



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **134264** (13) **U**
(51) МПК (2019.01)
A61B 5/00
G01N 33/50 (2006.01)
A61K 33/00
A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 12071	(72) Винахідник(и): Фейса Сніжана Василівна (UA), Чопей Іван Васильович (UA), Лазорик Михайло Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 05.12.2018	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", вул. Підгірна, 46, м. Ужгород, 88000 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.05.2019	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2019, Бюл.№ 9	

(54) СПОСІБ ПОЕТАПНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ ПЕРЕДІАБЕТУ

(57) Реферат:

Спосіб поетапного комплексного лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів із передіабетом на першому етапі включає проведення комплексного обстеження хворого зі збором скарг, анамнезу щодо виключення споживання алкоголю та наркотиків, фізичним обстеженням із визначенням зросту в метрах (ЗМ), маси тіла в кілограмах (МТ), індексу маси тіла (ІМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$, обхвату талії (ОТ), визначення у венозній крові активності ферментів аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), рівня тригліцеридів (ТГ), показників загального аналізу крові з пальця та величини середнього еритроцитарного об'єму (СЕО) за допомогою гемоаналізатора. Потім у венозній крові визначають можливу наявність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження. Потім визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки, після чого визначають неінвазивний індекс ІА/Н (алкоголь/неалкоголь) і при значенні ІА/Н менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки. Далі визначають стан вуглеводного обміну і при рівні глюкози крові натще більше 5,5, але менше 7,0 ммоль/л і/або рівні глюкози крові через 2 години більше 9,6, але менше 11 ммоль/л та вмісті глікозильованого гемоглобіну сироватки крові 5,9-6,5 % діагностують переддіабет. На другому етапі призначають консервативне лікування, яке включає модифікацію способу життя із збільшенням рухового навантаження, та медикаментозне лікування: есенціальні фосфоліпіди по 2 капсули 3 рази на добу та омега-3 поліненасичені жирні кислоти 1000 мг 1 раз на добу протягом 3-х місяців. Після цього на третьому етапі лікування хворому відмінюють есенціальні фосфоліпіди та омега-3 поліненасичені жирні кислоти і рекомендують продовжити дотримуватися модифікованого способу життя та харчового раціону під контролем глюкозиметрії.

UA 134264 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до внутрішніх хвороб, гастроентерології та ендокринології, і може використовуватися для лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів, що мають порушення вуглеводного обміну - передіабет (гіперглікемія натще і/або порушення толерантності до глюкози).

5 Відомі способи лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, які включають консервативне лікування, в тому числі модифікацію способу життя для зменшення маси тіла, дієтичне харчування, використання засобів гепатопротекторної дії рослинного походження, застосування статинів для корекції ліпідного профілю, а також симптоматичне лікування окремих проявів хвороби [1-3].

10 Серед консервативних способів лікування неалкогольної жирової хвороби печінки найбільш ефективним є корекція харчового раціону (дотримання низькокалорійної дієти із низьким вмістом вуглеводів та жирів) та достатня фізична активність, а також медикаментозна терапія, направлена на затухання запального процесу в паренхімі печінки, що застосовується у разі переходу неалкогольної жирової хвороби печінки із стадії стеатозу на стадію неалкогольного стеатогепатиту [4].

15 Проте перераховані способи лікування неалкогольної жирової хвороби печінки дозволяють лише досягти регресу запальних змін у печінці, сприяють переходу неалкогольного стеатогепатиту (другої стадії) в стеатоз (першу стадію), практично не впливаючи на вуглеводний та ліпідний обмін пацієнта.

20 Медикаментозна лікування неалкогольної жирової хвороби печінки є комплексним та враховує вплив на різні ланки етіопатогенезу, що збільшує ризик поліпрагмазії з потенційно вищою ймовірністю прояву побічних ефектів призначених медикаментів.

25 Для хворого найбільш важливим аспектом у лікуванні є вплив на порушений метаболізм ліпідів - патогенетичний фактор, який лежить в основі розвитку стеатозу (перша стадія неалкогольної жирової хвороби печінки - стеатоз - накопичення ліпідів у гепатоцитах), що згодом може переходити в неалкогольний стеатогепатит.

30 Найбільш близькою до способу, що пропонується, є корекція ліпідного обміну у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки за допомогою ліпідознижуючого препарату розувастатину [4]. Перевагами цього способу є забезпечення впливу на ліпідний обмін пацієнта та простота дозування (1 раз на день), але поряд із позитивними сторонами, лікування розувастатином має ряд недоліків [5].

