

УДК 616.36-003.826:616.379-008.64:616-008.9]-08-035

В.В. ІВАЧЕВСЬКА¹, С.В. ФЕЙСА¹, І.В. ЧОПЕЙ¹, М.В. ШЕЛЕПЕЦЬ²¹Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти

та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, Ужгород;

²Лікарня з поліклінікою «Державна установа «Територіальне медичне об'єднання МВС України по Закарпатській області», Ужгород**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА КОМОРБІДНИХ СТАНІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

У статті представлено результати оцінки ефективності застосування комплексної терапії неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. В результаті застосування ситагліптину, урсодезоксихолевої кислоти та розувастатину в комбінації з омега-3 поліненасиченими жирними кислотами відбувається регрес УЗД-ознак ураження печінки та показників біохімічного синдрому цитолізу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, лікування, ситагліптин, урсодезоксихолева кислота, розувастатин, омега-3 ПНЖК

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), вперше описана J. Ludwig у 1980 р. [16], характеризується гістологічною картиною печінки, яка притаманна алкогольному гепатиту, проте в анамнезі відсутнє вживання алкоголю в кількостях, здатних викликати пошкодження печінки [7]. Виділення окремої нозологічної одиниці з назвою «неалкогольна» підкреслює наявність клінічної різниці з алкогольною хворобою печінки та обґрунтовує актуальність вивчення особливостей перебігу та лікування НАЖХП [9]. Сучасне поняття НАЖХП охоплює три основні форми: неалкогольний стеатогепатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і цироз. Рідко результатом НАСГ може бути й гепатоцелюлярна карцинома [10]. Неалкогольний стеатогепатоз є першим проявом НАЖХП [4] та характеризується патологічним внутрішньо- і (або) позаклітинним відкладенням жирових крапель. Морфологічним критерієм неалкогольного стеатогепатозу є вміст тригліцеридів у печінці понад 5–10% сухої маси. За НАСГ спостерігається підвищення активності печінкових ферментів та морфологічні зміни в біоптатах печінки у вигляді жирової дистрофії із запальною реакцією і фіброзом [7].

Поширеність НАЖХП у рази більша у групах високого ризику. До них відносяться особи, які страждають на ожиріння, пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу або метаболічним синдромом [4]. Згідно з епідеміологічними даними, в 2030 році в світі налічуватиметься 366 мільйонів хворих на ЦД [10]. Пацієнти з ЦД 2 типу мають більш високий ризик розвитку важкого захворювання печінки, ніж пацієнти без діабету [6]. В той час, як у загальній популяції НАЖХП виявляється у 20% – 30% [8], вона досягає вражаючої частоти серед пацієнтів з ожирінням I ступеня та II–III ступенів – 75% [17, 14, 18] та 90% [15, 5] відповідно. НАЖХП виявляється у 90% пацієнтів з ЦД 2 типу та гіперліпідемією [19]. При цьому, поєднання ЦД 2 типу та НАЖХП у 2–2,5 рази підвищує ризик

розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, займаючи четверте місце серед причин летальності хворих із ЦД [19]. У пацієнтів з ЦД 2 типу неалкогольний стеатогепатоз частіше переходить у НАСГ. За даними ряду авторів, поширеність НАСГ серед пацієнтів з ЦД становить 12,2% у порівнянні з 4,7% – без діабету, а серед пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням частота НАСГ досягає 21–40% [9].

Актуальність вивчення НАЖХП зумовлена не лише високою частотою у загальній популяції, а й частим поєднанням хвороби із супутньою патологією. За даними [5], у пацієнтів з НАЖХП у 2,4 рази частіше, ніж у загальній популяції, трапляється субклінічний гіпотиреоз, майже в 2 рази частіше – супутня анемія, яка майже в половині випадків є залізодефіцитною, достовірно більшою є частота супутнього дефіциту вітаміну D [8] та остеопорозу у пацієнтів з НАСГ. У хворих на ЦД 2 типу за умови НАЖХП частіше розвиваються діабетичні ангіопатії, нейропатії, енцефалопатії [8, 15], що, в свою чергу, додає актуальності дослідження НАЖХП.

