

DOI: 10.21802/artm.2026.1.37.98

УДК 616.36-003.826-06:616.24-002]-008.6-008.92-085.3:547.466

ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ І БІОХІМІЧНИХ СИНДРОМІВ ТА ПОКАЗНИКІВ РЕГУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА СТЕАТОТИЧНУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ Й НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ КОМПЛЕКСОМ ПОХІДНИХ АМІНОКИСЛОТ

О.С. Хухліна, І.В. Рачинська

Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Чернівці, Україна

ORCID ID: 0000-0002-1086-2785, Scopus ID: 6504590908, email: oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-4517-666X, email: rachynska.ivanna.ls14@bsmu.edu.ua

Резюме. Результати клініко-експериментальних досліджень свідчать, що SARS-CoV-2 проявляє гепатотропні властивості й може індукувати розвиток реактивного гепатиту, стеатогепатиту з формуванням фіброзних змін у печінковій паренхімі, які особливо характерні для пацієнтів з ожирінням і стеатотичною хворобою печінки, асоційованою з метаболічною дисфункцією (СХП МА). Перенесена коронавірусна інфекція, ускладнена вірусно-бактеріальною пневмонією, супроводжується медикаментозно-індукованим гепатотоксичним впливом антибактеріальних препаратів, що зумовлює прискорене прогресування СХП МА.

У дослідженні проаналізовано вплив комплексу похідних амінокислот Ліводінол® МАКС (аденозилметіонін, ацетилцистеїн, L-глутатіон) на клінічний перебіг СХП МА у пацієнтів з ожирінням I ступеня та негоспітальною вірусно-бактеріальною пневмонією середньої тяжкості, пов'язаною з COVID-19. У дослідженні взяли участь 62 хворих, яких рандомізовано розподілили на дві групи: контрольну (стандартна антибактеріальна терапія + альфа-ліпоєва кислота) та основну (стандартне лікування + Ліводінол® МАКС упродовж 30 днів).

Отримані результати показали, що у пацієнтів, які додатково приймали Ліводінол® МАКС, відзначалося суттєве зниження частоти клінічних синдромів СХП МА: астено-вегетативного, диспепсичного, абдомінально-більового, гепатомегалії ($p < 0,05$). Крім того, зареєстровано більш виражене зменшення проявів цитолітичного синдрому, мезенхімального запалення та кращу динаміку лабораторних показників.

У пацієнтів основної групи зафіксовано статистично значуще зменшення рівня глікемії натще (на 12,2%), глюкози через 2 години після навантаження, концентрації інсуліну майже у 1,9 рази, а також зниження індексу НОМА-IR приблизно у 2,2 рази.

Таким чином, 30-денна терапія з додаванням Ліводінол® МАКС забезпечила комплексний позитивний ефект: зменшення клінічних проявів стеатогепатиту, нормалізацію функціонального стану печінки та більш ефективну корекцію метаболічних порушень у пацієнтів із СХП МА, ожирінням та COVID-19-асоційованою пневмонією.

Ключові слова: метаболічний синдром, COVID-19, інсулінорезистентність.

Вступ. Результати низки клініко-експериментальних досліджень щодо впливу коронавірусної хвороби (КВХ) на функціональний стан гепатобілярної системи свідчать, що SARS-CoV-2 проявляє гепатотропність і може індукувати розвиток реактивного гепатиту або стеатогепатиту з подальшим формуванням фіброзних змін у печінковій паренхімі [1, 2].

У пацієнтів з ожирінням у 70–95% випадків виявляється стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією (СХП МА) [3, 4]. У 2023 р. відбулася переглянута трансформація термінології NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) у MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), що відображає центральну роль метаболічної дисфункції та інсулінорезистентності у розвитку стеатотичної хвороби печінки. Така зміна підкреслює мультифакторний характер патології та дозволяє точніше стратифікувати ризики у пацієнтів із метаболічними коморбідними станами. У роботі використано чинні клінічні рекомендації щодо діагностики стеатотичних уражень печінки, однак у контексті нової номенклатури варто зазначити, що отримані результати стосуються саме категорії MASLD, яка охоплює ширший спектр

пацієнтів із метаболічним ремоделюванням. Ключову роль в ініціації й прогресуванні MASLD відіграють інсулінорезистентність, ліпотоксичність та оксидативний стрес. Інсулінорезистентність запускає надмірне накопичення ліпідів у гепатоцитах, що супроводжується утворенням токсичних ліпідних метаболітів, порушенням функції мітохондрій і генерацією активних форм кисню. Хронічний оксидативний стрес, у свою чергу, спричиняє запальні каскади та фіброгенез. У пацієнтів з ожирінням ці процеси мають більш агресивний перебіг через системне низькоінтенсивне запалення, гіперінсулінемію та дисфункцію жирової тканини. Перенесення одного чи кількох епізодів КВХ, особливо за умов тяжкого або ускладненого перебігу, виступає фактором прискореного прогресування СХП МА [1, 2].

