

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗУ ТА СТЕАТОГЕПАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF COMPLEX TREATMENT OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND STEATOSIS IN PATIENTS WITH PRE-DIABETES AND TYPE 2 DIABETES

Іван В. Чопей, Віталіна В. Івачевська, Ксенія І. Чубірко, Тарас І. Гряділь, Михайло М. Гечко

ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ», ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ, КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

РЕЗЮМЕ

Вступ: Робота присвячена оптимізації комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

Мета: Оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування у пацієнтів з неалкогольним стеатозом та стеатогепатитом у поєднанні з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали і методи: Проведено обстеження та лікування 117 хворих на НАЖХП на тлі предіабету та ЦД 2 типу. Вивчено поширеність неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом.

Результати: Доведено, що хворих на НАЖХП та предіабет слід відносити до групи дуже високого кардіоваскулярного ризику. Досліджено особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з НАЖХП на фоні предіабету та цукрового діабету 2 типу.

Доведено, що застосування терапевтичної схеми, яка включає збалансоване харчування з врахуванням добової потреби в білках, жирах та вуглеводах, щоденні 30-хвилинні прогулянки в швидкому темпі, розувастатин 10 мг/д та омега 3-ПНЖК 1000 мг/д й урсодезоксихолеву кислоту 10 мг/кг/д, у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, сприяє регресії ознак стеатозу.

Висновки: У пацієнтів з НАЖХП та предіабетом доведено наявність дуже високого кардіоваскулярного ризику.

Застосування комплексного лікування, забезпечило регресію ознак стеатозу у 14,29% ($p < 0,05$) пацієнтів, а також вірогідні зміни антропометричних даних, показників ліпідного й вуглеводного обмінів та трансаміназ ($p < 0,05$). У пацієнтів з НАЖХП на тлі ЦД 2 типу вищенаведена терапевтична схема з включенням до неї ситагліптину в дозі 100 мг/д сприяла регресії стеатогепатиту в стеатоз у 25,81% хворих ($p < 0,05$) та покращенню як антропометричних величин, так і показників ліпідного та вуглеводного обмінів ($p < 0,05$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лікування, неалкогольний стеатоз, неалкогольний стеатогепатит, урсодезоксихолева кислота, ситагліптин.

ABSTRACT

Introduction: Thesis is devoted to the optimization of complex treatment of nonalcoholic steatohepatitis and steatosis in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes by acting on carbohydrate and lipid metabolism as well as providing hepatoprotection.

Aim: Optimization of diagnostics and treatment in patients treatment of nonalcoholic steatohepatitis and steatosis in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes.

Material and methods: Examination and treatment of 117 patients with NAFLD and pre-diabetes and type 2 diabetes was performed.

Results: It has been proved that the use of a therapeutic scheme that includes a balanced diet, taking into account the daily requirement in proteins, fats and carbohydrates, daily 30-minute walks at a brisk pace, rosuvastatin 10 mg/d, omega-3 PUFA 1000 mg/d and ursodeoxycholic acid 10 mg/kg/d in patients with NAFLD and pre-diabetes facilitates regression of signs of steatosis. In patients with NAFLD and type 2 diabetes the above mentioned therapeutic scheme including sitagliptin 100 mg/d promotes regression of steatohepatitis in steatosis.

Conclusions: The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis and liver steatosis in patients with pre-diabetes has been studied. It has been proved that patients with NAFLD and pre-diabetes belong to the group with high cardiovascular risk. The features of metabolic disorders in patients with nonalcoholic fatty liver disease and pre-diabetes or type 2 diabetes were researched.

Differentiated treatment schemes of nonalcoholic steatosis and steatohepatitis in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes have been approved for use.

KEY WORDS: treatment, nonalcoholic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, ursodeoxycholic acid, sitagliptin.

ВСТУП

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), початковою стадією якої є стеатоз, що може прогресувати в стеатогепатит, в даний час вважається найчастішою причиною хронічних захворювань печінки в багатьох розвинених країнах [1, 2, 3].

