

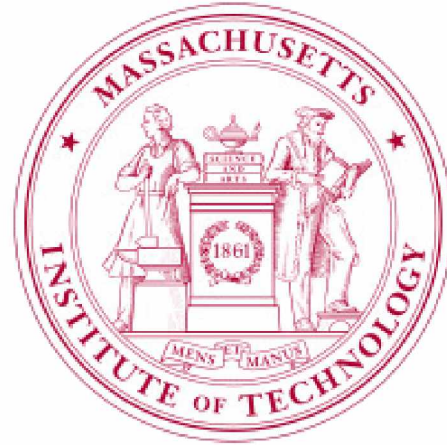
Massachusetts Review of Science and Technologies



№1(13), January-June, 2016



ELSEVIER



Massachusetts Review of Science and Technologies

№ 1 (13), January - June, 2016

VOLUME VII

“MIT Press”

2016

Massachusetts Review of Science and Technologies, 2016, № 1(13), (January - June). Volume VII.
“MIT Press”, 2016. - 940 p.

Proceedings of the Journal are located in the **Databases Scopus**.

Source Normalized Impact per Paper (SNIP): 5.256
SCImago Journal Rank (SJR): 5.578

Editor-in-Chief: Prof. Gregory Hall, D. I. T. (USA)

Executive Editor: Prof. Steven Ross, D. Tech. (USA)

Technical Editors: Christina Smith, Bill Phillips (USA)

Editors:

Prof. Shane Reed, D. I. T. (USA)
Prof. Maureen Grieve, D. I. T. (USA)
Prof. Bill Knight, D. Tech. (USA)
Prof. Irene Rogers, D. Tech. (USA)
Prof. Barry Smith, D. Sc. (USA)
Prof. Benjamin Rogers, D. Sc. (USA)
Prof. Anne Barnes, D. Sc. (USA)
Prof. Dorothy Stone, D. C. L. (USA)
Prof. Peter Burke, D. C. L. (USA)
Prof. Judy Thorne, D. S. Sc. (USA)
Prof. Davis Decker, D. S. Sc. (USA)
Prof. Alan Weber, D. G. S. (USA)
Prof. Melanie Williams, D. G. S. (USA)
Prof. Elizabeth Phillips, D. Env. (USA)
Prof. Paul Travis, D. Env. (USA)
Prof. Michelle Hutchins, D. I. T. (USA)
Prof. Alexander Johnston, D. I. T. (USA)
Prof. Daniel Smith, D. F. (Canada)
Prof. Harris Reed, D. B. A. (UK)
Prof. Emma Allen, Ed. D. (Australia)
Prof. Denis Cumming, Ed. D. (UK)
Prof. Leslie Bragg, Psy. D. (Canada)
Prof. Paul Bryant, Psy. D. (UK)
Prof. Steven Gellar, Ed. D. (UK)
Prof. Linda Graves, Psy. D. (USA)
Prof. Sara Bullock, Psy. D. (USA)
Prof. Matsui Hamada, D. M. Sc. (Japan)
Prof. Masatoshi Sasaki, D. Tech. (Japan)
Prof. Hiroyuki Hatanaka, D. M. Sc. (Japan)
Prof. Kirk Landon, D. M. Sc. (USA)

