

ЛІВОДІНОЛ®

ПОТРІЙНИЙ ЗАХИСТ ПЕЧІНКИ

- ЧИНИТЬ НОРМАЛІЗУЮЧИЙ ВПЛИВ НА ДИСБАЛАНС ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ
- ЗМЕНШУЄ ВМІСТ ВЖК у СИРОВАТЦІ КРОВІ
- СПРИЯЄ ЗНИЖЕННЮ СТЕАТОЗУ ТА ЖОРСТКОСТІ ПЕЧІНКИ
- ПОКРАЩУЄ ЗАГАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ЛІПІДОГРАМИ



СКЛАД: 1 ЧЕРВОНА КАПСУЛА МІСТИТЬ: активний інгредієнт: адеметіонін – 400 мг (mg)

1 БІЛА КАПСУЛА МІСТИТЬ: активні інгредієнти: L-глутатіон редукований – 250 мг (mg), N-ацетилцистеїн – 250 мг (mg)

ЛІВОДІНОЛ® рекомендований як додаткове джерело похідних амінокислот для нормалізації функціонального стану гепатобілярної системи при порушеннях функції печінки різного генезу, для зменшення токсичного впливу антибактеріальних та хіміотерапевтичних засобів, алкоголю та інших токсичних агентів.

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з листком-вкладишем та проконсультуйтеся з лікарем.
Висновок держ. сан.-епід. експертизи № 12.2-18-2/28713 від 12.12.2020 р.



**ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, ФРАНЦІЯ)
ВІДПОВІДНО ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР**

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ УКРАЇНА
Тел.: 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



Особливості впливу комплексу Ліводінол® у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (власне дослідження)

Ю.М. Степанов¹, С.В. Косинська², В.І. Горбунцова¹, І.А. Кленіна¹, О.П. Петішко¹

¹Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», Дніпро, Україна

²Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Анотація. Мета: оцінка впливу гепатотропного комплексу Ліводінол® у пацієнтів зі стеатозом та стеатогепатитом шляхом вивчення особливостей змін жирового обміну та показників еластографії печінки. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 40 пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), серед яких 20 хворих на стеатогепатоз та 20 — на стеатогепатит: 15 (37,5%) жінок та 25 (62,5%) чоловіків, середній вік $49,7 \pm 14,2$ року. Усім хворим до та після вживання комплексу проводили оцінку ліпідного спектра сироватки крові, хроматографічне дослідження вільних жирних кислот (ВЖК), вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, ступеня фіброзу та стеатозу печінки методом фібросканування. **Результати.** На фоні вживання комплексу Ліводінол® показники ліпідограми мали тенденцію до покращання з більшим ефектом у хворих з індексом маси тіла $< 30 \text{ кг/м}^2$. При стеатогепатиті після вживання комплексу кількість хворих з підвищеним рівнем тригліцеридів зменшилася з 35 до 15%, з одночасним підвищенням у 30% хворих вмісту ліпопротеїдів високої щільності. У обстежених встановлено посилення процесів перекисного окиснення ліпідів за оцінкою рівня малонового діальдегіду (МДА), особливо при стеатогепатиті. Після вживання комплексу Ліводінол® рівень МДА суттєво знизився ($p < 0,001$). У 100% обстежених встановлено вірогідне підвищення сумарного вмісту мононенасичених ВЖК у сироватці крові в 7,3 раза за рахунок *cis*-10-пентадецевої, *cis*-10-гептадецевої, *cis*-9-октадецевої та *cis*-11-ейкозенової кислот ($p < 0,001$). Після вживання комплексу Ліводінол® відзначали вірогідне зниження рівня мононенасичених ВЖК у 3,9 раза від вихідного ($p < 0,05$) та загального вмісту ВЖК в 1,3 раза ($p > 0,05$). За даними зсувнохвильової еластографії у пацієнтів визначали фіброз печінки 0–1-го ступеня, що залишилися і після вживання комплексу, з тенденцією до зниження за середніми показниками. Стеатоз був значно більш виражений; до вживання комплексу, за даними фібросканування, ступінь S1 встановлено у 15%, S2 — у 67,5%, S3 — у 17,5%, після вживання комплексу: S0 — у 10%, S1 — у 22,5%, S2 — у 62,5%, S3 — у 5,0% пацієнтів, зі зменшенням середнього значення коефіцієнта затухання ультразвуку ($p < 0,05$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок рівня МДА з ліпопротеїдами високої щільності ($r = -0,428$; $p < 0,01$), а також прямий зв'язок з коефіцієнтом атерогенності ($r = 0,362$; $p < 0,05$). Виявлено пряму кореляцію між рівнем ліпопротеїдів низької щільності та показником жорсткості паренхіми печінки, за даними еластографії ($r = 0,426$; $p < 0,05$), що відповідає патогенезу НАЖХП. Переносимість та безпека вживання комплексу Ліводінол® становили 97,5%. **Висновок.** Комплекс Ліводінол® є ефективною дієтичною добавкою для пацієнтів з НАЖХП, що підтверджується покращанням показників ліпідного обміну та структурних змін печінки. Його вживання протягом 2 міс є безпечним і добре переноситься хворими на стеатоз та стеатогепатит.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, жировий обмін, структурні порушення печінки, гепатотропний комплекс, Ліводінол®.

Вступ

Серед захворювань печінки останнім часом усе більшу увагу привертає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [1–3]. Її поширеність зростає зі збільшенням вираженості ожиріння та впливу негативних факторів, сягаючи 30%, а в старших вікових групах на фоні супутньої патології — і більше [2–4]. Якщо стеатоз вважають досить безпечною стадією НАЖХП, то прогресування стеатогепатиту може призвести до розвитку цирозу печінки та навіть гепатоцелюлярної карциноми [2, 5, 6].