Цікаво, що НАЖХП виявляється у пацієнтів з інсулінорезистентністю без ожиріння та без ЦД, а значить – при розвитку в осіб з нормальною вагою може бути предиктором ранніх метаболічних розладів і захворювань [3, 4, 5, 6,]. У ряді робіт показано, що НАЖХП підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) незалежно від інших предикторів і проявів МС і збільшує смертність від них в 1,8 рази [7, 8]. Так, жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу виявляється у 90% пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом та дисліпідемією [9]. Рекомендацій щодо ведення пацієнтів з НАЖХП, на основі проведення великих рандомізованих контрольованих досліджень, в даний час не існує. Більшість терапевтичних підходів базуються на корекції глікемії та зменшенні інсулінорезистентності, використовуючи препарати, що входять в схеми лікування ЦД 2 типу [10].

Вищенаведене підтверджує актуальність проблеми, а враховуючи ризики, які зумовлює поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та НАЖХП, спонукає до розробки ефективної схеми лікування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу на основі вивчення метаболічних порушень.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування у пацієнтів з неалкогольним стеатозом та стеатогепатитом у поєднанні з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

Завдання дослідження: 1. Дослідити порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на НАЖХП в поєднанні з предіабетом та ЦД 2 типу. 2. З'ясувати рівень кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з НАЖХП на тлі предіабету та цукрового діабету 2 типу. 3. Обґрунтувати та оцінити ефективність комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Метою першого етапу було вивчити поширеність неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у хворих з предіабетом, уточнити дані щодо поширеності різних форм НАЖХП у хворих з цукровим діабетом 2 типу, а також оцінити інформативність індексу ожиріння печінки для скринінгу стеатозу в порівнянні з даними УЗД. В роботу включено 141 пацієнта з предіабетом (I група) та цукровим діабетом 2 типу (II група).

Відібраних таким чином пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну обстежували на предмет наявності

в них ознак НАЖХП за допомогою ультразвукової діагностики, а також шляхом визначення індексу ожиріння печінки. Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки було підтверджено обома методами у 117 осіб із порушеннями вуглеводного обміну. Цих пацієнтів включено в другий етап дослідження.

Таким чином, пацієнти групи Ia (n=28) в якості гіполіпідемічної терапії приймали розувастатин 10 мг/д в комбінації з омега-3 ПНЖК в дозі 1000 мг/д та урсодезоксихолеву кислоту з розрахунку 10 мг/кг/д.

Пацієнти Ib групи (n=27) склали контрольну групу та, окрім розувастатину, не приймали лікарських засобів, проте дотримувались дієтичних рекомендацій та виконували дозоване фізичне навантаження.

Хворим групи IIa (n=31) до основної терапії метформіном з приводу цукрового діабету 2 типу було додано ситагліптин в дозі 100 мг/д, крім цього вони приймали розувастатин 10 мг/д, омега-3 ПНЖК по 1000 мг/д та урсодезоксихолеву кислоту з розрахунку 10 мг/кг/д.

Пацієнти групи IIb (n=31) приймали метформін 1000 мг/д в якості цукрознижувального препарату та розувастатин 10 мг/д.

Статистичну обробку результатів дослідження було виконано за допомогою електронних таблиць Excel for Windows-2003, яка входить у пакет програм Microsoft Office 2003, та програми «STATISTICA 8.0». Статистичний аналіз матеріалів, зведення результатів та узагальнення висновків виконані методом варіаційної статистики з урахуванням середніх величин (мода, медіана, середнє арифметичне) і середньої похибки ($M \pm m$), з оцінюванням достовірності значень за t-критерієм Стьюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Пірсона для виявлення зв'язків між отриманими показниками. За мінімальний поріг вірогідності приймали значення $p < 0,05$.

Для цього пацієнтів з НАЖХП та предіабетом/ЦД 2 типу було поділено на 2 групи: пацієнти з НАЖХП та предіабетом досліджуваної групи (Ia) та контрольної групи (Ib); пацієнти з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу досліджуваної групи (IIa) та контрольної групи (IIb).