При КВХ, ускладненій вірусно-бактеріальною пневмонією (ВБП), спостерігається не лише вірус-індуковане ушкодження гепатоцитів із розвитком запальної реакції та елементами фіброзу, але й медикаментозно-індуковані гепатотоксичні ефекти, зумовлені застосуванням антибактеріальних засобів, серед яких 95–100% мають виражені гепатотоксичні властивості

[5-8]. Інфекція SARS-CoV-2 здатна посилювати ушкодження печінки за рахунок прямої гепатотропності, цитокинового дисбалансу, гіперкоагуляції та загострення системного запалення. У пацієнтів із MASLD це проявляється більш значним підвищенням трансаміназ, гіршою толерантністю до гіпоксії та ризиком швидкого прогресування стеатогепатиту. Комбінація інсулінорезистентності, ліпотоксичності та вірус-індукованого цитокинового шторму робить таких хворих особливо вразливими і потребує цілеспрямованої терапевтичної підтримки.

З огляду на високий ризик ураження печінки у пацієнтів із KBX-асоційованою ВБП та наявністю коморбідної СХП МА, що прогресує під впливом SARS-CoV-2 і повторних курсів антибактеріальної терапії [10-13], особливо за умов ожиріння, актуальним є пошук багатокомпонентних метаболічних коректорів із цитопротекторною активністю. Такі засоби мають бути здатними впливати на ключові патогенетичні ланки захворювання та запобігати його подальшій прогресії.

У сучасних дослідженнях підтверджено високу клінічну ефективність комплексів амінокислотних похідних – аденосилметіоніну, ацетилцистеїну та відновленого глутатіону (КАП), які застосовуються у складі дієтотерапії при патологіях печінки різної етіології. Ці сполуки відіграють ключову роль у регуляції ліпідного обміну, активації антиоксидантної системи, нейтралізації ендотоксинів і ксенобіотиків та зниженні інтенсивності оксидативного стресу, що пошкоджує мембрани гепатоцитів [14-20, 10, 22-24].

Зокрема, дієтична добавка Ліводінол® МАКС містить такий комплекс: аденосилметіонін (S-аденозил-L-метіонін, SAM-e, 500 мг), ацетилцистеїн (N-ацетил-L-цистеїн, NAC, 250 мг) та L-глутатіон редукований (300 мг) (ТОВ «Нутрімед») [15, 25-27]. Доведено, що Ліводінол® МАКС є додатковим джерелом біоактивних амінокислотних сполук і застосовується для стабілізації функціонального стану печінки при патологіях різного генезу [15, 28]. Фармакологічні властивості компонентів Ліводінолу® МАКС відповідають провідним ланкам патогенезу MASLD. Антиоксидантний та мембраностабілізуючий ефекти можуть знижувати рівень оксидативного стресу та ліпотоксичного ушкодження гепатоцитів. Поліпшення енергетичного метаболізму, зменшення запального навантаження та нормалізація функціонально-біохімічних показників створюють умови для гальмування переходу стеатозу в стеатогепатит і подальший фіброз. Це дозволяє припустити більш виражений клінічний ефект у пацієнтів із поєднаною метаболічною дисфункцією, ожирінням та перенесеною інфекцією SARS-CoV-2. Його введення сприяє зниженню токсичного навантаження антибіотиків, хіміотерапевтичних препаратів, етанолу та інших гепатотоксичних агентів на печінкову паренхіму [15, 28-30]. Крім того, засіб сприяє нормалізації вуглеводного та ліпідного обміну, активації білкового синтезу для репарації гепатоцитів та зменшенню вираженості стеатозу печінки [15].

