

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ, АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ, НОРМАЛЬНОЮ ВАГОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Л.В. Журавльова, А.В. Власенко

*Харківський національний
медичний університет*

Резюме

У статті наведено результати дослідження впливу комбінованої терапії з використанням препаратів урсодезоксихолевої, альфа-ліпоєвої кислоти та тіотриазоліну на показники вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів, стан системи антиоксидантного захисту і переокисного окислення ліпідів, рівень гомоцистеїну в сироватці крові 53 хворих на цукровий діабет типу 2 в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки, нормальною вагою тіла та ожирінням. Під впливом проведеного лікування встановлено достовірне зменшення синдромів білково-енергетичної недостатності функції печінки, цитолізу, холестази, ендотеліальної дисфункції, зменшення вторинної інсулінорезистентності, що покращувало перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет типу 2, сприяло задовільній компенсації цукрового діабету, знижувало відсоток його пізніх ускладнень.

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, холесекреторна функція печінки, дисліпідемія, цукровий діабет типу 2, ожиріння, пункційна біопсія печінки.

Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найбільш поширених захворювань людини. Він посідає одне з провідних місць серед хвороб, що призводять до ранньої втрати працездатності та смерті людей [1, 2]. Одним із найтяжчих пізніх ускладнень цукрового діабету (ЦД), поширеність якого невпинно збільшується та перевищує 300 млн осіб в основному за рахунок ЦД типу 2, ще на доклінічних стадіях є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [3, 6, 11]. НАЖХП є найчастішою хронічною патологією печінки у світі та сягає в різних популяціях близько 33% [5, 10]. У розвитку неалкогольного стеатогепатиту виділяють декілька етапів, які включають жиро-

© Л.В. Журавльова, А.В. Власенко

ву інфільтрацію печінки, окислювальний стрес, ендотоксिनопосередковане ураження [9, 12]. Інфільтрація печінки жирними кислотами сприяє утворенню фіброзної тканини [7, 13].

Стеатогепатоз (діабетичний гепатит) може виявлятися в усіх вікових групах, але частота його зростає з віком (після 45 років). Факторами ризику, які сприяють прогресуванню жирової дистрофії печінки, є похилий вік, надлишкова маса тіла, цукровий діабет, співвідношення АСТ/АЛТ >1. До ендогенних етіологічних факторів НАЖХП належать метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет типу 2, гіперліпідемія. До екзогенних етіологічних факторів відносять тривале парентеральне харчування, незбалансоване за вмістом

вуглеводів і жирів, недостатність білка в раціоні з надлишком вуглеводів, швидке схуднення [4, 7, 8, 14]. «Адаптована клінічна настанова: НАЖХП» не дає нам чіткої відповіді щодо оптимальної медикаментозної терапії.

На даному етапі потребує уточнення вибір схем коригуючої терапії НАЖХП при ЦД.

Мета роботи — визначити ефективність використання комплексу препаратів урсодезоксихолевої, альфа-ліпоевої кислоти та тіотриазоліну у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки з нормальною вагою тіла й ожирінням.

Матеріали та методи

Обстежено 53 хворих середнього та похилого віку. До першої групи увійшли 26 хворих, які страждали на ЦД типу 2 з нормальною вагою тіла в поєднанні з НАЖХП, другу групу становили 27 хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням, які перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова.

Основні діагностичні критерії:

- гепатомегалія — у 16 хворих 1-ї групи та 22 хворих 2-ї групи;
- болі в правому підребер'ї — у 12 хворих 1-ї групи та 15 хворих 2-ї групи;
- тяжкість у правому підребер'ї — у 8 хворих 1-ї групи та 13 хворих 2-ї групи.

Поверхня печінки була гладкою, край печінки — заокруглений або гострий, консистенція — однорідною, еластичною.

Астенічний синдром спостерігався майже в усіх групах обстежених хворих, але здебільшого у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням.

Метеоризм мав місце в 6 хворих 1-ї групи, 15 хворих 2-ї групи.

Гіркота в роті визначалась у 5 хворих 1-ї групи та 12 хворих 2-ї групи.

У хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням спостерігалися вищі показники систолічного ($170 \pm 0,03$ мм рт. ст.) та діастолічного ($90 \pm 0,02$ мм рт. ст.) артеріального тиску порівняно з хворими на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП із нормальною вагою тіла ($160 \pm 0,05$ мм рт. ст. та $85 \pm 0,03$ мм рт. ст. відповідно).

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет типу 2 (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118), діагностика ЦД типу 2 проводилася за вивченням стану вуглеводного обміну — дослідження середньодобового вмісту глюкози сироватки крові натщесерце (ГКН), глюкози сироватки крові після навантаження (ГКП), амплітуди добових коливань глюкози сироватки

крові (ГКА), визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Для верифікації діагнозу НАЖХП проводилося визначення функціонального стану печінки з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. З метою визначення стану холесекреторної функції печінки проводилося дослідження вільних та кон'югованих жовчних кислот у сироватці крові. Проводилося визначення стану білкового (загальний білок і білкові фракції сироватки крові), пігментного (загальний білірубін і його фракції), ферментного (аспарагінова амінотрансфераза (АСТ), аланінова амінотрансфераза (АЛТ), гаммаглутамілтранспептидаза (ГГТП), лужна фосфатаза (ЛФ)) обмінів та вмісту гомоцистеїну в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу, а також ліпідного обміну за результатами дослідження загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора Statfax 1904 plus і тест-наборів фірми Bio Merieux (Франція). Для визначення тригліцеридів (ТГ) використовували тест-систему Sentinel (Італія). Усім хворим проводилося ультразвукове дослідження печінки. Проведено пункційну біопсію печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптату печінки в 15 хворих із визначенням індексу гістологічної активності за R.G. Knodell et al. (1981) і ступеня фіброзу за V.J. Desmet, J. Sciot (1994). Біоптати печінки отримували шляхом черезшкірної чи лапароскопічної прицільної біопсії. Для напівкількісної морфометрії виконували забарвлення зрізів гематоксилін-еозином. Морфометричні дослідження виконували за В.А. Сипливім (2000). Стадію фіброзу визначали за Е. Brunt (2000). Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за спеціальними програмами із застосуванням параметричних (t-критерій Стьюдента) методів варіаційної статистики та за допомогою програми Microsoft Excel із використанням багатовимірною кореляційного аналізу.

Використані такі терапевтичні схеми. З метою запобігання ризику розвитку при ЦД типу 2 пізніх ускладнень, мікро- та макросудинних ускладнень хворі на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП і нормальною вагою тіла отримували комплексне лікування, що включало: збалансоване харчування, препарати сульфанілсечовини III генерації з додатковою інсулінотерапією в окремих випадках, інгібітори АПФ (лізиноприл), дезагреганти, ангіопротектори та додатково препарати урсодезоксихолевої кислоти перорально щоденно по 10 мг/кг/добу на ніч та препарати альфа-ліпоевої кислоти по 600 мг на добу внутрішньовенно крапельно

протягом 10 днів із подальшим переходом на пероральний прийом препарату по 600 мг на добу впродовж 20 днів.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу, групі хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням для покращення функціонального стану печінки, усунення розладів холеретичної функції печінки, поліпшення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, концентраційної здатності жовчного міхура та прискорення всмоктування основних компонентів жовчі слизовою оболонкою жовчного міхура, зниження абдомінального ожиріння було запропоновано збалансоване харчування, препарати метформіну з додатковою інсулінотерапією в окремих випадках, інгібітори АПФ (лізиноприл 10 мг/добу), дезагреганти, антикоагулянти в поєднанні з використанням 2,5% тіотриазоліну по 2,0 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів із подальшим переходом на пероральне використання препарату по 1 таблетці три рази на день протягом 20 днів та препарати альфа-ліпоєвої кислоти — по 600 мг на добу внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів із подальшим переходом на пероральний прийом препарату по 600 мг на добу впродовж 20 днів.

Результати та їх обговорення

Після проведеного комплексу лікувальних заходів у 21 (100%) пацієнта 1-ї клінічної групи по завершенні лікування відмічалася зменшення больового (20-95,2% хворих), диспепсичного (18-85,7% хворих), астено-невротичного (19-90,5% хворих) синдромів та майже повне їх усунення у 22 (100%) хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням, в усіх обстежених хворих наприкінці лікування зникали дискомфорт у правому підбер'ї і гіркота в роті.

