

Філіппова О.Ю.

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У
ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ У
ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ
НА ТЛІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ**

Дніпропетровська медична академія

(м. Дніпро)

Filippova-dma@i.ua

Робота виконана згідно з основним планом НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і є фрагментом НДР кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО «Вивчення патогенетичних механізмів порушень функції гастродуоденальної зони та розробка на їх основі нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань шлунку, дванадцятипалої кишки, гепатобіліарної зони та кишечника» (Держреєстрація № 0103U003649) та кафедри внутрішньої медицини 2 «Фактори ризику серцево-судинних захворювань, субклінічний атеросклероз при коморбідній патології внутрішніх органів: удосконалення методів діагностики та лікування» (Держреєстрація № 0114U000930).

Вступ. У теперішній час неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) визнана однією з найбільш частих причин розвитку хронічної патології печінки у всьому світі [6,9]. При цьому у більшості пацієнтів НАЖХП характеризується безсимптомним перебігом і діагностується випадково при обстеженні з іншого приводу [10]. Епідеміологічні дослідження, що проводилися протягом останніх 20 років, надали вагомі докази зростання поширеності НАЖХП у всьому світі, а також підкреслили більш вагому, ніж вважалося раніше, роль цього захворювання у розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [7,10]. З НАЖХП стабільно асоційований ряд супутніх метаболічних порушень. У багатьох наукових дослідженнях продемонстрована висока поширеність НАЖХП серед пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, дисліпідеміями, артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом [3,4].

Наявність фіброзу печінки асоціюється з найбільш високими показниками смертності від захворювань печінки і цей ризик підвищується у міру збільшення ступеня фіброзу [2,5]. Недавній метааналіз показав, що загальна швидкість прогресування фіброзу і середня щорічна швидкість прогресування фіброзу при НАСГ склала 40,6% (95% ДІ 34,69-47,13) і 0,09 (95% ДІ 0,06-0,12) відповідно [10]. Суворі рекомендації щодо специфічної лікарської терапії НАСГ відсутні. Відомий факт, що незалежно від первісної причини, яка запустила розвиток НАЖХП, будь-яка спроба запобігти або вилікувати НАЖХП повинна починатися з модифікації способу життя, включаючи здорові звички харчування і помірну фізичну активність, які сприяють зменшенню ожиріння та/або інсулінорезистентності [1,10]. У своєму дослідженні ми використовували комплексний підхід, з застосуванням немедикаментозних і медикаментозних методів корекції, в лікуванні пацієнтів з НАСГ та ожирінням на тлі патології біліарного тракту та вивчали показники обміну сполучної тканини протягом 6-ти місячного динамічного спостереження.

Мета дослідження: оцінити вплив різних схем комплексного лікування на показники обміну сполучної тканини у хворих з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту за даними 6-місячного динамічного спостереження.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 100 хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) в стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у поєднанні з ОЖ і патологією БТ: хронічним некалькульозним холециститом, хронічним калькульозним холециститом та хворі після холецистектомії, у яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки. Серед хворих було 40 (40%) чоловіків та 60 (60%) жінок. Середній вік пацієнтів – $(51,5 \pm 1,11)$ року. Контрольна група складалася з 30 практично здорових осіб (ПЗО), порівняних за віком (середній вік – $49,4 \pm 2,52$ років) і статтю (8 чоловіків, 22 жінки) з пацієнтами основної групи ($p > 0,05$).