35 Так, такий терапевтичний підхід є симптоматичним і не враховує впливу на причину розвитку стеатозу печінки. По-друге, розувастатин не перешкоджає переходу стеатозу в неалкогольний стеатогепатит, а за умови уже наявного стеатогепатиту виникає серйозна небезпека виникнення побічних ефектів, в доступних літературних джерелах є опубліковані повідомлення про гепатотоксичність статинів і обмеження їх використання при патології печінки [6]. Ще одним недоліком найближчого аналога є однонаправленість його дії: препарат здатний лише коригувати ліпідний обмін, знижуючи рівень загального холестерину та тригліцеридів, і не має впливу на інші патогенетичні процеси, що проходять при неалкогольній жировій хворобі печінки, такі як запалення в паренхімі печінки, перекисне окислення ліпідів в гепатоцитах, порушений вуглеводний обмін. Тобто, для корекції перерахованих патологічних змін необхідно, крім розувастатину, призначати інші медикаменти - в результаті чого зростає ризик поліпрагмазії.

45 Крім того, серйозним недоліком найближчого аналога є необхідність тривалого прийому (роками, а інколи і пожиттєво) добової дози препарату.

50 Задача корисної моделі полягає в розробці способу поетапного лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні передіабету, який забезпечує комплексний етіопатогенетичний вплив (корекція порушеного ліпідного та вуглеводного обміну, зменшення запалення та пригнічення перекисного окислення ліпідів в гепатоцитах), добру переносимість та відсутність побічних ефектів призначеного лікування, тобто розробити спосіб, який, маючи переваги, не має недоліків, характерних для найближчого аналога.

55 Поставлена задача вирішується тим, що у способі поетапного комплексного лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів із передіабетом, який на першому етапі включає проведення комплексного обстеження хворого зі збором скарг, анамнезу щодо виключення споживання алкоголю та наркотиків, фізичним обстеженням із визначенням зросту в метрах (ЗМ), маси тіла в кілограмах (МТ), індексу маси тіла (ІМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$, обчисленого шляхом ділення маси тіла в кілограмах (МТ) на величину зросту у метрах, піднесену до квадрата, обхвату талії (ОТ), визначення у венозній крові активності ферментів аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), рівня тригліцеридів (ТГ), показників загального аналізу крові з пальця та величини середнього еритроцитарного об'єму (СЕО) за допомогою

гемоаналізатора, потім у венозній крові визначають можливу наявність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження, а потім визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами:

для чоловіків: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії} \text{ ОТ(см)} - 65) \times \text{тригліцериди ТГ (ммоль/л)}$;

5 для жінок: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії} \text{ ОТ (см)} - 58) \times \text{тригліцериди ТГ (ммоль/л)}$,

де \times - знак множення показників окремих величин,

і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки;

після чого визначають неінвазивний індекс ТА/Н (алкоголь/неалкоголь) за формулами:

для чоловіків: $\text{IA/H} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ:АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ} + 6,35$;

10 для жінок: $\text{IA/H} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ:АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ}$,

де СЕО - середній еритроцитарний об'єм у фемтолітрах, АСТ - активність аспартат-амінотрансферази в МО/л, АЛТ - активність аланін-амінотрансферази в МО/л, \times - знак множення показників, $:$ - знак ділення;

і при значенні IA/H менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки, далі визначають стан вуглеводного обміну (рівень глюкози крові натще, глюкози через 2 год. після їжі (пероральний тест толерантності до глюкози), глікозильований гемоглобін крові HbA1C) і при

рівні глюкози крові натще більше 5,5, але менше 7,0 ммоль/л і/або рівні глюкози крові через 2 години більше 9,6, але менше 11 ммоль/л та вмісті глікозильованого гемоглобіну сироватки крові 5,9-6,5 % діагностують передіабет, згідно з корисною моделлю, на другому етапі

20 призначають консервативне лікування, яке включає модифікацію способу життя із збільшенням рухового навантаження (мінімум 30 хвилин прогулянок пішки щодня) та корекцією харчового раціону (п'ять прийомів їжі протягом дня - 3 основні прийоми та 2 перекуси, обмеження

легкозасвоєваних вуглеводів та тваринних жирів, достатня кількість питної води, 15 %-ний дефіцит добового калоражу); есенціальні фосфоліпіди по 2 капсули 3 рази на добу та омега-3

25 поліненасичені жирні кислоти 1000 мг 1 раз на добу протягом 3-х місяців, після чого на третьому етапі лікування хворому відмінюють есенціальні фосфоліпіди та омега-3 поліненасичені жирні кислоти і рекомендують продовжити дотримуватися модифікованого способу життя та харчового раціону під контролем глюкозиметрії.