ISSN: 0025-487X

© “MIT Press”, 2016
© *Massachusetts Institute
of Technology, 2016*

<i>L.V. Tatintsyan</i> Spreading of TMJ disfunction depends on occlusal problems of Republic Armenia.....	863
<i>Mykhaylo Gechko, Ksenia Chubirko, Ivan Chohey</i> Performance monitoring of blood pressure in patients with metabolic syndrome in the reduction of body weight.....	871
<i>Negmat Nazarov</i> The newest methods of urine therapy.....	880
<i>Ludmila Khimion, Oksana Rud, Maria Rybytska</i> High blood pressure in young adults with obesity: the main risk factors.....	884
<i>Yevgenii Nikolenko, Oleksii Korzh, Kira Vovk, Oksana Sokruto, Nadija Alexandrova, Olga Vlasenko, Ivan Letik, Hanna Kratenko, Ludmila Laricheva, Hanna Kvitchata, Natalija Pilipenko, Olena Nikolenko</i> Factors that determine the health of the student population.....	891
<i>Oleg Savchuk</i> State-private partnership as the effective way of the development of municipal dentistry in Ukraine.....	898
<i>Olga Bondarenko, Viktor Lutsenko, Maryna Mishyna, Yevgeniya Dyomina</i> Dynamics of the auricular microbial landscape in experimental animals after piercing.....	907
<i>Sarvar Aliev, Hikmatulla Zaynutdinov, Utkurbek Anvarjanov</i> DDD-analysis of medical products applied at iodine deficit diseases.....	913
<i>Ksenia Chubirko, Vitalina Ivachevska, Ivan Chohey, Snizhana Feysa</i> Efficacy of ursodeoxycholic acid, rosuvastatin and omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease and pre-diabetes.....	921
<i>Gaffar Aslan, Tulay Tecimer, Sadik Server, Fikret Cinar, Sefik Igdem, Ipek Coban, Coskun Tecimer</i> Primary Small B-cell Lymphoma (MALT Lymphoma) at Lingual Tonsil: A Case Report.....	929

Віталіна Івачевська,

*Ужгородський національний університет,
асистент кафедри терапії та сімейної медицини факультету
післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки,*

Іван Чопей,

*Ужгородський національний університет,
професор, доктор медичних наук, декан факультету післядипломної
освіти та доуніверситетської підготовки,*

Сніжана Фейса,

*Ужгородський національний університет,
доцент, к.мед.н., доцент кафедри терапії та сімейної медицини
факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки*

Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти, розувастатину та омега-3 ПНЖК у пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та предіабету

Анотація: Дана стаття присвячена оцінці ефективності застосування урсодезоксихолевої кислоти, розувастатину та омега-3 ПНЖК у пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та предіабету. Розглянуто особливості порушень вуглеводного обміну та окремих показників біохімічного аналізу крові.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, предіабет, порушення вуглеводного обміну, урсодезоксихолева кислота, розувастатин, омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

Вступ. НАЖХП вважається найбільш частою причиною хронічного захворювання печінки в усьому світі [1, 2]. В той час, як у загальній популяції НАЖХП виявляється у 20% – 30%, її частота досягає 75-90% серед пацієнтів з АО та майже 90% - серед хворих на ЦД 2 типу, що супроводиться дисліпідемією [3, 4, 5]. Спільним патогенетичним фактором цих захворювань вважають інсуліноре-

зистентність (IP) [6]. Запропоновано різні терапевтичні підходи для пацієнтів з НАЖХП, серед яких домінуючими є зміна способу життя, застосування інсулін-сенситайзерів, ліпідознижуючих препаратів, антиоксидантів та цитопротекторів. Проте, незважаючи на значні успіхи в лікуванні НАЖХП, дотепер немає єдиного патогенетично обґрунтованого погляду на корекцію супутніх, в тому числі субклінічних станів, серед яких предіабет, гіпотиреоз, субклінічний тиреотоксикоз, вторинна анемія. Тому дослідження цих аспектів є актуальним для наукової медичної спільноти.

Мета дослідження. Оцінити ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти та омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) в комбінації з розувастатином у пацієнтів з предіабетом та НАЖХП.

Матеріали та методи. У дослідження включено 55 пацієнтів з предіабетом, у яких за даними ультразвукового дослідження (УЗД) діагностовано НАЖХП. Критеріями виключення були: перенесені в анамнезі вірусні гепатити; токсичні, медикаментозні, вроджені метаболічні захворювання печінки; швидке схуднення, парентеральне харчування більше 2-х тижнів; вагітність та пологи протягом останніх 6 міс.

Пацієнти поділені на 2 групи: групу I (n=28) склали хворі з предіабетом та НАЖХП, які приймали розувастатин 10 мг/д в комбінації з омега-3 ПНЖК 1000 мг/д та урсодезоксихолеву кислоту 10 мг/кг/д; пацієнти (контрольної) групи II (n=27) не приймали медикаментозної терапії.