Розроблено низку терапевтичних схем для пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу, проте немає єдиного лікувального алгоритму НАЖХП, який би поєднав немедикаментозні та медикаментозні механізми впливу на дану патологію. Тому вивчення НАЖХП, яка вже давно вийшла за рамки гепатологічної проблеми, є безсумнівно актуальним.

Мета дослідження. Оцінити ефективність застосування комплексної терапії НАЖХП у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 62 пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП віком від 42 до 67 років (середній вік склав 53,3±1,34 р.). Критеріями виключення були: задокументована ішемічна хвороба серця; захворювання сполучної тканини; онкопатологія; повна блокада лівої ніжки пучка Гіса за даними електрокардіографії; ЦД 1 типу; цироз печінки; перенесені

раніше вірусні гепатити; токсичні (алкогольні – вживання більше 40 г етанолу/д) та медикаментозні (застосування гепатотоксичних препаратів) гепатити, важкі метаболічні захворювання печінки; хвороба Вільсона-Коновалова; аутоімунний гепатит; різке схуднення, парентеральне харчування впродовж 2 тижнів і більше; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються порушенням функції всмоктування (синдром мальабсорбції); глистна інвазія; відмова пацієнта від участі в даному дослідженні.

Хворих поділено на 2 групи, що достовірно не відрізнялися за віком, статтю, ступенем компенсації ЦД 2 типу та за стадією НАЖХП. Поділ пацієнтів на групи проводився в довільному порядку, шляхом випадкових чисел. Всі пацієнти, включені в дослідження, приймали метформін в дозі 500–1000 мг/добу. Хворим групи I (n=31) до основної терапії з приводу цукрового діабету 2 типу було додано ситагліптин в дозі 100 мг/добу, крім цього, вони приймали розувастатин 10 мг/добу, омега-3 ПНЖК по 1000 мг/добу та урсодезоксихолову кислоту з розрахунку 10 мг/кг/добу. Пацієнти групи II (n=31) приймали метформін 500–1000 мг/добу як цукрознижувальний препарат (при необхідності в комбінації з іншим цукрознижувальним препаратом, окрім інгібіторів дипептидилпептидази-4). Хворі групи II склали контрольну групу щодо пацієнтів I групи, які отримували комплексне лікування НАЖХП.

Пацієнтам обох груп вказали на важливість дотримання дієтичних рекомендацій та виконання дозованих фізичних навантажень у вигляді 30-

хвилинних піших прогулянок у швидкому темпі з метою корекції ваги тіла.

Оцінку ефективності лікування проводили через 6 та 12 місяців після початку терапії. Через 1 місяць від початку лікування (за необхідності) коригувалась доза метформіну, не змінюючи дозу ситагліптину, омега-3 ПНЖК та урсодезоксихолової кислоти.

Для діагностики НАЖХП застосовували метод ультразвукової діагностики печінки. Критеріями наявності стеатозу вважали дифузне однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка») із більшою ехогенністю, ніж правої нирки (гепаторенальний індекс), та дорзальне згасання ультразвукового сигналу. НАСГ діагностували при наявності підвищеного рівня сироваткових трансаміназ (АСТ, АЛТ) та зниження індексу АСТ/АЛТ менше 1 в додаток до змін при ультразвуковій діагностиці органів черевної порожнини.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакетів програм «Microsoft Office Excel 2003» та «Statsoft Statistica 10.0». Розбіжність вважали вірогідною, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95% ($p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. Через 12 місяців кількість хворих з ознаками НАСГ, що входили до групи I, зменшилась на 25,81% ($p=0,03$). Відповідно, кількість пацієнтів зі стеатозом збільшилась через пацієнтів, у яких на початку дослідження був діагностований НАСГ (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів I групи за ураженням печінки

Показник	I група (n=31)					
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
	n	%	n	%	n	%
Стеатоз	16	51,61	22	70,97	24	77,42*
Стеатогепатит	15	48,39	9	29,03	7	22,58*

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; * – статистично достовірна різниця при порівнянні показників у динаміці ($p < 0,05$).

Серед пацієнтів II групи статистично достовірних змін кількості хворих із стеатозом та стеатогепатитом не спостерігалось ($p < 0,05$) (табл. 2). Так, через 6

місяців кількість пацієнтів зі стеатозом збільшилась на 3,2%, а через 12 місяців кількість хворих зі стеатозом повернулася до вихідного значення.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів II групи за ураженням печінки

Показник	II група (n=31)					
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
	n	%	n	%	n	%
Стеатоз	18	58,07	19	61,29	18	58,07
Стеатогепатит	13	41,93	12	38,71	13	41,93

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі.