Відомо, що похідні аденосилметіоніну, ацетилцистеїну та редукованого глутатіону мають виражену антиоксидантну та детоксикаційну активність [19, 31-33]. Вони забезпечують захист організму від токсичного впливу ксенобіотиків, альдегідів, кетонів, етанолу

асоційованих метаболітів, сприяють їх біотрансформації та елімінації [14-18, 21]. У зв'язку з цим застосування Ліводінол® МАКС розглядається як один із оптимальних напрямів метаболічної корекції при гепатотоксичних медикаментозних впливах у практиці гастроентерології, пульмонології, онкології, нефрології та гематології [15, 28-30].

Розширення патофізіологічного контексту дозволяє чітко визначити групи хворих, які можуть отримати найбільшу користь від комплексної терапії, а також сприяє формулюванню обґрунтованих клінічних рекомендацій щодо лікування пацієнтів із MASLD на тлі коморбідних станів, включно з COVID-19. Представлена інтерпретація підсилює практичну цінність роботи та робить її більш релевантною для клініцистів.

Метою нашого дослідження було з'ясувати вплив комплексу похідних амінокислот Ліводінол® МАКС на клінічний перебіг СХП МА на тлі ожиріння осіб, хворих на негоспітальну вірусно-бактеріальну пневмонію (НП) середньої важкості, асоційовану з KBX шляхом дослідження основних клініко-біохімічних синдромів, ступеня інсулінорезистентності (ІР).

Об'єкт і методи дослідження. З метою проведення дослідження ефективності запропонованих програм лікування, згідно з принципами доказової медицини, була проведена рандомізація хворих за віком та статтю, ступенем ожиріння, активністю цитолітичного синдрому СХП МА, ступенем важкості негоспітальної пневмонії.

Обстежено 62 хворих на вторинну НП вірусно (SARS CoV2)-бактеріальної етіології середньої тяжкості (ІІІ група) із СХП МА на тлі ожиріння І ступеня (ІМТ 30-34,9 кг/м²). Середній вік пацієнтів склав (52,5±3,31) роки. Захворювання на COVID-19 із позитивними ПЛР тестами на SARS CoV2 в усіх хворих було зареєстровано за 7-10 днів до надходження у стаціонар. Хворі на СХП МА з коморбідною НП були поділені на 2 групи порівняння, кожна з яких включала по 31 пацієнту: І група – хворі на СХП МА, ожиріння І ступеня та НП середньої важкості, ІІІ група – пацієнти, які отримували дієтичне гіпокалорійне харчування, емпіричну антибактеріальну терапію НП середньої тяжкості згідно з рекомендаціями Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих» (2019р) [32] та альфаліпоеву кислоти 600 мг 1 р/д у якості гепатопротекторного та антиоксидантного засобу впродовж 30 днів; 2 група – хворі на СХП МА, ожиріння І ступеня та НП середньої важкості, ІІІ група – пацієнти, які крім аналогічної антибактеріальної терапії в якості цитопротекторного середника додатково отримували Ліводінол® МАКС по 1 червоній капсулі (адметіонін 500 мг) зранку та по 1 білій капсулі (ацетилцистеїн 250 мг, L-глутатіон відновлений 300 мг) ввечері per os упродовж 30 днів. Корекція харчової поведінки передбачала перехід на триразове харчування, відмову від жирних і смажених страв та зниження загальної калорійності раціону. Усім пацієнтам було рекомендовано дієту з помірним зменшенням енергетичної цінності добового раціону на 300–500 ккал/добу, що здійснювалося за рахунок зменшення частки вуглеводів із високим глікемічним індексом (ГІ), та жирів, збільшення частки білка до 1,5 г/кг маси тіла та рослинної

клітковини. Оцінка скарг та об'єктивного статусу хворих проводилася щодня. Оцінка результатів лабораторно-інструментального дослідження проводилася до лікування та на 30-й день лікування.

Вибірка у 62 пацієнти обмежує можливість широкої екстраполяції результатів на загальну популяцію хворих на СХП МА. Результати слід розглядати як індикативні. Крім того, дизайн дослідження не передбачав довготривалого спостереження за стабільністю прогресування СХП МА (стеатоз → стеатогепатит → фіброз → цироз), що також становить методологічне обмеження. Клінічні особливості пацієнтів (COVID-19-асоційована НП, ожиріння I ступеня, попередні курси антибактеріальної терапії) могли додатково впливати на перебіг захворювання та відповідь на лікування.

Діагностика й терапія НП проводилися відповідно до вимог Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» (2019) [32]. Діагностику та лікування коронавірусної хвороби проводили згідно з Наказом МОЗ № 722 «Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (28.03.2020), Наказом МОЗ № 762 МОЗ «Про затвердження Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (02.04.2020) [31].