Між запропонованим способом поетапного комплексного лікування пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні передіабету та її патогенезом існує чіткий взаємозв'язок [4].

30 Відомо, що майже 90 % осіб із важким (III ступеня і більше) ожирінням та гіперліпідемією мають ознаки неалкогольної жирової хвороби печінки [4]. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів із дисліпідемією - майже 50 %, характерним є підвищення рівня

35 тригліцеридів (ТГ) та зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [4]. Враховуючи тісний зв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки із ожирінням, дисліпідемією, гіпертонічною хворобою, порушенням вуглеводного обміну та метаболічним синдромом (МС) та зважаючи на

їх спільний механізм виникнення, що ґрунтується на інсулінорезистентності (ІР), неалкогольна жирова хвороба печінки НАЖХП справедливо названа печінковим проявом метаболічного

40 синдрому [4]. Першим аспектом ефективного лікування неалкогольної жирової хвороби печінки вважається модифікація способу життя: низькокалорійна дієта, підвищення фізичної активності та відмова від тютюнопаління [4].

Поступове зниження маси тіла особливо актуальне тоді, коли неалкогольна жирова хвороба

45 печінки є в складі метаболічного синдрому [4, 7].

Медикаментозна терапія у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки призначається при наявності стадії неалкогольного стеатогепатиту або ж у пацієнтів із

стеатогепатозом та ознаками кардіометаболічних порушень (ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет другого типу) - при наявності коморбідності [4]. Згідно з

50 рекомендаціями [4], фармакотерапія таких хворих може включати піоглітазон, вітамін Е або їх комбінацію, а також статини, омега-3 - поліненасичені жирні кислоти.

Проте сучасні рекомендації щодо лікування неалкогольної жирової хвороби печінки [4] не містять вказівок на призначення есенціальних фосфоліпідів, хоча їх застосування є патогенетично обґрунтованим, оскільки доведено, що корекція функціонального стану

55 гепатоцитів сприяє підвищенню ефективності терапії за рахунок опосередкованого впливу на ступінь інсулінорезистентності [8].

З огляду на комплексну дію, цитопротекторні, протизапальні, гіпотригліцеридемічні та антиоксидантні властивості, для пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки обґрунтованим є призначення есенціальних фосфоліпідів та омега-3 поліненасичених жирних

кислот. Основним компонентом есенціальних фосфоліпідів є фосфатилхолін, що містить велику кількість поліненасичених жирних кислот [8-11].

Вбудовуючись у біологічні мембрани гепатоцитів, есенціальні фосфоліпіди покращують мембранозалежні функції, проявляють протизапальний, антифібротичний, апоптоз-

5 модулюючий, регенеративний та протективний ефекти [9, 10].
Для патогенетичної корекції гіперліпідемії у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні передіабету доцільним та обґрунтованим є використання препаратів омега-3 поліненасичених жирних кислот, оскільки їх гіпотригліцеридемічна дія дозволяє розглядати цю групу препаратів як альтернативу статинам [11], для яких притаманний ефект гепатотоксичності [6].

Спосіб реалізується таким чином.

Спосіб поетапного комплексного лікування пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні передіабету на першому етапі передбачає постановку діагнозу та включає проведення комплексного обстеження хворого зі збором скарг, анамнезу щодо виключення споживання алкоголю та наркотиків, фізичним обстеженням із визначенням зросту в метрах (ЗМ), маси тіла в кілограмах (МТ), індексу маси тіла (ІМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$, обчисленого шляхом ділення маси тіла в кілограмах (МТ) на величину зросту у метрах, піднесену до квадрата, обхвату талії (ОТ), визначення у венозній крові активності ферментів аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), рівня тригліцеридів (ТГ), показників загального аналізу крові з пальця та величини середнього еритроцитарного об'єму (СЕО) за допомогою гемоаналізатора, потім у венозній крові визначають наявність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження, а потім визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами:

для чоловіків: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ(см)} - 65) \times \text{тригліцериди ТГ (ммоль/л)}$;

25 для жінок: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ (см)} - 58) \times \text{тригліцериди ТГ (ммоль/л)}$,

де \times - знак множення показників окремих величин,

і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки;

після чого визначають неінвазивний індекс ІА/Н (алкоголь/неалкоголь) за формулами:

для чоловіків: $\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ}:\text{АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ} + 6,35$;

30 для жінок: $\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ}:\text{АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ}$,

де СЕО - середній еритроцитарний об'єм у фемтолітрах fl ,

АСТ - активність аспартат-амінотрансферази в МО/л ,

АЛТ - активність аланін-амінотрансферази в МО/л , \times - знак множення показників, $:$ - знак ділення;

35 і при значенні ІА/Н менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки.