Всім хворим проводилось комплексне клінічне обстеження, що включало збір антропометричних даних, об'єктивне обстеження та взяття венозної крові для проведення лабораторних аналізів.

Для підтвердження предіабету використовували критерії експертного комітету з діагностики та класифікації цукрового діабету (2012 р.) [7]: підвищення глюкози натще – 5,6 - 6,9 ммоль/л, та порушення толерантності до глюкози (глюкоза плазми натще \leq 7,0 ммоль/л, постпрандіальна глікемія через 2 години 7,8 - 11,0 ммоль/л, HbA1c 5,7 - 6,4%).

Для діагностики НАЖХП використовувалося ультразвукове дослідження печінки. Критеріями наявності стеатозу вважали дифузне, однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка») та збільшення ехогенності печінки в порівнянні з правою ниркою (гепаторенальний індекс).

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакету «Statistica 8.0». Розбіжність вважали вірогідною, якщо значення ймовірності дорівнювало або перевищувало 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Групи були порівнювані за статтю та віком, оскільки до I включено 18 чоловіків (64,3%), а до II (контрольної) – 16 чоловіків (59,3%) ($p > 0,05$); середній вік становив $46,2 \pm 4,6$ роки та $49,3 \pm 3,4$ роки відповідно ($p > 0,05$).

За період спостереження та лікування серед пацієнтів I групи відмічалась тенденція до зменшення показників цитолізу, а саме: середній рівень аланін амінотрансферази (АЛТ) серед жінок через 6 місяців зменшився на $16,85 \pm 0,78\%$, а через 12 місяців лікування – на $23,04 \pm 1,08\%$ від вихідного значення. Серед чоловіків цієї групи середнє значення показника АЛТ через 6 місяців зменшилось на $13,61 \pm 2,17\%$, через 12 місяців – на $19,62 \pm 1,57\%$.

Середнє значення аспартатамінотрансферази (АСТ) у жінок I групи зменшилось на $7,94 \pm 1,75\%$ через 6 місяців та на $13,85 \pm 0,84\%$ через 12 місяців лікування. Середнє значення рівня АСТ у чоловіків цієї групи через 6 місяців зменшилось на $9,16 \pm 1,14\%$, а через 12 місяців – на $13,84 \pm 1,43\%$. Окрім того, що у пацієнтів I групи за час проведення дослідження спостерігалось зменшення середніх значень показників АЛТ та АСТ до нормальних меж, відмічались зміни і зі сторони індексу АСТ/АЛТ: на початку дослідження у пацієнтів даної групи індекс АСТ/АЛТ становив менше 1, що підтверджувало наявність патології зі сторони печінки – НАЖХП, а за час дослідження значення індексу АСТ/АЛТ поступово наближалось до 1.

Середнє значення рівня лужної фосфатази у жінок I групи через 6 місяців зменшилось на $8,69 \pm 1,75\%$, а через 12 місяців – на $19,15 \pm 0,97\%$ порівняно з вихідним рівнем. Серед чоловіків теж спостерігалась тенденція до зниження середніх показників лужної фосфатази: через 6 місяців середнє значення останнього зменшилось на $8,91 \pm 1,47\%$, а через 12 місяців лікування – на $15,25 \pm 2,11\%$ ($p < 0,05$).

Зміни середнього показника рівня гама-глутамілтрансферази як серед жінок, так і серед чоловіків I групи за весь період дослідження не були статистично вірогідними ($p > 0,05$).

Зміна окремих показників біохімічного аналізу крові у пацієнтів II групи виявилась статистично невірогідною, окрім середнього значення аланінамінотран-

сфери серед чоловіків цієї групи: статистично вірогідною була зміна середнього значення через 12 місяців – спостерігалось збільшення даного показника на $12,78 \pm 1,07$.