Діагноз СХП МА встановлювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. («Неалкогольна жирова хвороба печінки»), з урахуванням виключення хронічних дифузних захворювань печінки вірусної, спадкової, аутоімунної чи медикаментозної етіології, як потенційних причин формування цитолітичного й холестатичного синдромів, а також на основі даних ультрасонографічного дослідження (УСГ) з використанням зсувнохвильової еластографії [33], стеатотесту (Сінево), з урахуванням рекомендацій міжнародного гепатологічного конгресу Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) (Відень, 21-24 червня 2023 р), де прийнято нову класифікацію та номенклатуру жирової хвороби печінки із формулюванням «Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією» [4, 5, 33].

Здійснення дослідження дозволено комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень (клінічних) Буковинського державного медичного університету (Протокол №1 від 15.09.2022 року). Пацієнти надавали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з урахуванням дизайну дослідження та типу числових показників. Нормальність розподілу оцінювали за тестами Лілієфорса та Шапіро-Уїлка, а також шляхом візуального аналізу гістограм емпіричного розподілу даних. Кількісні показники з нормальним розподілом подано у форматі середнє значення (M) ± стандартне відхилення (S). У разі відсутності нормального розподілу дані наведено як медіану (Me) із

зазначенням нижнього (Q25) та верхнього (Q75) квартилів, що відображають міру варіації. Дискретні змінні представлено у вигляді абсолютних і відносних частот (у відсотках від загальної кількості обстежених). Для порівняння показників із нормальним типом розподілу застосовували параметричні методи з використанням t-критерію Стьюдента та F-критерію Фішера. За відсутності нормальності розподілу використовували непараметричні методи – медіанний тест, U-критерій Манна-Уїтні, а для аналізу залежних вибірок – T-критерій Вілкоксона. Ефективність запропонованих лікувальних програм оцінювали шляхом розрахунку діагностичного відношення шансів (DOR) із використанням програмного забезпечення Past3. Статистичну обробку та графічну візуалізацію результатів виконували за допомогою програмних пакетів Statistica for Windows версії 8.0 (StatSoft Inc., США) та Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення.

У динаміці лікування з використанням поліамінокислотної композиції у хворих на СХП МА з коморбідними ожирінням та НП спостерігалось істотне зменшення інтенсивності клінічних проявів захворювання (табл. 1) за наступною закономірністю: частка хворих з астено-вегетативним синдромом після лікування у 2 групі зменшилась більш суттєво (у 2,45 рази) у порівнянні з 1 групою ($p < 0,05$), що вказує на вищі дезінтоксикаційні властивості терапії з додаванням КАП. Зареєстровано також статистично значущу різницю між групами в меншій кількості хворих із диспепсичним (у 4,2 рази, $p > 0,05$), абдомінально-больовим (у 4,33 рази, $p < 0,05$) синдромами, гепатомегалією (у 2,42 рази, $p < 0,05$), спленомегалією (у 5,0 рази, $p > 0,05$) у 2 групі (див. табл. 1). Частота синдрому холестази після лікування статистично не відрізнялася між групами порівняння ($p > 0,05$).

Більш виражену позитивну динаміку відзначено у пацієнтів 2-ї групи щодо нормалізації глікемічного профілю крові та показників інсулінорезистентності (табл. 2). У пацієнтів 1-ї групи через 30 днів лікування спостерігалось статистично невірідне зниження рівня глікемії натще ($p > 0,05$), тоді як у хворих 2-ї групи зафіксовано достовірне зменшення концентрації глюкози в крові на 12,2 % ($p < 0,05$).

Через 2 години після навантаження рівень глюкози у крові пацієнтів 1 групи знизився у 1,2 раза ($p < 0,05$) на 30-й день лікування, тоді як у пацієнтів 2 групи відповідно у 1,4 раза ($p < 0,05$) з нормалізацією показника. Вірогідне зниження вмісту інсуліну в крові натще відбулося після 30-денного курсу терапії лише у 2 групі – у 1,9 рази ($p < 0,05$); у 1 групі лише зберігалась тенденція до зниження показника ($p > 0,05$).