По завершенні лікування у хворих обох груп відбулося покращення загального стану та зміни деяких біохімічних показників (табл. 1). Так, аналізуючи зміни показників вуглеводного і білкового обмінів у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП, у динаміці лікування відмічалася достовірно зниження показників ГКН, ГКП, ГА, НбА1с. При цьому показники ГКН, ГКП, ГА, НбА1с у хворих 1-ї групи були достовірно нижчі за аналогічні показники в пацієнтів 2-ї групи, що є підтвердженням кращої компенсації вуглеводного обміну.

Під впливом проведеної терапії покращувалися показники білкового балансу: хворі обох груп мали достовірно підвищення концентрації загального білка та альбумінів крові, пацієнти 2-ї групи мали достовірно вищий рівень загального білка, ніж хворі 1-ї групи. α_1 -глобуліни були достовірно знижені в усіх хворих, але максимально — у пацієнтів 2-ї групи. Рівень γ -глобулінів у сироватці крові був достовірно знижений у обох групах, але максимальні значення сягнули у хворих 2-ї групи. Коефіцієнт А/Г мав тенденцію до підвищення в 1-й групі та достовірно збільшення в 2-й групі як порівняно з контрольними значеннями, так і з показниками 1-ї групи. Тимолова проба була достовірно знижена у хворих 1-ї і 2-ї груп, але показники 2-ї групи були достовірно вищими, ніж у хворих 1-ї групи.

Отже, при лікуванні хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП за допомогою запропонованих терапевтичних схем можна зробити висновок про покращення вуглеводного та білкового обмінів, зменшення білково-енергетичної недостатності печінки, покращення структурно-функціонального стану гепатоцитів.

По завершенні лікування спостерігалися суттєві зміни ферментного, пігментного обмінів, балансу гомоцистеїну і холеретичної функції печінки (табл. 2). У хворих 1-ї та 2-ї груп спостерігалася достовірно зниження активності індикаторних ферментів — АСТ, АЛТ, достовірно зниження рівня екскреторних ферментів — гаммаглутаміл-транспептидази, лужної фосфатази в сироватці крові та нормалізація показників пігментного обміну — достовірно знижувався рівень загаль-

Таблиця 1. Показники вуглеводного і білкового обмінів у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП із нормальною вагою тіла та ожирінням у динаміці лікування (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі					
		1-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП і нормальною масою тіла) (n=26)			2-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП та ожирінням) (n=27)		
		до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
ГКН, ммоль/л	3,85±8,18	9,45±0,23*	7,5±0,23	<0,05	11,5±0,23*	9,5±0,23*	<0,05
ГКП, ммоль/л	4,79±0,24	11,4±0,21*	9,4±0,20	<0,05	13,4±0,26*	11,4±0,26*	<0,05
ГА, ммоль/л	1,46±0,18	2,42±0,08*	1,87±0,07	<0,05	2,8±0,08*	2,2±0,08*	<0,05
НбА1с, %	4,72±0,04	9,32±0,21*	7,3±0,21	<0,05	9,8±0,21*	7,8±0,20*	<0,05
Заг. білок, г/л	68,0±0,73	63,3±0,13*	66,5±0,14	<0,05	62,0±0,21*	65,9±0,20*	<0,05
Альбуміни, %	56,1±0,38	50,3±0,25*	54,0±0,23	<0,05	50,5±0,15*	55,7±0,19*	<0,05
α_1 -глобуліни, %	7,58±0,18	8,72±0,27*	7,8±0,14	<0,05	9,05±0,11*	7,6±0,10	<0,05
α_2 -глобуліни, %	9,44±0,28	9,38±0,16	9,4±0,15	>0,05	9,15±0,12	9,3±0,11	>0,05
β -глобуліни, %	11,2±0,28	12,1±0,29*	12,7±0,27	>0,05	11,2±0,22	11,6±0,23*	>0,05
γ -глобуліни, %	15,6±0,27	18,9±0,19*	16,1±0,17	<0,05	20,1±0,15*	17,3±0,14*	<0,05
Коеф. А/Г	1,27±0,02	1,04±0,01*	1,17±0,01	<0,05	1,01±0,01*	1,18±0,09	<0,05
Тимолова проба, од.	2,08±0,08	7,8±0,16*	2,5±0,14	<0,05	9,5±0,33*	2,8±0,11*	<0,05

Примітка: p<0,05 при порівнянні ідентичних показників у динаміці лікування; * — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників між групами після лікування; ** — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників до лікування в групах із контролем.