Діагноз НАСГ та патології БТ (хронічного некалькульозного холециститу, хронічного калькульозного холециститу,

післяхолецистектомічного синдрому) встановлювали на підставі виявлення у хворих при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини стеатозу печінки та його ступеня, помірної гепатомегалії, дифузного потовщення стінок жовчного міхура більше 3 мм і його деформації, наявності або відсутності конкрементів, біохімічних ознак цитолізу (гіпертрансаміназемія з переважним збільшенням вмісту аланінамінотрансферази, підвищенням величини співвідношення аланінамінотрансфераза/ аспартатамінотрансфераза понад 1,0) і/або холестазу при негативних серологічних маркерах вірусного гепатиту В, С, D і аутоімунного гепатиту, відсутності зловживання алкоголем і прийому гепатотоксичних препаратів. Діагноз ожиріння встановлювали згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої Гастроентерологічної Організації 2013 р. WGO Global Guideline Obesity [8]. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле.

Процеси фіброзу печінки оцінювали за вмістом вільного (ОПВ), загального (ОПЗ) та білковозв'язаного оксипроліну (ОПБ), гексозамінів (ГА) та міді (Cu). У крові вміст ОПБ, ОПЗ та ОПВ досліджували за Осадчуком, ГА – за Римінгтоном. Вміст Cu досліджували у плазмі крові, використовуючи набори біотесту “Lachema”.

Для оцінки ефективності різних схем лікування НАЖХП усі пацієнти були розділені на 3 групи методом адаптивної рандомізації (розподіл пацієнтів на групи спочатку рівноімовірно, потім – у групу з меншою чисельністю або рівноімовірно). Усі виділені групи були статистично порівняними за віком і статтю пацієнтів, ступенем активності НАСГ, ступенем ожиріння за ІМТ, супутньою патологією БТ ($p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами). Хворим усіх груп незалежно від схеми лікування протягом 6-ти місяців було призначено корекцію способу життя, зокрема: режиму харчування, фізичних навантажень, праці та відпочинку. Пацієнти 1-ї групи ($n=34$) отримували стандартне лікування (метаболічні препарати з доведеною ефективністю L-карнітин, вітаміни групи В, міотропні спазмолітики) протягом 30 днів. У пацієнтів другої групи ($n=33$) стандартне лікування поєднували з використанням урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) протягом 30 днів у дозі

10-15 мг/кг/добу. У пацієнтів третьої групи (n=33) стандартне лікування та УДХК поєднували з використанням аргініну глутамату (у перші 5 днів – доведено крапельно по 5 мл 40% розчину з 200 мл фізіологічного розчину двічі на добу, наступні 20 днів пацієнти вживали таблетки аргініну глутамату (глутаргін по 0,75 г тричі на добу). Дослідження антропометричних показників проводилося до лікування, а також через 6 місяців після закінчення лікування у всіх пацієнтів. Всі біохімічні обстеження проводили на початку і в кінці лікування у всіх хворих, а також через 6 місяців після лікування у 20 хворих в кожній з груп спостереження.

Обробку первинних даних проводили за допомогою ліцензійної програми STATISTICA v.6.1 (№ AGAR909E415822FA). З урахуванням закону розподілу (критерій Колмогорова-Смірнова з поправкою Лілієфорса), кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього ($M \pm m$) або медіани та інтерквартильного розмаху ($Me [25\%; 75\%]$). Для порівняння середніх показників між підгрупами і в динаміці використовували критерії Стюдента (t) і Манна - Уїтні (U) для незв'язаних вибірок, для зв'язаних – критерії Стюдента (T) і Вілкоксона (W) із застосуванням поправки Бонфероні при множинному порівнянні; для відносних показників – критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2).

Результати досліджень та їх обговорення. Розгляд показників обміну сполучної тканини у хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ показав, що до лікування спостерігалось вірогідне збільшення рівнів ГА, Су, ОПБ та зменшення ОПВ, ОПЗ порівняно з групою ПЗО (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$), що свідчить про посилену активацію процесів організації сполучної тканини. Застосування комплексної терапії призвело до зменшення інтенсивності гіперпродукції компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) (таблиця 1). Так, рівень ОПЗ у пацієнтів 3 групи збільшився у 2,5 рази через 6 місяців динамічного спостереження ($p < 0,001$), наблизившись до значень ПЗО ($p > 0,05$) і вірогідно перевищуючи аналогічні показники у пацієнтів 1 групи в 1,4 рази ($p < 0,01$). В 2 групі рівень ОПЗ також збільшився у 1,9 рази порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$) і статистично значимо відрізнявся від показників 1