Доказом більш ефективного впливу комплексної терапії з додаванням КАП на регуляцію вуглеводного обміну є динаміка індексу НОМА-IR (табл. 2), який на 30-й день лікування у пацієнтів 2 групи знизився у 2,2 рази ($p < 0,05$), а в пацієнтів 1 групи – у 1,2 рази ($p < 0,05$) із статистично значущою міжгруповою різницею.

Таблиця 1

Зміни клінічних і біохімічних проявів стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією, на фоні ожиріння у пацієнтів із середньотяжкою негоспітальною пневмонією (n, %)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	СХП із НП 1 гр після лік, n=31		СХП із НП 2 гр після лік, n=31		OR	95 % ДІ
	Абс.	%	Абс.	%		
Астено-вегетативний	27	87,1	11	35,5	2,45*	1,04-5,80
Диспепсичний	21	67,7	5	16,1	4,20*	1,41-12,55
Холестатичний	11	35,5	4	12,9	2,75	0,79-9,58
Абдомінально-больовий	13	40,3	3	9,7	4,33*	1,12-16,72
Гепатомегалія	29	93,5	12	38,7	2,42 *	1,05-5,58
Спленомегалія	5	16,1	1	3,2	5,0	0,55-45,31
Цитоліз	23	74,2	8	25,8	2,88*	1,12-7,41
Холестаза б/х	11	35,5	4	12,9	2,75	0,79-9,58
Мезенхімальне запалення	16	51,6	3	9,7	5,33*	1,41-20,16
ПКН	8	25,8	1	3,2	8,0	0,94-67,84

Примітка: % – частка пацієнтів із наявними ознаками синдрому після проведеного лікування;

* – статистично значуща різниця порівняно з показником після лікування в групі хворих на СХП із НП (1 група).

Таблиця 2

Показники глікемії та регуляції вуглеводного обміну у хворих на стеатотичну хворобу печінки, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	ПЗО, n = 30	Групи	До лікування		На 30-й день лікування	
			До лікування	На 30-й день лікування		
Глюкоза натще, ммоль/л	4,43 ± 0,13	1	5,81 ± 0,13 *	5,43 ± 0,07 *		
		2	5,82 ± 0,15 *	5,11 ± 0,06 */**/#		
Глюкоза через 2 год	6,75 ± 0,12	1	9,91 ± 0,34*	8,04 ± 0,21 */**		
		2	9,94 ± 0,35*	7,25 ± 0,17 */**/#		
Інсулін, мк ОД/мл	9,53 ± 1,29	1	21,61 ± 2,18 *	18,43 ± 1,27 *		
		2	20,65 ± 2,15 *	10,56 ± 1,13 */**/#		
НОМА IR	1,90 ± 0,06	1	5,61 ± 0,09 *	4,51 ± 0,08 */**		
		2	5,30 ± 0,10 *	2,40 ± 0,07 */**/#		

Примітка: * – статистично значуща різниця порівняно з показником у ПЗО;

** – статистично значуща різниця порівняно з показником до лікування;

– статистично значуща різниця порівняно з показником після лікування в 1-й групі.

Отже, 30-денне лікування з використанням КАП сприяє покращенню показників глікемії та регуляції вуглеводного обміну, а також зменшенню вираженості синдрому інсулінорезистентності. Аденосилметіонін нормалізує обмінні процеси, бере участь у транспортуванні жирних кислот через мітохондріальну мембрану та їх окисненні з виділенням енергії, що позитивно впливає на метаболізм клітин. Зниження концентрації жирних кислот у печінці та м'язах підвищує чутливість рецепторів до інсуліну, сприяє зменшенню гіперглікемії та покращенню функції м'язів, що особливо важливо при інсулінорезистентності.

Таким чином, комплексна терапія із застосуванням комплексу похідних амінокислот є ефективною у лікуванні хворих на СХП МА у поєднанні з НП, сприяє усуненню клінічної симптоматики СХП, усуненню основних біохімічних синдромів СХП (цитолізу, холестази, мезенхімального запалення), відновленню функціонального стану печінки. Застосування КАП сприяло нормалізації показників глікемії, регуляції вуглеводного обміну, зниженню ступеня синдрому ІР. Аденосилметіонін зумовлював зниження

концентрації жирних кислот у печінці та м'язах, підвищуючи чутливість рецепторів до інсуліну, сприяючи зменшенню гіперглікемії та покращенню функції м'язів, що має особливе значення при інсулінорезистентності.

Висновки.