ного та кон'югованого білірубину в сироватці крові, набувши максимального зниження у хворих 2-ї групи, нормобілірубінемія, яка свідчила на користь регресування процесів клітинно-печінкової недостатності та синдрому цитолізу в обстежених хворих, що було вірогідним свідченням зменшення клітинно-печінкової недостатності та регресії синдрому цитолізу. Концентрація гомоцистеїну невпинно достовірно знижувалася.

Зниження рівня екскреторних ферментів — лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази та всіх жовчних кислот свідчило про усунення синдрому холестазу та відновлення жовчовивідної функції клітин печінки, що, імовірно, пов'язано з терапевтичними ефектами урсодезоксихолевої кислоти, яка конкурує з токсичними жовчними кислотами в процесі абсорбції в тонкій кишці і на мембрані гепатоциту. При пероральному прийомі в загальному пулі жовчних кислот частка УДХК збільшується до 60%. Це призводить до зменшення всмоктування токсич-

них жовчних кислот та надходження їх у печінку. Урсодезоксихолева кислота здатна вбудовуватися в клітинну мембрану, яка стає більш стійкою до пошкоджуючої дії токсичних жовчних кислот. Збільшення секреції та стимулюючий вплив на транспорт жовчних кислот і органічних аніонів у гепатоцитах при використанні УДХК здійснюється завдяки позитивному впливу на холестаза.

На тлі проведеної терапії в пацієнтів 1-ї групи (табл. 3) зафіксовано достовірне зниження в сироватці крові рівня загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, КА, достовірне підвищення ХС ЛПВЩ. Рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ був достовірно нижчий порівняно з показниками до лікування, а коефіцієнт атерогенності, ХС ЛПВЩ, навпаки, достовірно зростали.

Аналізуючи частоту виявлення типів гіперліпідемій у хворих 1-ї та 2-ї клінічних груп, слід відзначити, що в 1-й і 2-й групах пацієнтів із нормоліпідемією до лікування було лише по одному (0,73%). Після проведеного лікування ця кіль-

Таблиця 2. Показники ферментного, пігментного обмінів, гомоцистеїну і холеретичної функції печінки у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП із нормальною вагою тіла та ожирінням у динаміці лікування (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі					
		1-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП і нормальною масою тіла) (n=26)			2-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП та ожирінням) (n=27)		
		до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
АСТ, ммоль/л	0,43±0,05	0,66±0,09*	0,52±0,09	<0,05	0,74±0,01*	0,54±0,02	<0,05
АЛТ, ммоль/л	0,48±0,05	0,82±0,01*	0,57±0,02	<0,05	0,83±0,02*	0,58±0,02	<0,05
ГГТП, мккат/л	3,6±0,13	8,8±0,11*	4,2±0,12	<0,05	9,0±0,13*	4,5±0,13	<0,05
ЛФ, ВЕ	1,81±0,11	4,5±0,15*	2,6±0,10	<0,05	6,2±0,12*	2,7±0,10	<0,05
Заг. білірубін, мкмоль/л	10,6±0,35	12,7±0,38*	9,6±0,29	<0,05	14,8±0,35*	10,4±0,33*	<0,05
Кон. білірубін, мкмоль/л	3,5±0,17	6,98±0,17*	4,14±0,14	<0,05	8,2±0,15*	5,2±0,15*	<0,05
Гомоцистеїн, мкмоль/л	6,08±0,9	25,5±0,2*	12,3±0,22	<0,05	27,4±0,21*	12,8±0,17*	<0,05
ТХ, мкмоль/л	4,8±0,39	8,0±0,13*	6,0±0,12	<0,05	8,1±0,13*	6,1±0,16	<0,05
ГХ, мкмоль/л	5,7±0,35	9,0±0,13*	6,7±0,13	<0,05	9,3±0,13*	6,8±0,11	<0,05
ГХДХ + ГДХ, мкмоль/л	3,45±0,19	7,0±0,13*	4,4±0,09	<0,05	7,6±0,13*	4,6±0,09	<0,05
Х, мкмоль/л	3,0±0,27	6,3±0,14*	4,0±0,14	<0,05	7,0±0,13*	4,3±0,12	<0,05
ДХ, мкмоль/л	11,2±0,29	17,6±0,23*	11,9±0,22*	<0,05	19,1±0,21*	12,5±0,19*	<0,05
Сума ЖК, мкмоль/л	27,8±0,72	48,4±0,75*	33,0±0,53*	<0,05	51,1±0,7*	34,3±0,44*	<0,05