групи ($p<0,05$). Водночас, вміст ОПВ у крові через 6 місяців після лікування вірогідно зріс під впливом усіх трьох варіантів лікування, зі збільшенням у 2,7 і 3,2 рази в 2 та 3 групах спостереження, відповідно ($p<0,05$ і $p<0,001$), що вказує на активізацію процесів катаболізму новоутворених колагенових фібрил, які складають основу прогресування фібротичних змін при НАЖХП. У 1 групі динаміка показників ОПВ була менш вираженою (табл. 1).

Таблиця 1 – Показники обміну сполучної тканини у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту в динаміці лікування ($M\pm m$ або Me [25%; 75%])

Показники	ПЗО, n=20	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 6 місяців (n=20)
ОПЗ, мкмоль/л	21,73 [19,79; 22,73]	1 (n=34)	10,21# [6,52; 26,51]	15,75# [11,0; 23,10]	16,49*# [13,94; 19,64]
		2 (n=33)	10,31# [6,41; 26,31]	18,90*# [15,90; 20,70]	19,66*" [17,53; 22,0]
		3 (n=33)	9,12# [6,59; 25,63]	17,80**# [15,20; 26,70]	22,84***"" [18,86; 25,90]
ОПВ, мкмоль/л	10,68 [9,35; 12,74]	1 (n=34)	5,70# [2,40; 17,40]	7,79 [5,89; 13,40]	8,80* [5,90; 14,65]
		2 (n=33)	4,10# [2,30; 9,12]	8,70*# [7,10; 9,91]	11,20* [9,95; 12,35]
		3 (n=33)	3,40""### [1,70; 6,08]	10,30*** [8,20; 12,40]	10,85*** [9,85; 16,05]
ОПБ, мкмоль/л	137,4 [130,1; 140,3]	1 (n=34)	202,9### [159,4; 652,0]	196,2### [154,6; 452,6]	186,3*### [157,4; 377,5]
		2 (n=33)	402,0### [149,3; 643,3]	184,6***# [129,7; 367,5]	164,2***"# [129,8; 222,8]
		3 (n=33)	559,3""### [298,2; 659,4]	203,2***""### [139,3; 234,5]	143,3***""""¶ [122,7; 152,5]
ГА, ммоль/л	5,10±0,17	1 (n=34)	6,22±0,36 ##	5,94±0,29 #	6,02±0,39 #
		2 (n=33)	6,49±0,30 ###	5,65±0,22 *#	5,14±0,24 ***
		3 (n=33)	7,02±0,24 ###	5,25±0,18 ***"	4,78±0,24 ***""
Су, ммоль/л	19,71±0,53	1 (n=34)	26,45±0,66 ###	24,86±0,54 ###	25,36±0,85 ###
		2 (n=33)	27,37±0,71 ###	23,42±0,51 ***###	22,75±0,65 ***####"

		3 (n=33)	26,43±0,95 ###	22,06±0,65 ***##""	20,75±0,82 ***""""
--	--	----------	-------------------	-----------------------	-----------------------

Примітка. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ порівняно з рівнем до лікування; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ порівняно з групою ПЗО; " – $p<0,05$; "" – $p<0,01$; """" – $p<0,001$ порівняно з 1 групою хворих; ¶ – $p<0,05$; ¶¶ – $p<0,01$ порівняно з 2 групою хворих.

