ta insulinozystentnosti za komorbidnoho perebihu nealkoholnoho steatohepatytu, ozhyrinnia ta khronichnoi khvoroby nyrok I–II stadia [The efficiency of metabolic impact of S-adenosylmethionine and meldonium on parameters of lipid profile and insulin resistance during comorbid course of nonalcoholic steatohepatitis, obesity and chronic kidney disease stage I–II]. *Zaporozkyi medychnyi zhurnal*. 2018;20(1): 51–7. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.121991. (in Ukrainian).
 11. Babak OYa, Lapshina EA, Babak MO, Chernyak AN. Strategiya lecheniya bolezney pecheni. Rol i mesto ademetionina s pozitsii dokazatelnoy meditsyny [The treatment strategy of liver diseases. Role of ademetionine and evidence-based medicine]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2015;(1):30–4. (in Ukrainian).
 12. Pankiv VI. Suchasni mozhyvosti korektsii funktsionalnoho stanu pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet iz vykorystanniam preparatu HepaMerts (LornitinLaspartat) [Modern possibilities of correcting the functional state of the liver in patients with diabetes mellitus using the drug GepMerz (LornitinLaspartat)]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2012;(5):36–42. (in Ukrainian).
 13. Mazur IA, Voloshin NA, Chekman IS, Zimenkovskiy BS, Stets VR. Tiotriazolin: farmakologicheskie aspekty i klinicheskoe primeneniye [Thiotriazolin: pharmacological aspects and clinical use]. *Zaporozhe*. 2005. 156 s. (in Ukrainian).
 14. Parfenov VA. Ispolzovanie L-lizina estsinata pri zabolevaniyah tsentralnoy nervnoy sistemy [Use of L-lysine aescinate in central nervous system diseases]. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2011;3(4):99–104. doi.org/10.14412/2074-2711-2011-355 (in Russian).
 15. Belenichev IF, Mazur IA, Abramov AV, Kucherenko LI, Bukhtiyarova NV, Egorov AA, et al. The endothelium-protective effect of 3-methyl-1, 2, 4-triazolyl-5-thioacetate (S)-2, 6-diaminohexanic acid (lysiniun): Effects on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of the endotheliocytes of the cerebral vessels of animals with cerebral ischemia. *Neurochemical journal*. 2013;7(4): 296–302.
 16. Pivtorak KV, Mazur IA, Voloshyn MA. Ultrastruktorna orhanizatsiia endotelotsytiv pechinky za umov korektsii steatozu novoiu biolohichno aktyvnoiu spolukoiu Anhiolin [The ultrastructure of hepatic endothelial cells in the correction of steatosis with new biologically active compound Angiolin]. *Patolohiia*. 2015;(3): 49–52. DOI: http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2015.3.55587 (in Ukrainian).
 17. 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. http://dwherold.de/onewebmedia/2017/4-2017/Pivtorak%2074-77.pdf
 18. Nahorna OO, Bielenichev IF, Horchakova NO, Mazur IA, Kucherenko LI, Chekman IS. Vplyv anhiolinu na pokaznyky tiol-dysulfidnoi systemy v miokardi shchuriv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu [Angiolin action on markers of thiol-disulfide system in myocardium rats with chronic impaired cardiac function]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2017;17(1 (57)): 249–52. (in Ukrainian).
 19. Pasarín M, Abalde JG, Liguori E, Kok B, La Mura V. Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(37): 6777–87. doi: 10.3748/wjg.v23.i37.6777.
 20. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 August;24(30): 3361–73. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361.

Відомості про авторів:

Півторак Катерина Володимирівна — к. мед. н., доцент каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

Шевчук Наталя Анатоліївна — к. біол. н., завідувач клінічної лабораторії Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру, м. Вінниця, Україна.

Півторак Наталя Анатоліївна — к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

Сведения об авторах:

Пивторак Екатерина Владимировна — к. мед. н., доцент каф. клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Винница, Украина.

Шевчук Наталия Анатольевна — к. биол. н., заведующая клинической лаборатории Винницкого областного клинического высокоспециализированного эндокринологического центра, г. Винница, Украина.

Пивторак Наталия Анатольевна — к. мед. н., доцент кафедры внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, г. Винница, Украина.

Information about the authors:

Pivtorak Kateryna Volodymyrivna — PhD in Medical Science, associate professor of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Shevchuk Natalia Anatolievna — PhD in Biological Sciences, head of the clinical laboratory of the Regional Clinical Endocrinology Center, Vinnytsia, Ukraine.

Pivtorak Natalia Anatolievna — PhD in Medical Science, associate professor of the Department of Internal and Family Medicine of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції 10.04.2019

Рецензент — проф. Пашковська Н.В.

© К.В. Півторак, Н.А. Шевчук, Н.А. Півторак, 2019