Примітка: p<0,05 при порівнянні ідентичних показників у динаміці лікування; * — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників між групами після лікування; ** — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників у групах із контролем.

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП із нормальною вагою тіла та ожирінням у динаміці лікування (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі					
		1-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП і нормальною масою тіла) (n=26)			2-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП та ожирінням) (n=27)		
		до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
ЗХС, ммоль/л	5,19±0,34	6,9±0,14*	6,0±0,09	<0,05	7,05±0,13*	5,9±0,08	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,22±0,15	3,0±0,07*	2,6±0,06	<0,05	3,3±0,1*	2,7±0,07	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35±0,08	1,07±0,09*	1,22±0,02	<0,05	1,03±0,02*	1,19±0,01	<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,3±0,22	4,42±0,12*	3,75±0,08	<0,05	4,51±0,11*	3,88±0,09	<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,01	1,39±0,03*	1,2±0,03	<0,05	1,5±0,04*	1,23±0,03	<0,05
КА, од.	3,84±0,17	6,47±0,19*	4,96±0,15	<0,05	6,97±0,25*	5,0±0,12	<0,05

Примітка: p<0,05 при порівнянні ідентичних показників у динаміці лікування; * — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників між групами після лікування; ** — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників у групах із контролем.

кість у 1-й групі збільшилася до 3 (2,2%) хворих, а в 3-й групі — до 2 (1,46%). У результаті запропонованої терапії відбулося збільшення кількості хворих із I типом гіперліпідемії (у 1-й групі з 5 (3,65%) до 8 (5,84%), а в 2-й групі з 3 (2,19%) до 7 (5,1%)). У 1-й групі кількість хворих із IIa типом гіперліпідемії в процесі лікування дещо зменшилася (з 8 (5,84%) до 7 (5,1%)), тоді як у 2-й групі, навпаки, кількість цих пацієнтів збільшилася із 7 (5,1%) до 9 (6,57%). Також спостерігалось зменшення кількості хворих із IIb типом гіперліпідемії як у 1-й (до лікування — 5 (3,65%), після лікування — 3 (2,19%)), так і в 2-й групах (до лікування — 6 (4,38%), після лікування — 4 (2,92%)). Хворих із IV типом гіперліпідемії до лікування в 1-й групі було 2 (1,46%), а в 2-й групі — 4 (2,92%).

Під час аналізу структури фібротичних змін були встановлені ознаки дрібно- та великокраплинного стеатозу, змішаний фіброз моно- і мультилобулярного поширення з помірно вираженими ознаками паренхіматозної та стромальної реакції (рис. 4), при цьому вираженість стеатогепатиту була прямо пропорційна ступеню ожиріння, проявам больового, диспепсичного, астено-невротичного синдромів. Загальний інфільтрат був представлений здебільшого нейтрофілами, лімфоцитами, мононуклеарними клітинами, подекуди невеликою кількістю дрібних тілець Меллорі (рис. 2, 3), склерозом перипортальних трактів із розширенням синусоїдів та апоптозом гепатоцитів (рис. 1). Поряд із цим висновки про наявність стеатозу печінки при УЗД базувалися на деякому збільшенні розмірів печінки, здебільшого її лівої частки, помірному підвищенні її ехогенності, але збереженій однорідності структури, збідненні кров'яного русла на периферії печінки та зниженні звукопровідності печінкової тканини.

Проведені лікувальні заходи в обстежених хворих суттєво знижували гіперглікемію та дисліпідемію. Схуднення та збільшення чутливості клітин до інсуліну супроводжувалися покращенням біохімічних і гістологічних показників. Паралельно із цим відбувалося покращення архітекtonіки та ехоструктури печінки, зменшення її розмірів при ультразвуковому дослідженні.