Патогенез НАЖХП має спільні механізми з ожирінням, метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу. Прогресування НАЖХП пов'язано з дією «трьох ударів»: стеатозу, ліпотоксичності та запалення, при цьому значну роль відіграють оксидативний стрес та медіатори запалення [7, 8].

Незважаючи на значні успіхи в розумінні НАЖХП, залишаються невизначеними підходи до її ефективного лікування. Вплив на багатогранні механізми розвитку захворювань печінки в багатьох випадках стає основним у лікуванні цих

хворих. З цієї метою призначають амінокислоти, що чинять позитивний вплив на метаболізм та функціональний стан печінки. Поєднання декількох амінокислот дозволить досягти багатокомпонентного впливу на стан печінки.

Комплекс Ліводінол® містить 3 амінокислоти (адеметионін, L-глутатіон та N-ацетилцистеїн), що чинять позитивні метаболічні та антиоксидантні ефекти [9–13].

Мета дослідження: оцінка впливу гепатотропного комплексу Ліводінол® у пацієнтів зі стеатозом та стеатогепатитом шляхом вивчення особливостей змін жирового обміну та показників еластографії печінки. Робота є частиною дослідження [14].

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включили 40 пацієнтів із НАЖХП, з них 20 хворих на стеатогепатоз (1-ша група) та 20 — на стеатогепатит (2-га група). Інші причини патології печінки виключали. Серед учасників дослідження — 15 (37,5%) жінок та 25 (62,5%) чоловіків, середній вік $49,7 \pm 14,2$ року. Контрольну групу становили практично здорові особи ($n=20$).



Пацієнти вживали гепатотропний комплекс Ліводінол® за схемою по 2 капсули 2 рази на добу зранку та ввечері протягом 2 міс. Усім хворим проводили клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно з протоколом дослідження до та після вживання комплексу.

Ліводінол® (ТОВ «Нутрімед», Україна) — дієтична добавка, вироблена з природних компонентів EUSA (Франція) відповідно до міжнародних стандартів ISO/HACCP. 1 червона капсула містить адеметіонін 400 мг, 1 біла капсула — L-глутатіон редукований 250 мг та N-ацетилцистеїн 250 мг. Ліводінол® рекомендується вживати дорослим особам по 1–2 червоні капсули зранку за 30 хв до або через 1 год після прийому їжі та по 1–2 білі капсули ввечері, незалежно від прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю питної води. Рекомендований курс вживання становить 1–3 міс.

Оцінку ліпідного спектра крові проводили шляхом визначення вмісту тригліцеридів (ТГ), холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), використовуючи набори «Согтеу» (Польща). Розраховували вміст ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ), дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою Фрідвальда. Стан системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за концентрацією вторинного продукту — малонного діальдегіду (МДА). Хроматографічне дослідження вільних жирних кислот (ВЖК) у сироватці крові проводили з використанням апаратно-програмного комплексу на базі газового хроматографа «Chromatek-Crystal 5000» за стандартною методикою.

Для аналізу структурних змін паренхіми печінки застосовували методи фібросканування: транз'єнтну еластографію за допомогою апарата «FibroScan 502 Touch» («ECHOSENS», Франція) з М-датчиком з частотою 3,5 МГц та зсувнохвильову еластографію (ЗХЕГ) на апараті «SONEUS P7» (Україна — Швейцарія) з конвексним датчиком 3,5–7,0 МГц. Оцінку стадій фіброзу печінки проводили за шкалою METAVIR: F0 — <5,8, F1 — 5,9–7,0, F2 — 7,1–9,5, F3 — 9,5–12,5, F4 — >12,5 кПа. Оцінку ступеня стеатозу печінки здійснювали за M. Sasso та співавторами (2010) [15]: S0 — <220, S1 — 220–230, S2 — 230–290, S3 — >290 дБ/м. Також проводили оцінку коефіцієнта затухання ультразвуку (КЗУ) за даними стеатометрії на апараті «SONEUS P7».

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення «STATISTICA 6.1» з використанням критеріїв Шапіро — Уїлка, Ст'юдента (t), Манна — Уїтні (U), Вілкоксона. Для аналізу взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r).

Результати

Динаміка клінічних та лабораторних даних не виявила суттєвих відмінностей, проте свідчила про купірування патологічних змін у більшості хворих, що описано в попередній публікації [14].

Оцінка жирового обміну показала, що індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів в середньому становив $29,4 \pm 3,7$ кг/м², при цьому маса тіла в нормі була у 3 (7,5%), надмірна маса тіла (ІМТ 25–29 кг/м²) — у 16 (40,0%), ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) — у 21 (52,5%) хворих, тобто більшість мала підвищену масу тіла.

За результатами ліпідограма, у пацієнтів із стеатозом (1-ша група) до вживання комплексу Ліводінол® підвищення вмісту ХС у сироватці крові реєстрували в 35,0% випадків — $6,92 \pm 0,35$ ммоль/л, що в 1,33 раза вище за контрольні значення ($5,20 \pm 0,60$ ммоль/л). Медіана рівня ХС в цій групі становила 5,23 (4,45–6,38) ммоль/л. У 65,0% пацієнтів вміст ХС до вживання комплексу знаходився в межах фізіологічної норми. Після вживання гепатотропного комплексу підвищення рівня ХС виявлено лише у 10,0% пацієнтів із стеатозом проти 30,0% до початку курсу. Цей показник нормалізувався до фізіологічної норми у 90,0% пацієнтів (p=0,033) (табл. 1).