Після цього визначають стан вуглеводного обміну (рівень глюкози крові натще, глюкози через 2 год. після їжі (пероральний тест толерантності до глюкози), глікозильований гемоглобін крові HbA1C) і при рівні глюкози крові натще більше 5,5, але менше 7,0 ммоль/л і/або рівні глюкози крові через 2 години більше 9,6, але менше 11 ммоль/л та вмісті глікозильованого гемоглобіну сироватки крові 5,9-6,5 % діагностують передіабет.

40 На другому етапі призначають консервативне лікування, яке включає модифікацію способу життя із збільшенням рухового навантаження пацієнта. Хворому рекомендують мінімум 30 хвилин прогулянок пішки в швидкому темпі щодня та корекцію харчового раціону з обмеженням кількості легкозасвоєваних вуглеводів та тваринних жирів, вживанням достатньої кількості питної води та зменшенням добового калоражу на 15 %, при цьому рекомендується 5-разове харчування (3 основні прийоми їжі протягом дня та 2 перекуси) [12].

Крім модифікації способу життя та харчування, пацієнту рекомендується медикаментозне лікування: призначають есенціальні фосфоліпіди по 2 капсули 3 рази на добу, оскільки відомий їх цитопротекторний, антиоксидантний та протизапальний ефекти [10].

50 Також призначають омега-3 поліненасичені жирні кислоти 1000 мг 1 раз на добу протягом 3-х місяців. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти мають потужні антиоксидантні властивості, пригнічують перекисне окислення ліпідів у паренхімі печінки та мають гіполіпідемічний ефект [11].

Другий етап запропонованого способу лікування, що включає модифікацію способу життя, дієту та медикаментозну терапію (есенціальні фосфоліпіди, омега-3 поліненасичені жирні кислоти) триває 3 місяці.

На третьому етапі лікування хворому відмінюють есенціальні фосфоліпіди та омега-3 поліненасичені жирні кислоти і рекомендують продовжити дотримуватися модифікованого способу життя й харчового раціону під контролем рівня цукру у крові.

60 Можливість застосування способу підтверджується виписками із медичної документації:

Приклад 1. Хворий М., 54 роки, чоловік.

Скарги при госпіталізації на відчуття спраги, дискомфорту і важкість у правому підребер'ї, неприємний присмак у роті.

Об'єктивно: Хворий звичайної будови тіла. Маса тіла - 90 кг, зріст - 1,65 м, ІМТ - 33,09 кг/м², обсяг талії (ОТ) - 95 см. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки звичайного забарвлення, чисті. Серцева діяльність ритмічна, тони дещо ослабленої звучності. Артеріальний тиск АТ - 125/80 мм. рт. ст., пульс - 72 удари за хв. В легенях - везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт м'який, при пальпації не болючий. Нижній край печінки на 1,0 см нижче краю реберної дуги, безболісний. Периферичних набряків немає. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін.

Дані лабораторного обстеження:

Загальний аналіз крові: ШОЕ - 25 мм/год. (норма від 1-10 мм/год.), гемоглобін - 160 г/л (норма у чоловіків 135-160 г/л), еритроцити - $4,8 \times 10^{12}$ /л (норма у чоловіків $4,1-5,3 \times 10^{12}$ /л), лейкоцити - $7,2 \times 10^9$ /л (норма від $4,0-9,0 \times 10^9$ /л). Загальний аналіз сечі - норма. Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові натще - 6,9 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л), через 2 год. після їди (постпрандіальна глюкоза) - 8,1 ммоль/л (норма 7-11 ммоль/л), холестерин - 6,2 ммоль/л (норма 3,2-5,6 ммоль/л), тригліцериди ТГ - 2,0 ммоль/л (норма 0,41-1,8 ммоль/л), білірубін загальний - 29,0 мкмоль/л (норма 3,4-17,1 мкмоль/л), білірубін прямий - 5,7 мкмоль/л (норма 25 % від загального білірубіну), АСТ - 39,2 МО/л (норма - до 36 МО/л), АЛТ - 56,8 МО/л (норма - до 40 МО/л), сечовина - 6,3 ммоль/л (норма 2,8-7,2 ммоль/л), креатинін - 95,1 мкмоль/л (норма 62-115 мкмоль/л), сечова кислота - 380 ммоль/л (норма 210-420 мкмоль/л). Глікозильований гемоглобін HbA1C - 6,45 % (норма до 5,9 %). Аналіз крові на маркери вірусних гепатитів: HBsAg - negative (норма); Anti HCV - negative (норма).