Всі пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, які були включені у дослідження, в якості базового препарату отримували метформін в дозі 1000 мг/добу та ситагліптин в дозі 100 мг/д. Хворі з предіабетом гіпоглікемічних препаратів не приймали.

Враховуючи, що урсодезоксихолева кислота є антиапоптозним, цитопротекторним, імуномодуючим та протизапальним агентом, що широко використовується при захворюваннях печінки, в запропоновану комплексну схему лікування НАЖХП включено цей препарат в дозі 10 мг/кг/добу в один прийом за 2 години до нічного сну.

Всі пацієнти, включені в дослідження, приймали розувастатин в дозі 10 мг/д, враховуючи гіпотригліцеридемічні властивості омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), цей препарат включений в комплексне лікування пацієнтів з НАЖХП в дозі 1000 мг/д щодня.

РЕЗУЛЬТАТИ

Неалкогольну жирову хворобу печінки діагностовано у 98,4% хворих на цукровий діабет 2 типу, в тому числі стеатоз зустрічався у 54,84%, а стеатогепатит – у 45,16%. У осіб з предіабетом НАЖХП встановлено у 70,5%, з них у 85,45% – стеатоз та у 14,55% – стеатогепатит ($p < 0,05$). В клінічній картині пацієнтів з НАЖХП переважали такі скарги як метеоризм (у 43,59% хворих), загальна слабкість та біль у правому верхньому квадранті (у 29,9% пацієнтів). Дещо менша кількість хворих скаржилась на дискомфорт в черевній порожнині (28,21%), закрепи (21,37%) та відчуття гіркоти в ротовій порожнині (21,37%).

Визначення індексу ожиріння печінки паралельно з проведенням ультразвукової діагностики дозволило оцінити інформативність методу щодо скринінгу пацієнтів зі стеатозом. Так, у 8,33% пацієнтів дані УЗД підтверджували наявність стеатозу, а згідно індексу ожиріння печінки стеатоз не визначався. При цьому, у 16,27% хворих індекс ожиріння печінки вказував на можливий стеатоз печінки, в той час як ультразвукова діагностика не виявляла жодних змін властивих гепатостеатозу.

Таким чином, НАЖХП діагностовано у 70,5% пацієнтів з предіабетом та у 98,4% хворих на ЦД 2 типу. Причому, серед пацієнтів з предіабетом у 85,45% було встановлено стеатоз і тільки у 14,55% – стеатогепатит. В той час, як серед пацієнтів з ЦД 2 типу частка хворих зі стеатогепатитом була значно більшою – 45,16%, а зі стеатозом – 54,84%.

За результатами оцінки кардіоваскулярного ризику за допомогою Risk calculator (ACC/ANA ASCVD Risk Calculator) виявлено наявність дуже високого ризику у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом – $10,70 \pm 1,07\%$. В той час як у осіб з діагностованим предіабетом та відсутністю ознак НАЖХП кардіоваскулярний ризик склав $4,85 \pm 1,12\%$. Причому, враховуючи той факт, що у таких хворих кардіоваскулярний ризик достовірно нижчий, то саме наявність НАЖХП можна вважати предиктором дуже високого КВР. У хворих на НАЖХП на тлі цукрового діабету 2 типу цей ризик був у 2,5 рази більшим порівняно з хворими на НАЖХП на фоні предіабету та склав $25,05 \pm 3,56\%$ ($p < 0,05$).

Серед пацієнтів всіх груп спостерігалось статистично вірогідне зменшення маси тіла ($p < 0,05$). Однак більш виражену втрату маси тіла було виявлено у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу досліджуваних груп ($p < 0,01$). Причому, найбільший відсоток зменшення маси тіла відзначався у пацієнтів з ЦД 2 типу досліджуваної групи, що, ймовірно, зумовлено більшою масою тіла до лікування. Адже середнє значення ІМТ вказувало на ожиріння І ступеню, в той час, як у хворих з предіабетом – на надмірну вагу.