Рівень ТГ до курсу вживання комплексу Ліводінол® (внутрішньогруповий аналіз) у 30,0% пацієнтів 1-ї групи був підвищеним до $2,49 \pm 0,23$ ммоль/л, що у 2,2 раза перевищувало контрольні показники ($1,15 \pm 0,12$ ммоль/л). У 70,0% пацієнтів цей показник знаходився в межах фізіологічної норми. Після вживання комплексу підвищення вмісту ТГ залишалось у 10,0% пацієнтів, у 90,0% цей показник досяг норми.

Вміст ЛПВЩ у 45,0% пацієнтів 1-ї групи був зниженим у 1,8 раза (до $0,85 \pm 0,06$ ммоль/л проти контрольного показника $1,49 \pm 0,12$ ммоль/л). Медіана середніх значень становила 1,09 (0,88–1,21) ммоль/л. У 55,0% пацієнтів цей показник був у нормі. Після вживання комплексу відзначали підвищення вмісту ЛПВЩ у сироватці крові у 35,0% пацієнтів 1-ї групи, у 35,0% цей показник залишався без змін, у 30,0% виявлено зниження його рівня. Медіана середніх значень після вживання комплексу становила 0,88 (0,78–0,94) ммоль/л.

Виявлено підвищення рівня КА у пацієнтів 1-ї групи у 1,7 раза (p<0,05) відносно контрольної групи та у 1,3 раза (p<0,05) відносно показників 2-ї групи.

У 25,0% пацієнтів 2-ї групи вміст ХС у сироватці крові був підвищеним у 1,3 раза — до $6,54 \pm 0,35$ ммоль/л відносно контрольної групи (табл. 2). Медіана значень вмісту ХС була підвищеною в 1,2 раза порівняно з контрольною групою — 5,28 (4,47–5,69) ммоль/л. У 75,0% пацієнтів цей показник знаходився в діапазоні контрольних значень. Після вживання гепатотропного комплексу підвищення вмісту ХС виявлено у 10,0% пацієнтів 2-ї групи, медіана 4,75 (4,53–5,79) ммоль/л проти 25,0% до вживання комплексу, медіана 5,28 (4,47–5,69) ммоль/л.

У 35,0% пацієнтів 2-ї групи рівень ТГ був підвищений у 2,3 раза — медіана 1,26 (0,97–1,98) ммоль/л порівняно з контролем, тоді як після вживання гепатотропного комплексу у 15,0% пацієнтів реєстрували підвищений у 1,3 раза вміст відносно показників 1-ї групи — 0,94 (0,67–1,64) ммоль/л.

Рівень медіани антиатерогенної фракції ЛПВЩ сироватки крові був знижений як до (1,27 (1,08–1,40) ммоль/л), так і після вживання комплексу: у пацієнтів 2-ї групи — у 1,3 раза (до 1,22 (1,13–1,35) ммоль/л) порівняно з контрольним показником.

Вміст ЛПВЩ у сироватці крові у 25,0% пацієнтів 2-ї групи до вживання комплексу був зниженим у 1,7 раза (до $0,89 \pm 0,06$ ммоль/л) проти контрольного показника $1,49 \pm 0,12$ ммоль/л; медіана середніх значень становила 1,09 (0,88–1,21) ммоль/л. У 75,0% пацієнтів цей показник був у нормі. Після вживання комплексу зафіксовано підвищення вмісту ЛПВЩ у сироватці крові у 30,0% пацієнтів 2-ї групи, у 40,0% цей показник залишався без змін, у 30,0% відзначали зниження його рівня. Медіана середніх значень після прийому комплексу становила 0,88 (0,78–0,94) ммоль/л.

Рівень ЛПНЩ у пацієнтів 2-ї групи був у 1,2 раза вищим за контрольні значення як до, так і після вживання комплексу. У хворих 2-ї групи як до, так і після вживання встановлено підвищення рівня ЛПДНЩ у сироватці крові у 1,6 та 1,3 раза порівняно з контрольною групою.

Виявлено підвищення рівня КА у пацієнтів 2-ї групи у 1,3 раза як до, так і після вживання гепатотропного комплексу відносно контрольної групи.

Таким чином, у пацієнтів із НАЖХП виявлено порушення ліпідного обміну у вигляді дисбалансу фракцій ліпопротеїдів та підвищеного вмісту ХС та ТГ у сироватці крові.

Таблиця 1 Показники ліпідного обміну у хворих на стеатогепатоз (1-ша група), Me (Q₁–Q₃)

Показник	Контрольна група (n=20)	До вживання комплексу Ліводінол® (n=20)	Після вживання комплексу Ліводінол® (n=20)
ХС, ммоль/л	4,28 (4,01–4,55)	5,23 (4,45–6,38)*	4,94 (4,78–5,86)
ТГ, ммоль/л	0,54 (0,50–0,62)	1,58 (0,94–1,97)	1,43 (1,32–1,93)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (1,42–1,68)	1,09 (0,88–1,21)	0,88 (0,78–0,94)
ЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (2,56–2,97)	3,54 (2,59–4,53)	3,35 (3,03–3,98)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 (0,17–0,36)	0,73 (0,43–0,90)	0,66 (0,61–0,89)
КА	1,89 (1,74–2,61)	4,06 (3,11–5,34)	4,91 (4,31–5,98)

*p<0,05 — вірогідність змін між показниками хворих та здорових осіб.