На основі проведених обстежень виставлено клінічний діагноз: Неалкогольна жирова хвороба печінки: неалкогольний стеатогепатит I ступеня активності. ГЦН - 0. Порушення вуглеводного обміну: препрандіальна гіперглікемія (передіабет). Ожиріння I ступеня.

Згідно з запропонованим способом, на першому етапі було поставлено діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки [13].

На другому етапі хворому рекомендовано змінити спосіб життя, дотримуватися достатнього рухового режиму, а також змінити свій харчовий раціон. Пацієнту роз'яснено про необхідність щоденно гуляти в швидкому темпі щонайменше 30 хвилин. Проведено бесіду про особливості дієтичного харчування при порушенні вуглеводного обміну та про попередження переходу передіабету в діабет. Складено приблизний раціон його харчування.

Пацієнту також призначено медикаментозне лікування тривалістю 3 місяці: 1. Есенціальні фосфоліпіди по 2 капсули 3 рази на добу; 2. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти 1000 мг 1 раз на добу.

Через 3 місяці зроблено контроль антропометричних та лабораторних показників:

Маса тіла - 90 кг, зріст - 1,65 м, ІМТ - 33,09 кг/м², обсяг талії (ОТ) - 85 см.

Загальний аналіз крові: ШОЕ - 10 мм/год. (норма від 1-10 мм/год.), гемоглобін - 153 г/л (норма у чоловіків 135-160 г/л), еритроцити - $4,6 \times 10^{12}$ /л (норма у чоловіків $4,1-5,3 \times 10^{12}$ /л), лейкоцити - $6,3 \times 10^9$ /л (норма від $4,0-9,0 \times 10^9$ /л). Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові натщесерце - 5,3 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л), глюкоза крові через 2 год. після їди (постпрандіальна) - 7,8 ммоль/л, холестерин - 4,7 ммоль/л (норма 3,2-5,6 ммоль/л), тригліцериди ТГ - 1,65 ммоль/л (норма 0,41-1,8 ммоль/л), білірубін загальний - 17,5 мкмоль/л (норма 3,4-17,1 мкмоль/л), білірубін прямий - 4,3 мкмоль/л (норма 25 % від загального білірубіну), АСТ - 24,0 МО/л (норма - до 36 МО/л), АЛТ - 28,7 МО/л (норма - до 40 МО/л), глікозильований гемоглобін HbA1C - 6,4 %.

Антропометричні та лабораторні показники, оцінені через 3 місяці, свідчили про позитивну динаміку призначеного лікування.

На третьому етапі лікування пацієнту було відмінено медикаментозне лікування у вигляді есенціальних фосфоліпідів та омега-3 ПНЖК. Рекомендовано дотримуватися достатнього рухового режиму та дієтичних рекомендацій.

Періодичний контроль (1 раз на 3 місяці протягом 1 року) вище вказаних антропометричних та лабораторних показників свідчив про стійкість терапевтичного ефекту вказаного способу лікування.

Для підтвердження придатності запропонованого способу було обстежено 55 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні передіабету, які проходили обстеження та лікування на кафедрі терапії та сімейної медицини ДВНЗ "Ужгородський національний університет" протягом 2011-2017 рр. До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб (ПЗО), репрезентативних до обстежених хворих за віком та статтю.

Пацієнти із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні передіабету були поділені на 2 групи: до групи 1 увійшло 28 хворих, що отримували есенціальні фосфоліпіди по 2 капсули 3 рази на добу та омега-3 поліненасичені жирні кислоти у дозі 1000 мг на добу; до другої групи увійшло 27 пацієнтів, що приймали 10 мг розувастатину щодня для корекції дисліпідемії.

5 Для загальної лабораторної характеристики неалкогольної жирової хвороби печінки визначали середні значення лабораторних показників до призначення лікування (базові показники) та порівнювали їх із відповідними показниками групи практично здорових осіб.

10 Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою програми "Statistica 10.0" із попереднім створенням бази даних у таблицях Excel. Усі кількісні показники, наведені далі, подані у вигляді $M \pm m$, де M - середнє арифметичне, m - середньоквадратичне відхилення від середнього.

15 Таблицею 1 проілюстровано клінічну ефективність застосування есенціальних фосфоліпідів та омега-3 поліненасичених жирних кислот у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні предіабету. Виявлено позитивний вплив обох медикаментозних схем (групи 1 та 2) на вуглеводний обмін: відбулося зниження рівня глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну та зниження індексу інсулінорезистентності, проте вказані зміни не були достовірними (таблиця 1).