Так, через 12 місяців лікування середній показник ІМТ у пацієнтів з предіабетом досліджуваної групи зменшився на 18,98% ($p < 0,01$), а у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу досліджуваної групи – на 24,52% ($p < 0,05$). В той час, як серед хворих з предіабетом

контрольної групи через 12 місяців спостереження відбулось зменшення середнього показника ІМТ на 10,31% ($p < 0,05$), а серед пацієнтів з цукровим діабетом контрольної групи – на 8,16% ($p < 0,05$).

Отже, доведено більш виражений ефект щодо редукції маси тіла запропонованого комплексного підходу до лікування даної категорії хворих.

Проаналізувавши стан ліпідного обміну пацієнтів, встановлено позитивний ефект від застосування комбінації розувастатину в дозі 10 мг/д з омега-3 ПНЖК в дозі 1000 мг/д як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і у хворих на НАЖХП та цукровий діабет 2 типу. Через 12 місяців лікування спостерігалась тенденція до покращення показників ліпідного обміну у хворих, які приймали рекомендовану комбінацію ліків. Так, середнє значення показника загального холестерину пацієнтів з НАЖХП та предіабетом досліджуваної групи (група Іа) через 12 місяців лікування зменшилось на 37,96% ($p < 0,01$), показника ліпопротеїдів низької щільності – на 10,90% ($p < 0,01$), ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 12,21% ($p < 0,01$), тригліцеридів – на 40,23% ($p < 0,01$), коефіцієнта атерогенності – на 32,78% ($p < 0,01$). Середнє значення рівня ліпопротеїдів збільшилось на 42,19% ($p < 0,01$). При цьому, середнє значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування було достовірно нижчим, ніж середнє значення цього показника у практично здорових осіб ($p < 0,05$), середні значення рівнів ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та коефіцієнта атерогенності статистично не відрізнялись від відповідних показників осіб контрольної групи ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу досліджуваної групи також спостерігалось покращення показників загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності (на 11,42% при $p < 0,01$, на 8,84% при $p < 0,05$, на 32,0% при $p < 0,05$, на 33,47% при $p < 0,01$ та на 11,11% при $p < 0,05$ відповідно). Середнє значення коефіцієнта атерогенності через 12 місяців лікування порівняно з вихідними даними зменшилось на 30,63% ($p < 0,01$). Однак середні значення всіх показників ліпідного обміну пацієнтів Іа групи через 12 місяців були достовірно вищими ($p < 0,01$), ніж середні значення відповідних показників практично здорових осіб (група ІІ) ($p < 0,05$).

Зміна таких показників ліпідного обміну як загальний холестерин, ліпопротеїди високої щільності, тригліцериди та коефіцієнт атерогенності за період лікування була більш вираженою у пацієнтів Іа групи порівняно з пацієнтами Іа групи ($p < 0,01$). Зменшення середніх значень ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності у пацієнтів Іа та Іа груп статистично не відрізнялося ($p > 0,05$).

У пацієнтів з НАЖХП та предіабетом контрольної групи (група Іб) спостерігалось зменшення середнього

значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування на 17,60% ($p < 0,01$), тригліцеридів – на 15,31% ($p < 0,05$), а коефіцієнта атерогенності – на 12,13% ($p < 0,01$). Зміна інших показників ліпідного обміну у пацієнтів Іб групи не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

У хворих з ЦД 2 типу та НАЖХП контрольної групи (ІІб група) виявлено достовірне зменшення середнього значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування на 7,17% ($p < 0,05$), тригліцеридів – на 16,17% ($p < 0,05$), а коефіцієнта атерогенності – на 13,63% ($p < 0,01$). Зміна середніх значень ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності пацієнтів ІІб групи не була статистично достовірною ($p > 0,05$). Як у пацієнтів Іб групи, так і у пацієнтів ІІб групи середні значення показників ліпідного обміну через 12 місяців лікування були достовірно вищими, ніж середні значення відповідних показників практично здорових осіб (група ІІІ).