Таблиця 2 Показники ліпідного обміну у хворих на стеатогепатит, Me (Q₁–Q₃)

Показник	Контрольний показник (n=20)	До вживання комплексу Ліводінол® (n=20)	Після вживання комплексу Ліводінол® (n=20)
ХС, ммоль/л	4,28 (4,01–4,55)	5,28 (4,47–5,69)	4,75 (4,53–5,79)
ТГ, ммоль/л	0,54 (0,50–0,62)	1,26 (0,97–1,98)	0,94 (0,67–1,64)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (1,42–1,68)	1,27 (1,08–1,40)	1,22 (1,13–1,35)
ЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (2,56–2,97)	3,15 (2,61–3,57)	3,12 (2,29–3,82)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 (0,17–0,36)	0,55 (0,35–0,91)	0,43 (0,31–0,75)
КА	1,89 (1,74–2,61)	3,29 (2,69–3,84)	3,01 (2,70–3,76)

Таблиця 3 Сумарний вміст ВЖК у сироватці крові пацієнтів із НАЖХП (M±m)

Показник	Контрольна група (n=16)	До вживання комплексу Ліводінол® (n=11)	Після вживання комплексу Ліводінол® (n=11)
ВЖК, мкг/мкл	3,53±0,46	3,07±0,44	2,38±0,54
ΣМНВЖК, мкг/мкл	0,079±0,005	0,58±0,13*	0,15±0,04 [#]
ΣНВЖК, мкг/мкл	3,1±0,45	2,50±0,19	2,03±0,58
ΣННВЖК, мкг/мкл	0,47±0,17	0,93±0,28	0,31±0,07 [#]
ΣПНВЖК, мкг/мкл	0,39±0,16	0,10±0,04	0,15±0,02

*p<0,05 — вірогідність змін між показниками хворих порівняно з групою контролю, [#]p<0,05 — вірогідна різниця між показниками до та після вживання комплексу Ліводінол®.

У 35,0% пацієнтів зі стеатогепатитом виявлено підвищення вмісту ХС у сироватці крові, після вживання комплексу — лише у 10,0%. Аналогічні зміни спостерігали щодо ТГ, які були підвищені у 30,0% пацієнтів зі стеатогепатитом до вживання комплексу, після — лише у 10,0%.

При оцінці показників ліпідограма залежно від ІМТ виявлено наступні тенденції. У хворих із ІМТ <30 кг/м² рівень ХС до вживання комплексу становив 5,32±0,27, після — 4,99±0,25 ммоль/л (p<0,05), тобто відбувалося більше покращення показника, а в групі з ІМТ >30 кг/м² — 5,30±0,28 та 5,37±0,32 ммоль/л відповідно, тобто залишилися без змін. Це узгоджується з тим, що при ожирінні відзначають більш виражені порушення жирового обміну.

Аналіз отриманих даних показав, що у хворих із НАЖХП посилювалися процеси ПОЛ, що є фактором патогенезу цього захворювання. Це виявляли за підвищеним вмістом МДА в еритроцитах. Так, медіана значень МДА у пацієнтів

зі стеатогепатитом становила 31,67 (30,71–33,14) проти 28,85 (27,88–30,90) мкмоль/л у пацієнтів зі стеатозом (p=0,005). Внутрішньогруповий аналіз вмісту МДА в еритроцитах пацієнтів зі стеатогепатитом показав, що у 55,0% рівень цього показника був у межах фізіологічної норми і становив 30,33±0,37 мкмоль/л, тоді як для 45% пацієнтів характерне його підвищення до 33,79±0,43 мкмоль/л порівняно з контролем (p=0,008); медіана значень становила 33,3 (32,56–35,13) мкмоль/л (p=0,005). Після вживання комплексу вміст МДА в еритроцитах знизився у 13 із 20 пацієнтів зі стеатогепатитом, що становило 65,0% (4 із 13 пацієнтів, у яких цей показник знизився після вживання комплексу). У цілому з початково підвищеним рівнем МДА в еритроцитах було 15 (37,5%) обстежених — середній рівень становив 34,6±1,5 мкмоль/л. Після вживання комплексу в цих хворих показник знизився до 31,9±2,6 мкмоль/л (p<0,001); підвищеним рівнем МДА залишилися у 5 (12,5%) пацієнтів.

Найбільш пов'язаними з МДА з показників ліпідограма виявилися ЛПВЩ (r=–0,428; p<0,01) та КА (r=0,362; p<0,05), тоді як з іншими взаємодіями не встановлено.

Особливості спектра ВЖК у сироватці крові в обстежених хворих

У спектрі ВЖК у сироватці крові пацієнтів із НАЖХП (n=11) виявлено >20 фракцій. Відповідно розраховано сумарний вміст ВЖК, вміст насичених (НВЖК), ненасичених (ННВЖК), мононенасичених (МНВЖК), поліненасичених ВЖК (ПНВЖК).

У пацієнтів із НАЖХП відзначено різноспрямовані зміни у ВЖК сироватки крові. У 72,7% пацієнтів до вживання комплексу Ліводінол® рівень ВЖК у сироватці крові знаходився в діапазоні фізіологічної норми, у 1 (9,1%) пацієнта реєстрували підвищення їх вмісту, у 2 (18,2%) вміст був зниженим порівняно з групою здорових осіб. Після вживання комплексу спостерігали тенденцію до зниження вмісту ВЖК у сироватці крові у 1,3 раза (p>0,05) (табл. 3).