Динаміка показників вуглеводного обміну під впливом лікування представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

**Зміна показників вуглеводного обміну пацієнтів I та II груп
під впливом призначеного лікування**

Показ-ник	I група (n=28)			II група (n=27)		
	До ліку-вання	Через 6 місяців	Через 12 місяців	До ліку-вання	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,42 $\pm 0,76$	6,01 $\pm 1,34^*$	5,84 $\pm 1,92^*$	6,79 $\pm 1,23$	6,82 $\pm 0,72$	6,53 $\pm 0,48$
HbA1c, %	6,14 $\pm 0,28$	5,85 $\pm 1,02^*$	5,76 $\pm 0,83^*$	6,37 $\pm 0,46$	6,39 $\pm 0,43$	6,19 $\pm 0,77$
НОМА-IR	11,71 $\pm 1,34$	11,04 $\pm 1,07^*$	10,64 $\pm 0,84^*$	13,94 $\pm 1,97$	14,12 $\pm 1,68$	14,81 $\pm 1,16^*$

Примітки: n – кількість хворих; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці, у пацієнтів I групи спостерігалася позитивна динаміка. На початку дослідження середній показник глюкози крові натще склав $6,42 \pm 0,76$ ммоль/л, через 6 місяців спостерігалось зменшення цього показника на $6,38 \pm 1,74\%$, а через 12 місяців – на $9,03 \pm 1,55\%$ від вихідного рівня. Середнє значення глікозильованого гемоглобіну через 6 місяців лікування зменшилось на $4,72 \pm 1,84\%$, через 12 місяців – на $6,18 \pm 1,49\%$. Індекс НОМА-IR через 6 місяців лікування зменшився на $5,72 \pm 1,52\%$, а через 12 місяців – на $9,14 \pm 1,38\%$ ($p < 0,05$). Серед пацієнтів II групи статистично вірогідною була зміна тільки середнє значення індексу НОМА-IR. Так, через 6 місяців середнє значення цього показника збільшилось на $1,29 \pm 1,04\%$, а через 12 місяців – на $6,24 \pm 0,57\%$ ($p < 0,05$).

Відомо, що НАЖХП є неоднорідною нозологією, бо включає в себе різні стадії захворювання: найлегшою з них вважають стеатоз, який може переходити в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) чи, у важких випадках, - цироз та гепато-

целюлярну карциному. В процесі лікування наших хворих ми оцінювали його ефективність за кількістю осіб, у яких важча стадія (НАСГ) повернулася до легшої стадії (стеатозу). Так, кількість пацієнтів із НАСГ серед осіб I групи через 6 місяців зменшилась на 3,6%, а через 12 місяців лікування – на 7,1% порівняно з вихідними даними. При цьому, через 6 місяців лікування у 3,6% пацієнтів цієї групи зникли ознаки стеатозу за даними УЗД, а через 12 місяців лікування – у 10,7% пацієнтів. Кількість хворих з стеатозом через 12 місяців зменшилась на 3,6% (табл. 2). Зміна кількості хворих II групи з стеатозом та стеатогепатитом за час проведення дослідження була статистично невірогідною ($p > 0,05$)

Таблиця 2

**Зміна розподілу пацієнтів I та II груп за стадіями НАЖХП
під впливом лікування**

Показник	I група (n=28)						II група (n=27)					
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 міс.		До лікування		Через 6 місяців		Через 12 міс.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Відсутні ознаки стеатозу	-	-	1	3,6*	3	10,7*	-	-	-	-	-	-
Стеатоз	25	89,3	25	89,3	24	85,7*	22	81,5	21	77,8	21	77,8
НАСГ	3	10,7	2	7,1*	1	3,6*	5	18,5	6	22,2	6	22,2

Примітки: n – кількість хворих; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці ($p < 0,05$).

Схожі результати були отримані й іншими дослідниками. Так, Laurin J. та співавт. [8], Кіуісі М. [9] продемонстрували зниження рівня трансаміназ та покращення критеріїв НАЖХП за даними УЗД на фоні застосування урсодезоксихолевої кислоти у пацієнтів з НАЖХП. Проте, Adams L.A. та ін. не виявили позитивного ефекту від застосування урсодезоксихолевої кислоти хворими з НАЖХП [10].