Серед жінок I групи спостерігалось статистично достовірне зменшення середнього значення активності аланін-амінотрансферази (ALT) на $11,16 \pm 1,42\%$ через 6 місяців лікування та на $18,93 \pm 1,58\%$ через 12

місяців ($p < 0,05$). Серед чоловіків I групи зменшення цього показника (порівняно з вихідним значенням) через 6 місяців лікування склало $10,93 \pm 0,97\%$, а через 12 місяців – $18,09\% \pm 1,52\%$ (табл. 3).

Таблиця 3

Зміна активності аланін-амінотрансферази та аспартат-амінотрансферази крові пацієнтів I групи під впливом комплексного лікування

Показник	I група (n=31)					
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки
ALT, МОд/л	$48,91 \pm 1,81$	$59,18 \pm 0,77$	$43,45 \pm 1,32^*$	$52,71 \pm 1,28^*$	$39,65 \pm 1,28^*$	$48,47 \pm 1,94^*$
AST, МОд/л	$42,89 \pm 1,43$	$50,46 \pm 1,92$	$40,43 \pm 1,57^*$	$49,97 \pm 2,31$	$39,46 \pm 1,24^*$	$48,18 \pm 1,52^*$
Індекс AST/ALT	$0,88 \pm 1,54$	$0,85 \pm 1,62$	$0,93 \pm 1,47^*$	$0,94 \pm 1,51^*$	$0,99 \pm 1,12^*$	$0,99 \pm 1,63^*$

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; * – статистично достовірна різниця при порівнянні показників в динаміці ($p < 0,05$).

Середнє значення активності аспартат-амінотрансферази (AST) у жінок I групи через 6 місяців лікування зменшилось на $5,74 \pm 1,49\%$, а через 12 місяців – на $7,99 \pm 1,37\%$. Серед чоловіків зміна середнього значення AST виявилась статистично достовірною тільки через 12 місяців лікування і становила $4,51 \pm 1,34\%$ ($p < 0,05$). Незважаючи на те, що середнє значення AST зменшилось незначно, суттєве зменшення рівня ALT в осіб I групи вплинуло на поступове наближення індексу AST/ALT (коефіцієнта Де Рітиса) до 1. Так, серед

жінок I групи через 6 місяців спостерігалось збільшення коефіцієнта Де Рітиса на $5,68 \pm 1,50\%$, а через 12 місяців – на $12,50 \pm 1,59\%$. Серед чоловіків цієї групи він збільшився через 6 та 12 місяців на $10,59\% \pm 1,52\%$ та $16,47 \pm 1,61\%$ відповідно. Серед пацієнтів II групи статистично достовірними виявились тільки зміни середнього рівня ALT: через 6 місяців було зростання останнього на $4,28 \pm 1,53\%$ серед жінок та на $4,35 \pm 1,47\%$ серед чоловіків, а через 12 місяців – на $6,96 \pm 1,61\%$ та $7,91 \pm 1,53\%$ відповідно ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблиця 4.

Зміна активності аланін-амінотрансферази та аспартат-амінотрансферази крові пацієнтів II групи під впливом лікування

Показник	II група (n=31)					
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки
ALT, МОд/л	$46,21 \pm 0,98$	$54,75 \pm 1,29$	$48,19 \pm 1,94^*$	$57,13 \pm 1,81^*$	$49,43 \pm 1,75^*$	$59,08 \pm 1,72^*$
AST, МОд/л	$39,49 \pm 1,88$	$53,74 \pm 0,97$	$38,97 \pm 0,64$	$51,46 \pm 1,42$	$40,13 \pm 1,24$	$50,87 \pm 1,30$
Індекс AST/ALT	$0,85 \pm 1,29$	$0,98 \pm 1,11$	$0,81 \pm 1,23$	$0,90 \pm 1,63$	$0,81 \pm 1,48$	$0,86 \pm 1,54$

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників у динаміці ($p < 0,05$).