У 100% пацієнтів до вживання гепатотропного комплексу встановлено вірогідне підвищення сумарного вмісту МНВЖК у сироватці крові в 7,3 раза (0,58±0,13 мкг/мкл) порівняно з контролем (0,079±0,005) мкг/мкл (p<0,05). Після вживання комплексу сумарний вміст МНВЖК знизився в 3,9 раза (0,15±0,04 мкг/мкл) (p<0,05) проти значень до вживання (0,58±0,1 мкг/мкл) (p<0,05), медіана середніх значень до та після вживання — 0,32 (0,26–0,80) та 0,14 (0,065–0,158) мкг/мкл відповідно.

У сироватці крові пацієнтів сумарний вміст МНВЖК до вживання комплексу зростав за рахунок наступних фракцій: cis-10-пентадецевої, cis-10-гептадецевої, cis-9-октадецевої та cis-11-ейкозенової кислот у 5 (p<0,001), 6,5 (p<0,001), 6 (p<0,001) та 4 (p<0,001) рази відповідно порівняно зі слідовою кількістю у групі контролю. Також виявлено у високій концентрації cis-9-тетрадецевою та trans-9-октадецевою кислоти, які не визначали в контрольній групі.

Позитивну динаміку відмічали й для сумарного вмісту ННВЖК у сироватці крові: у 45,5% пацієнтів до початку вживання комплексу Ліводінол® відзначали підвищення їх вмісту майже у 2 рази (0,93±0,28 мкг/мкл) проти 0,47±0,17 мкг/мкл у контрольній групі. Ці зміни не мали вірогідного характеру, проте після вживання комплексу сумарний рівень ННВЖК у цих хворих вірогідно знизився в 3 рази (0,31±0,07 мкг/мкл) проти 0,93±0,28 мкг/мкл (p<0,05) до вживання комплексу, що практично в діапазоні фізіологічної норми.

Сумарний вміст ПНВЖК до вживання комплексу Ліводінол® був зниженим майже в 4 рази (0,10±0,04 мкг/мкл) проти групи контролю (0,39±0,16 мкг/мкл). Після вживання

комплексу їх вміст мав тенденцію до підвищення у 1,5 раза ($0,15 \pm 0,02$ мкг/мкл) проти значень до вживання комплексу ($0,10 \pm 0,04$ мкг/мкл), але ці зміни не були достовірними.

Таким чином, зміни у спектрі ВЖК ліпідів у сироватці крові у пацієнтів із НАЖХП залежали від глибини метаболічних порушень, що свідчить про участь ВЖК у розвитку НАЖХП.

Стан структури печінки за даними еластографії в динаміці

Оцінка стану структури печінки за даними транзйентної еластометрії показала, що жорсткість печінки в усіх хворих коливалася в межах 2,8–8,1 кПа, а показник CAP (controlled attenuation parameter) — 183–329 дБ/м.

У табл. 4 наведені середні показники LSM та параметра контрольованого ультразвукового затухання до початку вживання комплексу. Медіана CAP майже співпала з середнім арифметичним значенням, що свідчить про нормальний розподіл даних цього показника.

Після вживання комплексу визначено зниження показника CAP на 6,5% та підвищення еластичності тканини печінки на 6,3% за рахунок зменшення вираженості жирової інфільтрації гепатоцитів (табл. 5).

При оцінці індивідуальних даних за частою різних ступенів стеатозу в обстежених хворих встановлено, що стеатоз ступенів S1, S2 та S3 виявлено відповідно у 6 (15,0%), 27 (67,5%) та 7 (17,5%) хворих. Ступінь стеатозу S0 (<10% гепатоцитів з жировими включеннями), тобто відсутність стеатозу, не виявлено в жодного хворого (рис. 1).

Вираженість стеатозу після вживання комплексу Ліводінол® зменшилася. Так, ступінь S1 визначено у 9 (22,5%) пацієнтів,

Таблиця 4 Показники еластичності тканини печінки та контрольованого параметра ультразвукового затухання до вживання комплексу Ліводінол®

Показник	Кількість, n	Середнє значення, M±m	Медіана, Me	Нижній квартиль, Q ₁	Верхній квартиль, Q ₃
LSM, кПа	40	5,40±1,86	5,10	4,15	6,00
CAP, дБ/м	40	271,00±40,62	261	244	311

Таблиця 5 Показники еластичності тканини печінки та контрольованого параметра ультразвукового затухання у досліджених пацієнтів після вживання комплексу Ліводінол®

Показник	Кількість, n	Середнє значення, M±m	Медіана, Me	Нижній квартиль, Q ₁	Верхній квартиль, Q ₃
LSM, кПа	40	4,84±1,14	4,80	4,00	5,85
CAP, дБ/м	40	253,12±42,26	244,00	233,50	291,25

Таблиця 6 Медіана та міжквартильний розмах КЗУ в динаміці, за даними стеатометрії

Показник	Здорові (n=20)		До вживання комплексу Ліводінол® (n=40)		Після вживання комплексу Ліводінол® (n=40)	
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃
КЗУ, дБ/см	1,82	1,52–2,03	2,56*	1,98–3,34	2,50*	2,00–3,25

*p<0,05 — достовірність розходжень з показниками контрольної групи.