Таблиця 1

Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та супутнім передіабетом під впливом призначеного лікування, $M \pm m$

Показник	Група 1 (n=28)		Група 2 (n=27)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
Глюкоза натще, ммоль/л	6,28±0,65	5,99±0,57	6,23±0,66	6,05±0,62
Глікозильований гемоглобін (HbA1C), %	6,044±0,25	5,92±0,23	6,036±0,24	5,96±0,23
IR-HOMA (ум.од.)	4,69±2,39	4,26±1,36	6,32±3,35	6,29±1,81
Загальний холестерин, ммоль/л	5,19±0,65	4,585±0,59*	5,18±0,47	4,58±0,5*
Тригліцериди, ммоль/л	2,57±0,42	2,23±0,37*	2,51±0,41	2,06±0,34*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,18±0,14	1,32±0,10*	1,16±0,11	1,22±0,06*
ЛПНЩ, ммоль/л	2,84±0,56	2,24±0,47*	2,87±0,41	2,42±0,47*
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,16±0,20	1,01±0,17*	1,15±0,19	0,94±0,15*
Коефіцієнт атерогенності, ум.од.	3,47±0,82	2,48±0,44*	3,5±0,64	2,76±0,49*

Примітки: * - достовірна різниця при порівнянні з аналогічним показником до початку лікування, $p \leq 0,05$

20 В обох дослідних підгрупах відбулися позитивні зміни в ліпідограмі, всі показники достовірно змінилися порівняно із базовими (всередині кожної із груп), без достовірної різниці між групами. Це свідчить про те, що медикаментозна схема із включенням есенціальних фосфоліпідів та омега-3 поліненасичених жирних кислот приводила до таких же змін ліпідного обміну, як і призначення 10 мг розувастатину щодня (таблиця 1).

Таблиця 2

Вплив лікування на біохімічні показники крові, що характеризують стан печінки та нирок, $M \pm m$

Показник	Група 1 (n=28)		Група 2 (n=27)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
АЛТ, МО/л	27,68±4,96	21,72±3,57*	27,4±8,61	25,24±6,99
АСТ, МО/л	23,4±5,17	18,54±3,75*	22,06±5,26	21,57±5,17
ГТПП, МО/л	21,96±5,32	16,63±3,99*	21,3±12,68	19,0±13,34
Лужна фосфатаза, МО/л	44,14±13,56	33,71±12,14*	38,41±15,73	35,3±13,94
Заг. білок, г/л	71,19±3,8	75,38±2,34*	70,11±5,57	66,16±3,01*
Білірубін заг., мкмоль/л	13,5±2,83	12,25±2,04	13,03±4,08	12,96±3,32
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,98±0,77	3,7±0,55	3,7±0,61	3,64±0,50

Таблиця 2

Вплив лікування на біохімічні показники крові, що характеризують стан печінки та нирок, M±m

Показник	Група 1 (n=28)		Група 2 (n=27)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
Креатинін, мкмоль/л	76,7±11,74	76,89±6,18	78,42±25,5	75,97±9,99
Сечова кислота, ммоль/л	285,9±56,9	245,7±41,91*	269,3±90,02	268,4±90,57

Примітки: * - достовірна різниця при порівнянні з аналогічним показником до початку лікування, p≤0,05

Відповідно до результатів, наведених у таблиці 2, застосування есенціальних фосфоліпідів та омега-3 поліненасичених жирних кислот (група 1) привело до достовірного (p<0,05) зниження активності АЛТ на 21,5 %, АСТ - на 20,77 %, ГГТП - на 24,3 %, лужної фосфатази - на 23,6 %.

5 Виявлена динаміка свідчить про позитивний гепатопротекторний вплив, що проявляється у зменшенні інтенсивності синдромів цитолізу та холестазу.

Отже, поряд із гіполіпідемічним ефектом, який достовірно не відрізняється від дії розувастатину, комбінація есенціальних фосфоліпідів із омега-3 поліненасиченими жирними кислотами має виражену гепатопротекторну дію. Це дає підстави рекомендувати її

10 застосування у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки для попередження переходу гепатостеатозу (зворотна стадія) в стеатогепатит (незворотна стадія).

Позитивні зміни в лабораторних показниках спостерігалися не лише відразу після закінчення 3-місячного курсу лікування, а й через 12 місяців, що свідчило про стійкість терапевтичного ефекту (таблиця 3). При цьому не виявлено достовірних змін між показниками практично

15 здорових осіб та пацієнтів групи 1. У групі 2 активність АЛТ та АСТ через 12 місяців після лікування достовірно відрізнялися від відповідних показників здорових осіб, що свідчить про відсутність гепатопротекторної дії розувастатину.