Таким чином, доказано ефективність комбінації розувастатину з омега-3 ПНЖК, що проявилось в покращенні показників ліпідного обміну як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами, які отримували тільки розувастатин. Проте повна корекція ліпідного обміну спостерігалась тільки в групі хворих з НАЖХП та предіабетом порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу. Це вказує на доцільність застосування комбінації розувастатин+омега-3 ПНЖК у пацієнтів з НАЖХП ще на стадії предіабету.

Статистичний аналіз показників вуглеводного обміну демонструє покращення показників у пацієнтів Іа та ІІа груп. Так, середній показник рівня глюкози крові натще у пацієнтів Іа групи через 12 місяців зменшився на 12,19% від вихідного рівня ($p < 0,01$). Середнє значення показника глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів цієї ж групи зменшилось через 12 місяців на 9,15% ($p < 0,05$), а середнє значення індексу НОМА-ІR – на 15,93% ($p < 0,01$).

Статистично достовірної зміни середніх значень показників глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності у пацієнтів Іб групи не виявлено ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів ІІа групи спостерігалась тенденція до компенсації цукрового діабету 2 типу: середнє значення рівня глюкози крові натще через 12 місяців лікування зменшилось на 24,37% ($p < 0,01$). Середнє значення показника глікозильованого гемоглобіну через 12 місяців зменшилось на 23,05% ($p < 0,01$), а середнє значення індексу НОМА-ІR – на 24,02% ($p < 0,01$).

Серед пацієнтів ІІб групи через 12 місяців лікування спостерігалось статистично вірогідне зростання середнього значення індексу НОМА-ІR на 10,69% ($p < 0,05$). Однак середні значення рівня глюкози крові натще та глікозильованого гемоглобіну через 12 місяців лікування вірогідно зменшились на 15,54% та 17,56% відповідно ($p < 0,01$).

ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження підтверджують, що застосування ситагліптину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу призводить до стимуляції секреції інсуліну і як наслідок – до зниження рівня глікемії після прийому їжі, а також до пригнічення секреції глюкагону, який стимулює процеси гліколізу в печінці [11]. Таким чином, механізм дії ситагліптину дозволяє контролювати і рівень глюкози крові натще, і постпрандіальну глікемію, і глікозильований гемоглобін, тим самим забезпечуючи повний глікемічний контроль.

Отже, ефект від застосування запропонованої терапії у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом або ЦД 2 типу виявився кращим по відношенню до показників вуглеводного обміну у хворих з ЦД 2 типу ($p < 0,01$). Це можна пояснити тим, що пацієнти ІІа групи, на відміну від хворих Іа групи, окрім розувастатину, омега-3 ПНЖК та урсодезоксихолевої кислоти, у складі комплексної терапії отримували також ситагліптин в комбінації з метформіном.

Аналізуючи показники цитолізу у пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування, виявлено зменшення середнього значення активності АЛТ (відносно його вихідного рівня) на 17,03% ($p < 0,05$), а активності АСТ – на 19,71% ($p < 0,05$).

Середнє значення активності АЛТ у пацієнтів ІІа групи через 12 місяців лікування зменшилось на 16,68% ($p < 0,05$), а АСТ – на 17,10% ($p < 0,05$). При цьому середні значення активності АЛТ та АСТ у пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування статистично не відрізнялись від середніх значень відповідних показників практично здорових осіб ($p > 0,05$). А середні значення активності АЛТ та АСТ у пацієнтів ІІа групи через 12 місяців лікування були достовірно вищими, ніж середні значення активності АЛТ та АСТ у практично здорових осіб ($p < 0,05$).

У пацієнтів Іб групи спостерігалось статистично достовірне збільшення середнього значення активності АЛТ на 17,71% ($p < 0,05$) через 12 місяців лікування. Зміна середніх значень активності АЛТ та АСТ у пацієнтів ІІб групи не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

Встановлені лабораторні результати застосування запропонованої терапевтичної схеми доводять позитивну динаміку зміни показників трансаміназ, яка була більш значимою у пацієнтів з предіабетом, ніж у осіб, що мали ЦД 2 типу.