Рисунок 1 Частота стеатозу різного ступеня у хворих до та після вживання комплексу Ліводінол®

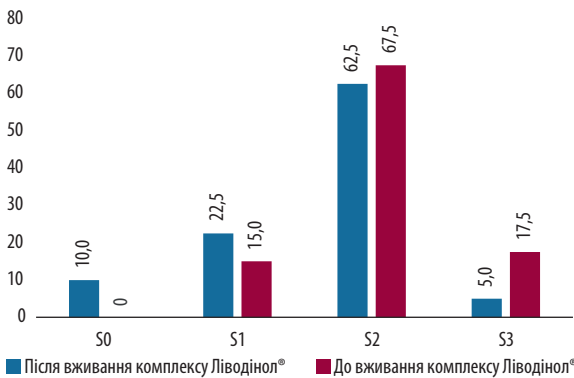
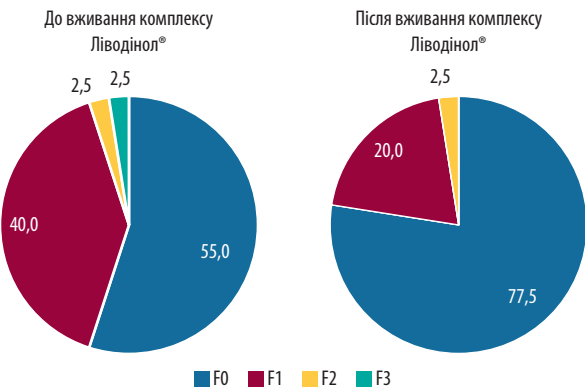


Рисунок 2 Частота виявлення фіброзу у пацієнтів до та після вживання комплексу Ліводінол®



ентів, що на 7,5% вище, ніж до початку курсу; максимальний ступінь стеатозу S3 після курсу зафіксовано лише у 2 (5,0%) пацієнтів, на 12,5% нижче, ніж до початку курсу. S0 після вживання комплексу виявлено у 4 (10,0%) пацієнтів.

За даними фібросканування печінки, до вживання комплексу Ліводінол® у 22 з 40 (55,0%) пацієнтів фіброз був відсутнім; ступінь F1 реєстрували у 16 (40,0%), F2 — у 1 (2,5%), F3 — у 1 (2,5%) пацієнта. Ступінь F4 у жодному випадку не виявлено. Після вживання комплексу збільшилася кількість хворих з відсутністю фіброзу до 77,5%, зі зниженням інших ступенів фіброзу — F1 реєстрували у 20,0%, F2 — у 2,5% пацієнтів, F3 та F4 — не виявлено (рис. 2).

Таким чином, за результатами фібросканування печінки, вживання комплексу Ліводінол® зумовлює зниження CAP та покращує еластичність печінки, а саме максимальний ступінь стеатозу S3 після вживання зафіксовано лише у 2 (5,0%) пацієнтів, що на 12,5% нижче, ніж у групі до вживання; у 45,0% хворих на НАЖХП до вживання комплексу діагностований фіброз печінки, тоді як після вживання комплексу його виявили лише у 22,5%.

Аналогічно проведена оцінка показників ЗХЕГ. Дослідження КЗУ виявило, що показник до вживання комплексу збільшений в 1,4 раза порівняно зі здоровими особами (p<0,05), і мав недостовірну тенденцію до зниження після вживання комплексу, залишаючись підвищеним (табл. 6).

За середнім значенням КЗУ також відмічали недостовірне зменшення після вживання комплексу (табл. 7).

Показники жорсткості паренхіми печінки представлено в табл. 8, згідно з якою після вживання гепатотропного комплексу виявлено тенденцію до зниження жорсткості печінки (p>0,05).

Таблиця 7 Середні показники КЗУ в динаміці, за даними стеатометрії, дБ/м

Показник	До вживання комплексу Ліводінол® n=40			Після вживання комплексу Ліводінол® n=40		
	КЗУ	КЗУ _{min}	КЗУ _{max}	КЗУ	КЗУ _{min}	КЗУ _{max}
	Середнє значення (М)	2,60	2,01	3,31	2,53	1,96
Стандартне відхилення (SD)	0,30	0,27	0,30	0,34	0,43	0,58
Помилка середнього (m)	0,07	0,06	0,07	0,06	0,09	0,12

Таблиця 8 Медіана та міжквартильний розмах показників жорсткості паренхіми печінки, за даними 2D SWE в динаміці

Показник	Контрольна група (n=20)		До вживання комплексу Ліводінол® (n=40)		Після вживання комплексу Ліводінол® (n=40)	
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃
	E, кПа	5,06	4,82-5,89	5,48	4,91-6,45	5,34
V, м/с	1,23	1,13-1,37	1,35	1,29-1,44	1,34	1,32-21,37

Таким чином, за результатами ЗХЕГ у хворих на НАЖХП на фоні вживання комплексу відмічали тенденцію до зниження стеатозу та жорсткості печінки.

При виявленні взаємодії показників ліпідограми та еластограми виявлено такі залежності, що мали тенденцію: між LSM та ХС ($r=0,314$; $p>0,05$), LSM та ЛПНЩ ($r=0,348$; $p>0,05$), між E, кПа та ХС ($r=0,346$; $p>0,05$), швидкістю розповсюдження хвилі у печінці та ЛПНЩ ($r=0,371$; $p>0,05$). Значимі залежності помірного ступеня встановлено між E, кПа та ЛПНЩ ($r=0,426$; $p<0,05$). Найбільший зв'язок ліпідограми та показників еластографії, таким чином, визначали між еластичністю печінки за зсувнохвильовою еластограмою E, кПа та показником ліпідограми ЛПНЩ, ($r=0,426$; $p<0,05$). Це відповідає патогенезу НАЖХП та спрямовує зусилля на ефективні засоби.

Оцінка безпеки та побічних ефектів

Протипоказаннями до вживання комплексу Ліводінол® є період вагітності та годування грудьми, дитячий вік, індивідуальна непереносимість компонентів, біполярний розлад, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Цих хворих у дослідження не включали.