Вміст ОПБ у крові хворих 3 групи зменшився в 2,8 рази вже наприкінці терапії ($p<0,001$) та у 3,9 рази через 6 місяців після лікування ($p<0,001$), наблизившись до рівнів ПЗО ($p>0,05$), що свідчить про стабілізацію процесів анаболізму колагену при приєднанні до стандартної терапії препаратів УДХК та глутаргіну. При міжгруповому порівнянні рівень ОПБ був найменшим в 3 групі, що вірогідно відрізняло цих хворих від пацієнтів 2 ($p<0,05$) та 1 груп ($p<0,001$).

В 2 групі вміст ОПБ у крові через 6 місяців також зменшився у 2,4 рази відносно значень до лікування ($p<0,001$), у 1,6 рази – відносно пацієнтів 1 групи ($p<0,05$), але не досягнув показників ПЗО ($p<0,05$). У хворих 1 групи зменшення рівнів ОПБ через 30 днів і 6 місяців після лікування було менш вираженим, здебільшого характеризувалось вірогідним зменшенням варіабельності даних ($p<0,05$ і $p<0,001$ за критерієм Левена) і перевищенням показників ПЗО у середньому в 1,4 рази ($p<0,001$).

Гальмування процесів катаболізму колагену було також підтверджено зниженням інтенсивності синтезу ГА, яке було значно вираженим у хворих 2 та 3 груп зі зниженням у 1,2 та 1,3 рази, відповідно, через 6 місяців після лікування порівняно з вихідними даними ($p<0,001$), і наближенням до значень ПЗО ($p>0,05$). Найнижчий рівень ГА виявлявся у хворих 3 групи, що статистично відрізняло цих хворих від 1 групи через 30 днів ($p<0,05$) і 6 місяців після лікування ($p<0,01$). Показники ГА у пацієнтів 1 групи мали тенденцію до зниження лише відносно значень ПЗО протягом всього динамічного спостереження ($p<0,05$), що свідчить про недостатню ефективність стандартної терапії.

Зменшення фіброзувальних реакцій під впливом диференційованих схем лікування підтверджується і динамікою змін вмісту Cu у крові хворих з коморбідним перебігом НАСГ, яке було різним в усіх групах спостереження. Так, через 6 місяців динамічного спостереження найменший вміст Cu, як маркера фіброзувальних реакцій, був у хворих 3 групи зі зниженням у 1,3 рази відносно рівнів до лікування та у 1,2 рази нижчим, ніж рівень міді у крові хворих 1 групи ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). В 2 групі рівень Cu також вірогідно зменшився у 1,2 рази через 6 місяців після лікування відносно вихідних даних ($p < 0,001$) та у 1,1 рази відносно показників міді хворих 1 групи ($p < 0,05$).

Таким чином, слід зазначити, що максимальна ефективність стабілізувального впливу на процеси обміну колагену була встановлена при аналізі показників у хворих 2 та особливо 3 групи з наявністю вірогідної міжгрупової різниці за рівнем ОПБ ($p < 0,05$). Ймовірним механізмом відновлення балансу синтезу та деградації колагену стала активація процесів колагенолізу під впливом комплексної терапії з включенням препаратів УДХК або УДХК та глутаргіну (2 та 3 групи) впродовж 6 місяців динамічного спостереження за рахунок відновлення показників ПКМ. Додавання препаратів УДХК та глутаргіну до стандартної терапії має вірогідно вищий ступінь впливу на обмін компонентів ПКМ на відміну від ізольованої стандартної терапії або від стандартної терапії з включенням тільки УДХК, що призводить до стабільного збалансування цих процесів та зворотного розвитку ФП у хворих на НАЖХП.

Висновки.

1. У хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ виявлений підвищений вміст оксипроліну білково зв'язаного, гексозамінів та міді і знижений вміст оксипроліну вільного та оксипроліну загального, що вказує на активацію процесів організації сполучної тканини та дисбаланс між процесами синтезу та розпаду компонентів позаклітинного матриксу з превалюванням процесів фіброгенезу.