Аналіз ультразвукового дослідження печінки показав, що у 14,29% пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування спостерігалась повна регресія ознак стеатозу ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними. Також зменшувалась кількість пацієнтів зі стеатогепатитом у Іа групи, проте ці зміни були недостовірними ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів ІІа групи відмічено позитивну динаміку, однак повної регресії ознак стеатозу не виявлено у жодного хворого цієї групи. Кількість пацієнтів з стеатогепатитом у ІІа групі зменшилась

через 12 місяців вдвічі ($p < 0,05$). Кількість хворих на стеатоз та стеатогепатит у Іб та ІІб групах під впливом лікування вірогідно не змінилась ($p > 0,05$).

Таким чином, комплексна терапія хворих на стеатоз та стеатогепатит була ефективною як у пацієнтів з предіабетом, так і у пацієнтів з ЦД 2 типу. Слід відмітити більш виражений терапевтичний ефект у групі пацієнтів з предіабетом.

Серед пацієнтів усіх груп через 12 місяців лікування виявлено статистично вірогідне зменшення середнього показника кардіоваскулярного ризику. Однак середні значення показника КВР пацієнтів як Іа групи, так і ІІа групи, які отримували запропоновану програму комплексного лікування, були достовірно нижчим, ніж відповідні показники хворих Іб та ІІб груп ($p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з НАЖХП та предіабетом доведено наявність дуже високого кардіоваскулярного ризику ($10,70 \pm 1,07\%$), що є достовірно вищим в порівнянні з хворими на предіабет без НАЖХП ($4,85 \pm 1,12\%$, $p < 0,05$) та дозволяє вважати НАЖХП предиктором кардіоваскулярного ризику. У хворих на НАЖХП на тлі ЦД 2 типу цей ризик був у 2,5 рази більшим ($25,05 \pm 3,56\%$, $p < 0,01$) у порівнянні з хворими на НАЖХП з предіабетом.

Застосування комплексного лікування, яке включало дієтотерапію з розрахунком добового калоражу та збільшенням фізичної активності (щоденні 30-хвилинні прогулянки в швидкому темпі), урсодезоксихолеву кислоту 10 мг/кг/д, розувастатин 10 мг/д, омега 3-ПНЖК 1000 мг/д, у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом забезпечило регресію ознак стеатозу у 14,29% ($p < 0,05$) пацієнтів, а також вірогідні зміни антропометричних даних, показників ліпідного й вуглеводного обмінів та трансаміназ ($p < 0,05$). У пацієнтів з НАЖХП на тлі ЦД 2 типу вищенаведена

терапевтична схема з включенням до неї ситагліптину в дозі 100 мг/д сприяла регресії стеатогепатиту в стеатоз у 25,81% хворих ($p < 0,05$) та покращенню як антропометричних величин, так і показників ліпідного та вуглеводного обмінів ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. P. Loria, L.E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.], NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010. 42(4). 272–282.
2. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Noninvasive Methods of Diagnosing Hepatic Steatosis, *Saudi J Gastroenterol.* 2015. 21(2). 64–70.
3. S. Caldwell, C. Argo, Caldwell S. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2010. Vol. 28 (1). 162–168.
4. H. Zhang, C. Gao, L. Fang [et al.], Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2013. 48. 78–87.
5. M.O. Rakoski, A.G. Singal, M.A. Rogers [et al.], Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010. 32. 1211–1221.
6. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes care.* 2012. Vol. 35. Supp. 1.
7. J. Frohlich, A. Al-Sarraf, Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol.* 2013. 22. 16–18.
8. R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald [et al.], Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project. *Eur. heart J.* 2003. 24. 987–1003.
9. P.E. Marik, J. Varon, Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2009. 32. 365–372.
10. N.A. Johnson, J. George, Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010. 52. 370–381.
11. A. Neumann, A. Weill, P. Ricordeau [et al.], Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012. 55. 1953–1962.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Іван В. Чопей

вул. Собранецька, 148,
88017, Ужгород, Україна.
тел.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadestano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017