Реєстрація побічних ефектів показала, що лише в 1 (2,5%) пацієнта відмічено свербіж шкіри, що, ймовірно, пов'язаний з вживанням комплексу. Інших побічних ефектів не виявлено. Таким чином, переносимість та безпека становили 97,5%.

Висновки

За даними ліпідограми, у значної частини хворих із НАЖХП виявлено порушення ліпідного обміну у вигляді дисбалансу фракцій ліпопротеїдів та підвищеного вмісту ХС та ТГ у сироватці крові. На фоні вживання комплексу при стеатогепатиті кількість хворих з підвищеним рівнем ТГ зменшилася з 35 до 15% з одночасним підвищенням у 30% хворих вмісту ЛПВЩ. Загалом показники ліпідограми мали тенденцію до покращання після вживання гепатотропного комплексу з більшим ефектом у хворих із ІМТ <30 кг/м² (порівняно з ІМТ >30 кг/м²).

При НАЖХП відзначали посилення ПОЛ, особливо при стеатогепатиті, згідно з показником МДА в еритроцитах.

Підвищення рівня МДА в цих хворих знизилося після вживання комплексу ($p<0,001$). Найбільше МДА корелював з такими показниками ліпідограми, як ЛПВЩ ($r=-0,428$; $p<0,01$) та КА ($r=0,362$; $p<0,05$).

У пацієнтів із НАЖХП виявлено різноспрямовані зміни спектра ВЖК сироватки крові, хоча в більшості загальний вміст ВЖК у сироватці крові до вживання комплексу знаходився в діапазоні норми. У 100% хворих встановлено вірогідне підвищення сумарного вмісту МНВЖК у сироватці крові в 7,3 раза за рахунок cis-10-пентадецевої, cis-10-гептадецевої, cis-9-октадецевої та cis-11-ейкозенової кислот ($p<0,001$). Після вживання комплексу відзначали тенденцію до зниження вмісту ВЖК у сироватці крові в 1,3 раза ($p>0,05$). При цьому виявлено зниження МНВЖК у 3,9 раза від вихідного ($p<0,05$).

Оцінка структурних змін печінки показала, що, за даними ЗХЕГ, фіброз печінки у хворих на НАЖХП визначали на рівні 0–1-го ступеня, що залишилося і після вживання гепатотропного комплексу, з тенденцією до зменшення за середніми показниками. Стеатоз був значно більш виражений, за даними фібросканування: S1 — 15%, S2 — 67,5%, S3 — 17,5%, після вживання: S0 — 10%, S1 — 22,5%, S2 — 62,5%, S3 — 5,0%, зі зменшенням середнього значення КЗУ ($p<0,05$). Найбільший зв'язок ліпідограми та показників еластографії встановлено між еластичністю E, кПа, та показником ЛПНЩ ($r=0,426$; $p<0,05$), що відповідає патогенезу НАЖХП.

Комплекс Ліводінол® показав безпеку та хорошу переносимість у хворих на стеатоз та стеатогепатит протягом 2 міс. Лише в 1 (2,5%) пацієнта виявлено свербіж шкіри, що, ймовірно, пов'язаний з вживанням комплексу. Інших побічних ефектів не виявлено. Таким чином, переносимість та безпека становили 97,5%.

Комплекс Ліводінол® є ефективною дієтичною добавкою для хворих із НАЖХП, що підтверджується покращанням показників ліпідного обміну та структурних змін печінки.

□

Список використаної літератури

- Kardashian A., Serper M., Terrault N., Nephew L.D. (2022) Health Disparities in Chronic Liver Disease. *Hepatology*. doi.org/10.1002/hep.32743.
- Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R. et al. (2017) Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 23(47): 8263–8276. doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263.
- Huang T.D., Behary J., Zekry A. (2020) Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Int. Med. J.*, 50(9): 1038–1047. doi.org/10.1111/imj.14709.
- Rinella M.E. (2015) Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*, 313(22): 2263–2273. doi.org/10.1001/jama.2015.5370.
- Abdelmalek M.F. (2021). Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nature reviews. Gastroenterol. Hepato.*, 18(2): 85–86. doi.org/10.1038/s41575-020-00406-0.
- Craciun A., Cortez-Pinto H. (2022) Alarming increase of NASH as cause of liver cancer. *Cell Rep. Med.*, 3(8): 100723. doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100723.
- Cobbina E., Akhlaghi F. (2017) Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabol. Rev.*, 49(2): 197–211. doi.org/10.1080/03602532.2017.1293683.
- Tang M., Wei X.H., Cao H. et al. (2022) Association between Chinese visceral adiposity index and metabolic-associated fatty liver disease in Chinese adults with type 2 diabetes mellitus. *Front. Endocrinol.*, 13: 935980. doi.org/10.3389/fendo.2022.935980.
- Ferro Y., Pujia R., Mazza E. et al. (2022) A new nutraceutical (Livogen Plus®) improves liver steatosis in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Translat. Med.*, 20(1): 377. doi.org/10.1186/s12967-022-03579-1.
- Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. (2013) Heptral (ademetonine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J. Indian Med. Assoc.*, 111(12): 856–859.