2. Комплексна терапія хворих з коморбідним перебігом НАСГ дозволяє суттєво покращити показники обміну сполучної тканини, що може сприяти зниженню ризику прогресування запальних та фіброзувальних реакцій. Отримані результати дослідження свідчать, що комбінована терапія з включенням до стандартного лікування препаратів УДХК та аргініну глутамату при коморбідному перебігу НАСГ може розглядатися як перспективний напрямок в лікуванні цієї категорії пацієнтів, який дозволяє добитися поліпшення основних метаболічних показників обміну сполучної тканини та сприяє зворотному розвитку фіброзу печінки.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні показників прямих маркерів фіброзу печінки у хворих з неалкогольними та алкогольними стеатогепатитами у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

Література

1. Голованова Е.В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии / Е.В. Голованова // Consilium Medicum. – 2014. – №8. – С.52-59.
2. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени / Е. В. Винницкая В. Н. Дроздов Ю. М. Юнусова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – №2. – С.27-31.
3. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом / Л.В. Чеснокова, И.М.Петров, И.А.Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2014. – №2. – С. 17-23.
4. Філіппова О.Ю. Порушення оксидативного метаболізму та активності ферментативних антиоксидантів у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом в поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту / О.Ю. Філіппова // Український терапевтичний журнал. – 2016. – №3. – С.19-26.
5. Angulo P. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, D.E. Kleiner, S. Dam-Larsen [et.al.] // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 149(2). – P.389-97.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.

6. Dietrich P. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome / P. Dietrich, C. Hellerbrand // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2014. – Vol.28(4). – P.637-653.
7. Novel Algorithm for Non-Invasive Assessment of Fibrosis in NAFLD / J.P. Sowa, D. Heider, L.P. Bechmann, G. Gerken // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(4). – e62439.
8. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Toouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan // 2009. – 30p. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/22_obesity.pdf
9. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M. Al-Osaimi [et. al.] // J. Hepatol. – 2009. – V. 51. – P. 371–379.
10. Younossi Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi A.B. Koenig, D. Abdelatif [et.al.] // Hepatology. 2016. – Vol. 64(1). – 73-84. doi: 10.1002/hep.28431.

REFERENCES

1. Golovanova EV. [Mechanisms of fibrocavitary in chronic liver disease and possible antifibrotics therapy] Consilium Medicum.2014;8:52-59. Russian.
2. Vinnitskaya EV, Drozdov VN, Yunusova YuM. [Diagnostic value of serum markers of fibrosis in chronic liver diseases] Therapeutic archive.2013;2:27-31. Russian.
3. Chesnokov BV, Petrov, IM, Troshina IA. [Insulin resistance, atherogenic disorders and liver fibrosis in patients with metabolic syndrome] Obesity and metabolism.2014;2:17-23. Ukrainian.
4. Filippova OYu. [Disorders of oxidative metabolism and activity of enzymatic antioxidants in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and biliary tract pathology] Ukrainian therapeutic journal.2016;3:19-26. Ukrainian.
5. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S. [et.al.]. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with

nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2015;149(2):389-97.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.

6. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(4):637-53.

7. [Sowa](#) JP, [Heider](#) D, [Bechmann](#) LP, [Gerken](#) G. Novel Algorithm for Non-Invasive Assessment of Fibrosis in NAFLD. [PLoS One](#). 2013;8(4):e62439.

8. Toouli James, Fried Michael, Ghafoor Khan Aamir. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline. 2009:1-30. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/22_obesity.pdf

9. Argo CK, Northup PG., Al-Osaimi AM. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis . J. Hepatol. 2009;51:371-79.

10. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D. [et.al.] Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431.

УДК 616.36-002.003.826:613.25:616.361/.366]-085:616-018

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ НА ТЛІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Філіппова О.Ю.