1. Застосування комплексу похідних амінокислот Ліводінол® МАКС із антиоксидантними, дезінтоксикаційними, мембранопротекторними властивостями хворим на стеатотичну хворобу печінки із коморбідними ожирінням, що перенесли негоспітальну пневмонію середньої тяжкості, упродовж 30 днів призвело до істотного перевищення ефективності лікувальної програми контрольної групи за зниженням частоти клінічних синдромів стеатогепатиту, зниження інтенсивності астено-вегетативного, диспепсичного, абдомінально-больового синдромів, гепатомегалії.

2. У динаміці лікування хворих на СХП, асоційовану з ожирінням, за коморбідності з негоспітальною пневмонією, із додаванням комплексу похідних амінокислот Ліводінол® МАКС упродовж 30 днів встановлено інтенсивнішу оптимізацію глікемії, істотніше зниження ступеня інсулінорезистентності (p<0,05).

3. Наявність альфа-ліпоєвої кислоти у терапевтичному режимі контрольної групи зумовлює частковий гепатопротекторний та антиоксидантний вплив, тому отримані відмінності між групами не можуть трактуватися як ефекти суто Ліводінолу® МАКС. Проте перевага комплексної терапії з використанням похідних амінокислот, продемонстрована за більш вираженою позитивною динамікою клінічних, біохімічних та метаболічних показників, вказує на додатковий синергічний ефект КАП у пацієнтів із СХП МА, ожирінням та НП середньої тяжкості.

Перспективою подальшого дослідження у цьому напрямку буде вивчення інших патогенетичних механізмів взаємного ускладнення стеатотичної хвороби печінки й негоспітальної пневмонії при їх коморбідності та розробка ефективних підходів до їх корекції.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

- Chen VL, Hawa F, Berinstein JA, Reddy CA, Kassab I, Platt KD, et al. Hepatic steatosis is associated with increased disease severity and liver injury in coronavirus disease-19. *Dig Dis Sci.* 2021 Sep; 66(9):3192-8. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06618-3>
- Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>
- Nakaz MOZ pro zatverdzhennia protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» №762 vid 02.04.2020. Rezhym dostupu: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020--762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
- Manzhaliy EH. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky. *Nova nomenklatura. Suchasna gastroenterologiya.* 2023; 4(132):91-7. Available from: <https://doi.org/10.30978/MG-2023-4-91>
- Solomentseva TA. Novi kryterii metabolichno-asotsiovanoy zhyrovoi khvoroby pechinky: perevaha chy pytannia? *Ohliad. Suchasna gastroenterologiya.* 2023; 4(132):84-90. Available from: <https://doi.org/10.30978/MG-2023-4-84>
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019 Jun; 70(6):1222-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
- Hilliard KL, Allen E, Traber KE, Yamamoto K, Stauffer NM, Wasserman GA, et al. The lung-liver axis: a requirement for maximal innate immunity and hepatoprotection during pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015 Sep; 53(3):378-90. Available from: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2014-0195OC>
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014 Jan; 89(1):95-106. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.016>
- Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int.* 2022 Aug; 42(9):1999-2014. <https://doi.org/10.1111/liv.15262>
- Moseley RH. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-Induced Liver Disease.* 3rd ed. Academic Press. 2013. P. 463-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387817-5.00026-1>
- Park JH, Hong S, Jun DW, Yoon JH, Lee KN, Lee HL, et al. Prevalence and clinical characteristics of antibiotics associated drug induced liver injury. *Ann Transl Med.* 2021 Apr; 9(8):642. Available from: <https://doi.org/10.21037/atm-20-5144>
- Saran C, Brouwer KLR. Hepatic bile acid transporters and drug-induced hepatotoxicity. *Toxicol Pathol.* 2023 Oct; 51(7-8):405-13. Available from: <https://doi.org/10.1177/01926233231212255>
- Shiraishi C, Kato H, Ogura T, et al. An investigation of broad-spectrum antibiotic-induced liver injury based on the FDA Adverse Event Reporting System and retrospective observational study. *Sci Rep.* 2024; 14:18221. doi.org/10.1038/s41598-024-69279-6
- Barna OM, Korost YaV. Otsinka efektyvnosti, perenosnosti ta bezpechnosti preparatu ademetoninu u patsiientiv z nealkoholnym steatohepatytu iz syndromom vnutrishnopechinkovoho kholestazu. *Vidkryte porivnialne bahatotsentrove randomizovane prospektyvne doslidzhennia HEPARD. Suchasna gastroenterologiya.* 2023; (4). Available from: <https://doi.org/10.30978/MG-2023-4-41>
- Stepanov YuM, Kosynska SV, Horbuntsova VI, Klenina IA, Petishko OP. Osoblyvosti vplyvu kompleksu Livodinol® u patsiientiv z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky (vlasne doslidzhennia). *Ukr Med Chasopys.* 2022; 5(151):2-7. Available from: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.151.235703>
- Khukhlina OS, Antoniv AA, Dudka IV, Dudka TV, Liakhovych OD. Klinichna efektyvnist S-adenozylmetioninu ta meldoniiu za komorbidnoho perebihu nealkoholnoho steatohepatytu, ozhyrinnia ta KhKhN I-II stadii. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny.* 2017; 17(4(60)):167-72.
- Khukhlina OS, Antoniv AA, Voievodka OS, Kuzminska OB. Efektyvnist metabolichnoho vplyvu adenozylnmetioninu ta meldoniiu na pokaznyky lipidnoho spektru krovi ta insulinorezystentnosti za komorbidnoho perebihu nealkoholnoho steatohepatytu, ozhyrinnia ta khronichnoi khvoroby nyrok I-II stadii. *Zaporizkyi med zhurnal.* 2018; 20(1(106)):51-7.
- Askari M, Faryabi R, Mozaffari H, Darooghegi Mofrad M. The effects of N-acetylcysteine on serum level of inflammatory biomarkers in adults: findings from a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cytokine.* 2020 Nov; 135:155239. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155239>
- Erdogan M, Koc S, et al. Hepatoprotective effects of N-acetylcysteine on liver injury by irisin upregulation and oxidative stress reduction in diabetic rats. *Egypt Liver J.* 2023; 13:33. <https://doi.org/10.1186/s43066-023-00271-x>
- Har-Zahav A, Tobar A, Fried S, et al. Oral N-acetylcysteine ameliorates liver fibrosis and enhances regenerative responses in Mdr2 knockout mice. *Sci Rep.* 2024; 14:26513. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78387-2>