11. Li L, Wang J, Geng S. et al. (2022) Efficacy of adenosylmethionine combined with Si Mo Tang in treatment of neonatal jaundice. *Am. J. Translat. Res.*, 14(6): 3926–3935.
12. Фадєєнко Г.Д., Скрипник І.М., Осьодло Г.В. та ін. (2019) Ефективність та безпеність препарату адеметіоніну в корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом. Результати відкритого багатоцентрового порівняльного постмаркетингового дослідження. *Сучасна гастроентерол.*, 1: 13–20. doi.org/10.30978/MG-2019-1-13.
13. Kumar P, Liu C, Suliburk J, Hsu J.W. et al. (2022) Supplementing Glycine and N-Acetylcysteine (GlyNAC) in Older Adults Improves Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, Physical Function, and Aging Hallmarks: A Randomized Clinical Trial. *J. Gerontol.* doi.org/10.1093/gerona/glac135.
14. Степанов Ю.М., Косинська С.В., Горбунцова В.І. та ін. (2022) Клініко-лабораторне та інструментальне дослідження ефективності та безпеності гепатотропного комплексу Ліводінол. *Гастроентерологія*, 56(3): 34–42.
15. Sasso M., Beaugrand M., De Ledinghen et al. (2010) Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med. Biol.*, 36(11): 1825–1835.

Features of the influence of the Livodinol® complex in patients with non-alcoholic fatty liver disease (own research)

Yu.M. Stepanov¹, S.V. Kosynska², V.I. Gorbuntsova¹, I.A. Klenina¹, O.P. Petishko¹

¹SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Abstract. Purpose: to evaluate the effectiveness of use the Livodinol® hepatotropic complex in patients with steatosis and steatohepatitis by studying the characteristics of changes in fat metabolism and elastographic parameters of the liver. **Materials and methods.** 40 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were examined: 20 patients with steatohepatosis and 20 patients with steatohepatitis, 15 (37.5%) women and 25 (62.5%) men, the average age was 49.7±14.2 years old. All patients before and after receiving the complex were evaluated for the lipid spectrum of blood serum, chromatographic study of free fatty

acids, the content of the product of lipid peroxidation, the degree of fibrosis and steatosis of the liver by fibroscanning. **Results.** On the background of use of Livodinol®, the lipid profile had a tendency to improve with a greater effect in patients with a body mass index of up to 30 kg/m². After use of Livodinol®, the number of patients with steatohepatitis with an elevated level of triglycerides decreased from 35 to 15%, with a simultaneous increase in the content of high-density lipoproteins in 30% of patients. An increase of the processes of lipid peroxidation was established by assessing the level of malondialdehyde (MDA), especially in steatohepatitis. After use of Livodinol®, the level of MDA significantly decreased (p<0.001). In 100% of patients, a probable increase in the total content of monounsaturated free fatty acids in the blood serum was established by 7.3 times due to cis-10-pentadecenoic, cis-10-heptadecenoic, cis-9-octadecenoic and cis-11-eicosenoic acids (p<0.001). After use of Livodinol® complex, there was a probable decrease in the level of monounsaturated free fatty acids by 3.9 times from the initial level (p<0.05) and a decrease in the total content of free fatty acids by 1.3 times (p>0.05). According to shear wave elastography, liver fibrosis in patients was determined at the level of 0–1 degree, which remained even after treatment, with a tendency to decrease according to average indicators. Steatosis was much more pronounced, according to fibroscan, before treatment: S1 — 15%, S2 — 67.5%, S3 — 17.5%, after treatment: S0 — 10%, S1 — 22.5%, S2 — 62.5%, S3 — 5.0%, with a decrease in the average value of the ultrasound attenuation coefficient (p<0.05). An inverse correlation between the level of MDA and high-density lipoproteins was established (r=–0.428; p<0.01), as well as a direct relationship with the atherogenicity coefficient (r=0.362, p<0.05). A direct correlation was found between the level of low-density lipoproteins and the stiffness index of the liver parenchyma according to elastography data (r=0.426; p<0.05), which corresponds to the pathogenesis of NAFLD. Tolerability and safety of Livodinol® was 97.5%. **Conclusion.** Livodinol® is effective dietary supplement for patients with NAFLD, which is confirmed by the improvement of lipid metabolism indicators and structural changes of the liver. Livodinol® showed safety and good tolerability in patients with steatosis and steatohepatitis for 2 months.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, fat metabolism, structural disorders of the liver, hepatotropic complex, Livodinol®.

Відомості про авторів:

Степанов Юрій Миронович — член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна. orcid.org/0000-0002-6721-2468

Косинська Світлана Валеріївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна. orcid.org/0000-0001-8408-6822

Горбунцова Вікторія Іванівна — завідувач консультативної поліклініки, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна.

Кленіна Інна Анатоліївна — кандидат біологічних наук, завідувач науково-дослідного сектору, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна. orcid.org/0000-0002-5878-179X

Петішко Оксана Павлівна — науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна. orcid.org/0000-0002-4559-4055

Адреса для кореспонденції:

Косинська Світлана Валеріївна
49044, Дніпро, вул. Вернадського, 9
E-mail: gastroorg@ukr.net

Information about the authors:

Stepanov Yury M. — corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, professor, director of the SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine. orcid.org/0000-0002-6721-2468

Kosynska Svitlana V. — PhD, associate professor of the department of therapy, cardiology and family medicine of the FPE of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. orcid.org/0000-0001-8408-6822

Gorbuntsova Victoria I. — Head of the consulting polyclinic, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine.

Klenina Inna A. — PhD, head of the research sector, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine. orcid.org/0000-0002-5878-179X

Petishko Oksana P. — researcher of the Department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine. orcid.org/0000-0002-4559-4055

Address for correspondence:

Svitlana Kosynska
49044, Dnipro, Vernadsky str., 9
E-mail: gastroorg@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 31.10.2022

Прийнято до друку/Accepted: 02.11.2022