Таблиця 3

Лабораторна характеристика віддалених результатів лікування пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та супутнім передіабетом, M±m

Групи обстежених осіб, кількість пацієнтів (n)	Група 1	Група 2	Група ПЗО
	(n=28)	(n=27)	(n=30)
Лабораторний показник, одиниці			
Глюкоза натще, ммоль/л	5,52±0,48*	5,36±0,57*	4,08±0,59
HbA1C, %	5,78±0,20*	5,8±0,27*	5,13±0,44
IR-НОМА, у.о	3,44±0,87	4,47±1,18	2,33±0,23
Заг. холестерин, ммоль/л	4,22±0,40*	4,15±0,35*	4,03±0,66
Тригліцериди, ммоль/л	1,72±0,29*	1,55±0,14*	1,84±0,26
ЛПВЩ, ммоль/л	1,36±0,07 *	1,25±0,05 *	2,27±0,76
ЛПНЩ, ммоль/л	2,07±0,29 *	2,2±0,32 *	2,71±0,34
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,79±0,13 *	0,71±0,06 *	0,83±0,13
Коеф.атерогенності, ум.од.	2,1±0,28 *	2,33±0,33 *	2,15±0,43
АЛТ, МО/л	16,7±2,65 *	24,07±6,42	12,56±3,12
АСТ, МО/л	14,0±2,26 *	20,46±5,20	8,32±2,89
ГГТП, МО/л	13,0±2,48*	17,86±9,37	10,24±3,61
Лужна фосфатаза, МО/л	26,8±8,98 *	36,9±15,84	46,57±7,13
Загальний білок, г/л	76,2±1,82*	63,56±3,03 *	73,86±2,56
Білірубін заг., мкмоль/л	10,65±1,31 *	12,27±2,21	10,01±1,24
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,49±0,47 *	3,68±0,55	3,4±0,76
Креатинін, мкмоль/л	77,4±7,27	75,3±9,16	78,91±8,22
Сечова кислота, ммоль/л	234,1±41,73 *	256,8±77,03	280,21±22,3

Примітки: * - достовірна різниця при порівнянні із аналогічним показником до початку лікування, p≤0,05; # - достовірна різниця при порівнянні із аналогічним показником групи практично здорових осіб, p≤0,05

Позитивні віддалені ефекти лікування (1 рік), які спостерігалися у нашому дослідженні, пояснюються, найімовірніше, тим, що протягом перших 3 місяців лікування у пацієнтів формується звичка дотримання модифікованого способу життя та корегованого харчування, яка залишається й після закінчення 3-місячного курсу медикаментозної терапії.

Тому обґрунтованим є не лише перший та другий, а і третій етап лікування, згідно з описом даного способу.

Отже, поряд із модифікацією способу життя та корекцією харчового раціону, пацієнтам із неалкогольною жировою хворобою печінки та супутнім передіабетом доцільним є призначення медикаментозного лікування.

Включення у терапевтичний комплекс омега-3 поліненасичених жирних кислот та есенціальних фосфоліпідів приводить до покращення лабораторної картини таких пацієнтів, оскільки сприяє не тільки корекції лабораторних синдромів цитолізу та холестазу, покращенню глікемічного профілю, а й коригує дисліпідемію.

Комплексне лікування із включенням вказаних препаратів може служити хорошою альтернативою розувастатину, оскільки поряд із гепатопротекторною дією, характеризується й гіполіпідемічним та гіпотригліцеридемічним ефектом.

Заявлений спосіб поетапного комплексного лікування пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні передіабету є обґрунтованим, відповідає критеріям новизни і є придатним для клінічного використання, може бути рекомендований для впровадження в амбулаторно-поліклінічних та стаціонарних умовах як ефективний, простий та доступний спосіб лікування.

Спосіб може використовуватися в системі охорони здоров'я для якісного лікування неалкогольної жирової хвороби печінки.

Джерела інформації:

1. Stepanov, Y., Nedzvetskaya, N., Yagmur, V., & Kononenko, I. (2018). The significance of hepatic transaminases and ultrasound in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 9(1), 105-111. doi:10.15421/021815.

2. Machado, M.V., & Cortez-Pinto, H. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World Journal of Gastroenterology*, 20(36), 12956-12980. Doi:10.3748/wjg.v20.i36.12956.

3. Lombardi, R., Onali, S., Thorburn, D., Davidson, B. R., Gurusamy, K.S., & Tsochatzis, E. (2017). Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD011640pub2. doi: 10.1002/14651858.CD011640.pub2.

4. EASL-EASD-EASO (2016). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. - найближчий аналог.

5. Nseir, W., & Mahamid, M. (2013). Statins in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Updated review. *Current Atherosclerosis Reports*, 15, 305. Doi: 10.1007/s11883-012-0305-5.