Резюме. Досліджено вплив комплексного лікування (профілактичних та лікувальних заходів) на показники обміну сполучної тканини у хворих з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. Отримані результати дослідження свідчать, що комбінована терапія з включенням до стандартного лікування препаратів урсодезоксихолієвої кислоти та аргініну глутамату при коморбідному перебігу НАСГ може розглядатися як перспективний напрямок в лікуванні цієї категорії пацієнтів, який дозволяє добитися поліпшення основних метаболічних показників обміну сполучної тканини та зворотному розвитку фіброзу печінки.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, біліарний тракт, показники обміну сполучної тканини, урсодезоксихолиєва кислота, аргініну глутамат.

УДК 616.36-002.003.826:613.25:616.361/.366]-085:616-018

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ
В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ И ПАТОЛОГИЕЙ БИЛИАРНОГО
ТРАКТА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Филиппова А.Ю.

Резюме. Исследовано влияние комплексного лечения (профилактических и лечебных мероприятий) на показатели обмена соединительной ткани у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта. Полученные результаты исследования свидетельствуют, что комбинированная терапия с включением в стандартное лечение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты и аргинина глутамата при коморбидном течении НАСГ может рассматриваться как перспективное направление в лечении этой категории пациентов, которое позволяет добиться улучшения основных метаболических показателей обмена соединительной ткани и способствует обратному развитию фиброза печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, билиарный тракт, показатели обмена соединительной ткани, урсодезоксихолиевая кислота, аргинина глутамат.

UDC: 616.36-002.003.826:613.25:616.361/.366]-085:616-018

**DYNAMICS OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS
WITH NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS COMBINED WITH
OBESITY AND PATHOLOGY OF THE BILIARY TRACT ON THE
BACKGROUND OF COMPLEX TREATMENT**

Filippova A. Yu.

Abstract. The presence of liver fibrosis in patients with NAFLD associated with the highest mortality rates from liver disease and the risk increases with increasing extent of fibrosis.

The aim of the work to evaluate the influence of different schemes of complex treatment on the indexes of connective-tissue metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with obesity and pathology of the biliary tract, according to 6-month followup.

Object and methods. The study involved 100 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the stage of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) associated with obesity (OB) and pathology of the biliary tract (BT). The control group consisted of 30 practically healthy persons. The process of liver fibrosis was evaluated according to the content of hydroxyproline free, total hydroxyproline and protein binding hydroxyproline, hexosamines and copper. To assess the effectiveness of different treatment NAFLD all patients were divided into 3 groups by the method of adaptive randomization. Patients of all groups for 6-months was assigned to the correction of lifestyle: diet, exercise, work and rest. Patients of the 1st group (n=34) received standard treatment for 30 days. Patients of the 2nd group (n=33) were prescribed standard treatment combined with the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) for 30 days at a dose of 10-15 mg/kg/day. Patients of the 3rd group (n=33) received standard treatment and UDCA combined with the use of arginine glutamate for 30 days. All immunological tests were performed at the beginning and at the end of treatment in all patients and 6 months after treatment in 20 patients in each group of observation.

Results. The maximum efficiency of the stabilizing effect on the metabolism of collagen was set in the analysis parameters in patients 2 groups and 3 groups with the availability of reliable intergroup difference on the level of protein binding hydroxyproline ($p < 0.05$). A possible mechanism restore the balance of synthesis and degradation of collagen was the activation of collagenolysis under the influence of complex therapy with inclusion of drugs UDCA or UDCA and arginine glutamate (2 and 3 groups).

Conclusions. In patients with NASH combined with OB and pathology BT revealed activation processes of the connective tissue and the imbalance between the processes of synthesis and degradation of extracellular matrix components with the prevalence of processes fibrogenesis. Combined therapy with the inclusion of the standard treatment of ursodeoxycholic acid of arginine glutamate in comorbid course NASH can be considered as a perspective direction in treatment of this category of patients, which allows an improvement in metabolic indicators of connective tissue metabolism and promotes regression of liver fibrosis.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, obesity, biliary tract, indicators of exchange of connective tissue, ursodeoxycholic acid, arginine glutamate.