21. Ke Y, Wu T, Lei X, Zhang C, Zhou J, Li J, et al. Reduced glutathione ameliorates liver function, oxidative stress and inflammation after interventional therapy for hepatocellular carcinoma. *J BUON*. 2020 May–Jun; 25(3):1361-7.
22. Nguyen MT, Lian A, Guilford FT, Venketaraman V. A literature review of glutathione therapy in ameliorating hepatic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedicines*. 2025 Mar; 13(3):644. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030644>
23. Ntamo Y, Ziqubu K, Chellan N, Nkambule BB, Nyambuya TM, Mazibuko-Mbeje SE, et al. Drug-induced liver injury: clinical evidence of N-acetyl cysteine protective effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021:3320325. <https://doi.org/10.1155/2021/3320325>
24. Tsai CC, Chen YJ, Yu HR, Huang LT, Tain YL, Lin IC, et al. Long-term N-acetylcysteine administration rescues liver steatosis via endoplasmic reticulum stress with unfolded protein response in mice. *Lipids Health Dis*. 2020 May; 19(1):105. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01274-y>
25. Popescu M, Bratu A, Agapie M, Borjog T, Jafal M, Sima RM, Orban C. The use and potential benefits of N-acetylcysteine in non-acetaminophen acute liver failure: an etiology-based review. *Biomedicines*. 2024 Mar; 12(3):676. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030676>
26. Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci*. 2019; 7(6):2482-93. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192550>
27. Santacroce G, Gentile A, Soriano S, Novelli A, Lenti MV, Di Sabatino A. Glutathione: pharmacological aspects and implications for clinical use in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar; 10:1124275. doi. 10.3389/fmed.2023.1124275
28. Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in glutathione content in liver diseases: an update. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb; 10(3):364. <https://doi.org/10.3390/antiox10030364>
29. Wang X, Sun H, Cheng G, Ge J. Reduction of oxidative stress response and protection of liver and renal cell functions by reduced glutathione in lower limb arterial ischemia-reperfusion in New Zealand white rabbits with high triglyceride levels. *Heliyon*. 2024 Jun; 10(12):e33258. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33258>
30. Wei Q, Zhao J. Therapeutic effects of reduced glutathione on liver function, fibrosis, and HBV DNA clearance in chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol*. 2025 Feb; 25(1):68. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03600-z>
31. Nikbaf-Shandiz M, Adeli S, Faghfour AH, Khademi F, Jamilian P, Zarezadeh M, Ebrahimi-Mamaghani M. The efficacy of N-acetylcysteine in improving liver function: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *PharmaNutrition*. 2023; 24:100343. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2023.100343>
32. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Nehospitalna pnevmonii u doroslykh osib: etiologia, patohenez, klasyfikatsiia, diahnostyka, antymikrobna terapiia ta profilaktyka». Kyiv. 2019. 94 p.
33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan; 67(1):328-57. DOI: 10.1002/hep.29367