6. Chalasani N. Statin hepatotoxicity: focus on statin usage in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* - 2005. - Vol. 41. - P. 690-695.

7. Ballestri, S. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(5), P. 936-944. Doi:10.1111/jgh.13264.

8. Newsome, P.N., Cramb, R., Davison, S.M., Dillon, J.F., Foulerton, M., Godfrey, E.M., Hall, R., Harrower, U., Hudson, M., Langford, A., Mackie, A., Mitchell-Thain, R., Sennett, K., Sheron, N.C., Verne, J., Walmsley, M., & Yeoman, A. (2018). Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*, 67, 6-19. Doi:10.1136/gutjnl-2017-314924.

9. Dajani, A.I., Abu Hammour, A.M., Zakaria, M.A., Al Jaber, M.R., Nounou, M.A., & Semrin, A.I. (2015). Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab Journal of Gastroenterology*, 16(3-4), 99-104. doi: 10.1016/j.ajg.2015.09.001.

10. Gundermann, K.-J., Gundermann, S., Drozdik, M., & Mohan Prasad, V.G. (2016). Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 9: 105-117. doi: 10.2147/CEG.S96362.

11. Di Minno, M.N., Russolillo, A., Lupoli, R., Ambrosino, P., Di Minno, A., & Tarantino, G. (2012). Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 18, 5839-5847. Doi: 10.3748/wjg.v18.i41.5839.

12. Дієтологія: Підручник / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна та ін. - Київ - К-д: Вид-во "Меридіан", 2012. - 528 с.

13. Патент на корисну модель №126661 "Спосіб неінвазивної поетапної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатозу" (zareєстрований 25.06.2018 р.).

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб поетапного комплексного лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів із передіабетом, який на першому етапі включає проведення комплексного обстеження хворого зі збором скарг, анамнезу щодо виключення споживання алкоголю та наркотиків, фізичним обстеженням із визначенням зросту в метрах (ЗМ), маси тіла в кілограмах (МТ), індексу маси тіла (ІМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$, обчисленого шляхом ділення маси тіла в кілограмах (МТ) на величину зросту у метрах, піднесену до квадрата, обхвату талії (ОТ), визначення у венозній крові активності ферментів аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), рівня тригліцеридів (ТГ), показників загального аналізу крові з пальця та величини середнього еритроцитарного об'єму (СЕО) за допомогою гемоаналізатора, потім у венозній крові визначають можливу наявність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження, а потім визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами:

10 для чоловіків: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ(см)} - 65) \times \text{тригліцериди ТГ (ммоль/л)}$;
 15 для жінок: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ (см)} - 58) \times \text{тригліцериди ТГ (ммоль/л)}$,
 де \times - знак множення показників окремих величин,
 і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки;
 після чого визначають неінвазивний індекс ІА/Н (алкоголь/неалкоголь) за формулами:
 для чоловіків: $\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ:АЛТ}) - 0,406 \times \text{ТМТ} + 6,35$;
 25 для жінок: $\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ:АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ}$,
 де СЕО - середній еритроцитарний об'єм у фемтолітрах, АСТ - активність аспартат-амінотрансферази в МО/л, АЛТ - активність аланін-амінотрансферази в МО/л, \times - знак множення показників, $:$ - знак ділення;
 і при значенні ІА/Н менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки, далі визначають стан вуглеводного обміну (рівень глюкози крові натще, глюкози через 2 год. після їжі (пероральний тест толерантності до глюкози), глікозильований гемоглобін крові HbA1C) і при рівні глюкози крові натще більше 5,5, але менше 7,0 ммоль/л і/або рівні глюкози крові через 2 години більше 9,6, але менше 11 ммоль/л та вмісті глікозильованого гемоглобіну сироватки крові 5,9-6,5 % діагностують передіабет; який **відрізняється** тим, що на другому етапі призначають консервативне лікування, яке включає модифікацію способу життя із збільшенням рухового навантаження (мінімум 30 хвилин прогулянок пішки щодня) та корекцією харчового раціону (п'ять прийомів їжі протягом дня - 3 основні прийоми та 2 перекуси, обмеження легкозасвоюваних вуглеводів та тваринних жирів, достатня кількість питної води, 15 %-вий дефіцит добового калоражу); та медикаментозне лікування: есенціальні фосфоліпіди по 2 капсули 3 рази на добу та омега-3 поліненасичені жирні кислоти 1000 мг 1 раз на добу протягом 3-х місяців, після чого на третьому етапі лікування хворому відмінюють есенціальні фосфоліпіди та омега-3 поліненасичені жирні кислоти і рекомендують продовжити дотримуватися модифікованого способу життя та харчового раціону під контролем глюкозиметрії.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601