Висновки. Результати нашого дослідження продемонстрували позитивну динаміку в зміні деяких лабораторних та ультразвукових показників у хворих з НАЖХП та предіабетом під впливом комплексного лікування, що включало урсодезоксихолеву кислоту, омега-3 поліненасичені жирні кислоти та розувастатин.

Виявлено статистично вірогідну зміну печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ) та лужної фосфатази через 6 та 12 місяців після початку лікування. Це свідчить про позитивний вплив терапевтичної схеми на редукцію лабораторних синдромів цитолізу, холестазу та запалення, що доводить протизапальний, цитопротекторний та антихолестатичний ефекти призначеного лікування.

Вивчено вплив запропонованої терапевтичної схеми на вуглеводний обмін у тематичних пацієнтів: позитивна динаміка показників вуглеводного обміну в процесі лікування свідчить про доцільність використання даної схеми у осіб з предіабетом.

Доведено, що під впливом лікування ознаки стеатозу зникли у 3,6% пацієнтів через 6 місяців, у 10,7% - через 12 місяців. Це свідчить про можливість зворотного розвитку НАЖХП та доводить прямий патогенетичний вплив запропонованої терапевтичної схеми.

Перспективи подальших досліджень. Факт існування зворотності патологічних змін печінки під впливом запропонованого лікування доводить можливість вилікування НАЖХП в результаті призначення патогенетично правильного лікування. Враховуючи наявність багатьох захворювань, в основі патогенезу яких лежить явище ІР, актуальним є подальше дослідження ефективності даної схеми при лікуванні таких хвороб. Оскільки у більшості випадків НАЖХП супроводжується коморбідними станами, що взаємно обтяжують перебіг хвороби, то логічним є припущення, що така схема лікування буде ефективно впливати і на перебіг цих коморбідних захворювань. В умовах йододефіциту Карпат на особливу увагу заслуговує вивчення ефективності даних медикаментів при лікуванні пацієнтів, що мають поєднання НАЖХП із коморбідною патологією щитовидної залози, оскільки явище інсулінорезистентності при НАЖХП з гіпотиреозом є одним з ключових патогенетичних пунктів.

Список літератури:

1. Athyros VG. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios, T. Griva, [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. – 376. – P. 1916–1922.

2. Younossi Z.M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 / Z.M. Younossi, M. Stepanova, M. Afendy, Y. Fang, Y. Younossi, H. Mir, M. Srishord // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. – 9. – P. 524 – 530.
3. Levene A.P. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease / A.P. Levene, R.D. Goldin // *Histopathology.* – 2012. – Vol. – 6. – P. 141–152.
4. Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // *Aliment Pharmacol Therapy.* – 2011. – Vol. – 34. – P. 274 – 285.
5. Ahmed M. H. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): new challenge for general practitioners and important burden for health authorities? / M. H. Ahmed, E. O. Abu, C. D. Byrne // *Prim Care Diabetes.* – 2010. – Vol. – 4. – P. 129–137.
6. Fracanzani A.L. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48. – P. 792 – 798.
7. Standards of Medical Care in Diabetes 2012 // *DIABETES CARE.* – 2012. – Vol. – 35.
8. Laurin J. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study / Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., et al. // *Hepatol.* – 1996. – N 23 (6). – P. 1464-1467.
9. Kiyici M. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis / Kiyici M., Gulden M., Gurel S., Nak S.G., Dolar E., Savci G., Adim S.B., Yerci O., Memik F., Can J. // *Gastroenterol.* – 2003. – N 17 (12).
10. Adams L.A. A pilot trial of high-dose ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis / Adams L.A., Angulo P., Petz J., Keach J., Lindor K. D. // *Hepatol. Int.* – 2010. – N 4 (3). – P. 628-633.

Massachusetts Review of Science and Technologies

№ 1 (13), January - June, 2016

VOLUME VII