Дослідники Laurin J, Lindor K.D. та співавтори [13], а також Kiyici M., Gulten M. та співавтори [12] у своїх роботах демонстрували ефективність урсодезоксихолевої кислоти при НАЖХП. Результати їх досліджень свідчили про зниження рівня трансаміназ та покращення критеріїв НАЖХП за даними УЗД [132, 13]. Вивченням застосування ситагліптину при НАЖХП та ЦД 2 типу займались Iwasaki T. та співавтори [11], які підтвердили по-

кращення не тільки показників вуглеводного обміну, а й зменшення активності трансаміназ на фоні його призначення.

Висновки. Отримані результати оцінки ефективності комплексного лікування, що включає вплив на різні ланки патогенезу НАЖХП у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, демонструють регрес УЗД-ознак ураження печінки та показників біохімічного синдрому цитолізу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2011. — № 19 (28). — С. 1717.
2. Петрова Ю.Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом / Ю.Н. Петрова // Междунар. эндокринол. журн. — 2007. — № 6 (12). — С. 42—46.
3. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, K.D. Lindor // Ann. Epidemiol. — 2007. — № 17. — P. 863—869.
4. 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 [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — №9. — P. 524—530.
5. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity / C. Garcia-Monzon, E. Martin-Perez, O.L. Iacono [et al.] // Hepatol. — 2000. — № 33. — P. 716—724.
6. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes / A. Sinha, M. Rajan, T. Hoerger [et al.] // DiabetesCare. — 2010. — Vol. 33. — P. 695—700.
7. Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / N. Méndez-Sánchez, M. Arrese, D. Zamora-Valdés [et al.] // Liver Int. — 2007. — №27 (4). — P. 423—433.
8. De Alwis N.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears / N.M. De Alwis, C.P. Day // J. Hepatol. — 2008. — №48. — P.104—112.
9. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes / M. Lazo, S. Solga, A. Horska [et al.] // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33. — P. 2156—2163.
10. Global prevalence of diabetes / S. Wild, M. Bchir, G. Roglic [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — №27. — P. 1047—1053.
11. Iwasaki T. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus / T. Iwasaki, M. Yoneda, M. Inamori [et al.] // Hepatogastroenterology — 2011. — № 58 (112). — P. 2103—2105.
12. Kiyici M. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis / M. Kiyici, M. Gulden, S. Gurel [et al.] // Can. J. Gastroenterol. — 2003. — № 17 (12). — P. 713—718.
13. Laurin J. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study / J. Laurin, K.D. Lindor, J.S. Crippin [et al.] // Hepatol. — 1996. — № 23 (6). — P. 1464—1467.
14. Liver abnormalities in severely obese subjects: Effect of drastic weight loss after gastroplasty / F.H. Luyckx, C. Desai, A. Thiry [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1998. — № 22. — P. 222—226.
15. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese / J.B. Dixon, P.S. Bhathal, P.E. O'Brien // Gastroenterology. — 2001. — № 121. — P. 91—100.
16. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T.R. Viggiano, D.B. McGill [et al.] // Mayo Clin Proc. — 1980. — № 55. — P. 434—438.
17. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / S. Bellentani, G. Saccoccio, F. Masutti [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2000. — № 132. — P. 112—117.
18. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan / H. Nomura, S. Kashiwagi, J. Hayashi [et al.] // Jpn. J. Med. — 1988. — №27. — P. 142—149.
19. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 1341—1350.

V.V. IVACHEVSKA¹, S.V. FEISA¹, I.V. CHOPEI¹, M.V. SHELEPETS²

¹Uzhhorod National University, Faculty of Post-Graduate Education, Department of Therapy and Family Medicine, Uzhhorod

²Hospital with polyclinic "State establishment "Territorial medical alliance of Ministry of Interior of Ukraine in the Transcarpathian region", Uzhhorod

OPTIMIZATION OF THE TREATMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH COMORBID CONDITIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

The results of evaluation of the effectiveness of adjuvant therapy of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes are submitted in this article. As a result of using sitagliptin, ursodeoxycholic acid and rosuvastatin in combination with omega-3 polyunsaturated fatty acids is detected decreasing of ultrasound signs of liver damage and biochemical indices of cytotoxicity syndrome.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, treatment, sitagliptin, ursodeoxycholic acid, rosuvastatin, omega-3 PUFAs.

Стаття надійшла до редакції: 10.12.2016 р.