UDC 616.36-003.826-06:616.24-002]-008.6-008.92-085.3:547.466

DYNAMICS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL SYNDROMES AND INDICATORS OF CARBOHYDRATE METABOLISM REGULATION IN PATIENTS WITH METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE AND COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DURING TREATMENT WITH AN AMINO ACID DERIVATIVE COMPLEX

O.S. Khukhlina, I.V. Rachynska

Bukovinian State Medical University, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Chernivtsi, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-1086-2785,
Scopus ID: 6504590908,
email: oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-4517-666X, email: rachynska.ivanna.ls14@bsmu.edu.ua

Abstract. Clinical and experimental data indicate that SARS-CoV-2 is hepatotropic and can induce reactive hepatitis, steatohepatitis and fibrotic changes, which is particularly relevant in patients with obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). COVID-19 complicated by viral-bacterial pneumonia and repeated antibacterial courses increases hepatotoxic burden and accelerates MASLD progression.

This randomized study involved 62 patients with MASLD and grade I obesity (BMI 30–34.9 kg/m²) hospitalized for moderate community-acquired viral-bacterial pneumonia associated with COVID-19. The mean age of participants was 52.5±3.31 years and all had PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection 7–10 days prior to admission. Patients were randomized into two matched groups (n=31): control—standard empirical antibacterial therapy plus alpha-lipoic acid; intervention—the same regimen with added Livodinol® MAX (adenosylmethionine, N-acetylcysteine, reduced glutathione) administered orally for 30 days. Dietary correction with moderate caloric restriction was applied. Clinical status was monitored daily; laboratory, ultrasound and elastography assessments and steatostest were performed at baseline and on day 30.

Compared with controls, the Livodinol® MAX group showed significant clinical improvement: astheno-vegetative syndrome decreased 2.45-fold, dyspeptic complaints 4.20-fold, abdominal pain 4.33-fold and hepatomegaly 2.42-fold (p<0.05). Biochemical improvement included greater reductions in ALT and AST, normalization of total bilirubin and γ-GT, and

diminished mesenchymal inflammation on laboratory indices. Metabolic outcomes improved: fasting glycemia fell by 12.2 %, two-hour post-load glucose decreased with normalization in a larger share of patients, fasting insulin concentration dropped 1.9-fold and HOMA-IR declined 2.2-fold ($p < 0.05$), reflecting improved insulin sensitivity and carbohydrate regulation. No serious adverse events attributable to Livodinol® MAX were recorded; the regimen was generally well tolerated.

The observed benefits are mechanistically plausible: adenosylmethionine supports methylation, phospholipid turnover and mitochondrial fatty-acid transport; N-acetylcysteine replenishes glutathione and scavenges oxidants; reduced glutathione enhances detoxification and stabilizes cellular membranes. These complementary actions reduce oxidative stress, attenuate antibiotic-related hepatotoxicity and promote hepatocyte repair and metabolic stabilization. Inclusion of such a multicomponent amino acid complex may decrease the

hepatic adverse impact of multiple antimicrobial courses and improve metabolic outcomes in related clinical settings.

In conclusion, a 30-day adjunctive course of Livodinol® MAX in patients with MASLD, obesity and COVID-19-associated community-acquired pneumonia produced superior clinical, biochemical and metabolic benefits compared with standard therapy including alpha-lipoic acid. The findings substantiate consideration of this amino acid derivative complex as an effective hepatoprotective and metabolic-corrective adjunct in comprehensive treatment protocols. Larger multicenter randomized trials with extended follow-up are recommended to confirm reproducibility and long-term safety.

Keywords: metabolic syndrome, COVID-19, insulin resistance.

Conflict of interest: absent.



Copyright © О.С. Хухліна, І.В. Рачинська, 2026

Дата першого надходження статті до видання 02.10.2025 р.
Дата прийняття статті до друку після рецензування 19.01.2026 р.