Після проведеного лікування в обстежених хворих відмічалось усунення диспепсичного, астено-невротичного та больового синдромів. Завдяки здатності урсодезоксихолевої кислоти покращувати взаємодію інсуліну та його тканинних рецепторів, збільшувати захоплення та утилізацію глюкози м'язовими тканинами, гальмувати процеси глюконеогенезу та кетогенезу відбувалося суттєве покращення вуглеводного обміну: зменшувався рівень глюкози сироватки крові натщесерце, середньої постпрандіальної глікемії, амплітуди добових коливань рівня глі-

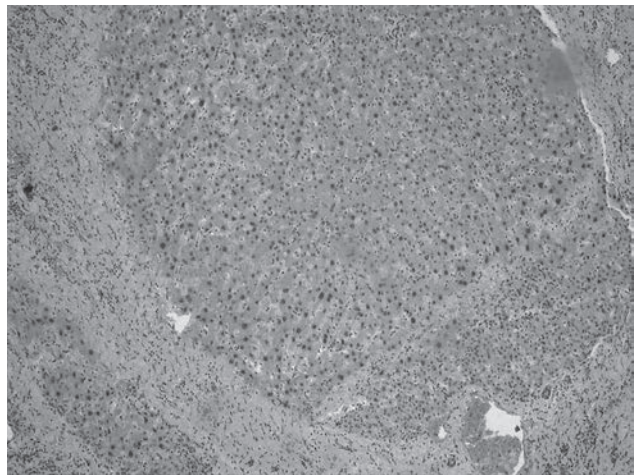


Рис. 1. Хвора К-а, історія хвороби № 14239. Склероз перипортальних трактів із наявністю розширених, переповнених кров'ю перипортальних вен. У маргінальних відділах часток велика кількість двоядерних гепатоцитів

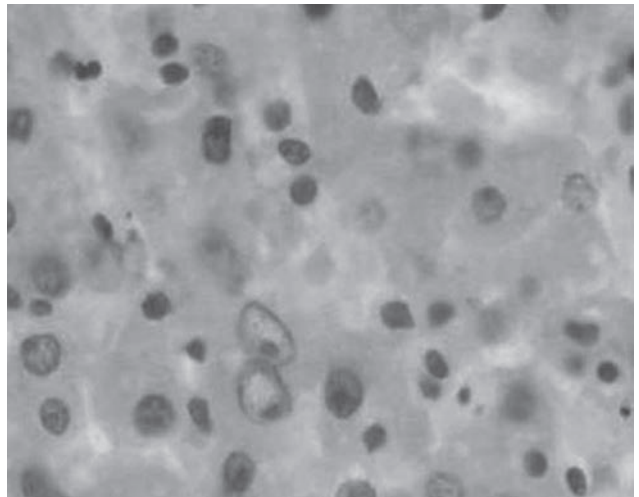


Рис. 2. Хворий О-й, історія хвороби № 14600. Апоптоз гепатоцитів, різко просвітлена цитоплазма гепатоцитів із наявністю згущень у субмембранній зоні

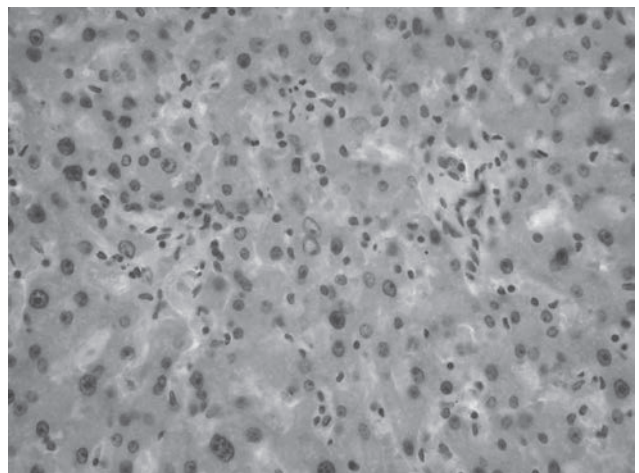


Рис. 3. Хворий М-о, історія хвороби № 16734. Апоптоз гепатоцитів, різко просвітлена цитоплазма гепатоцитів із наявністю згущень у субмембранній зоні

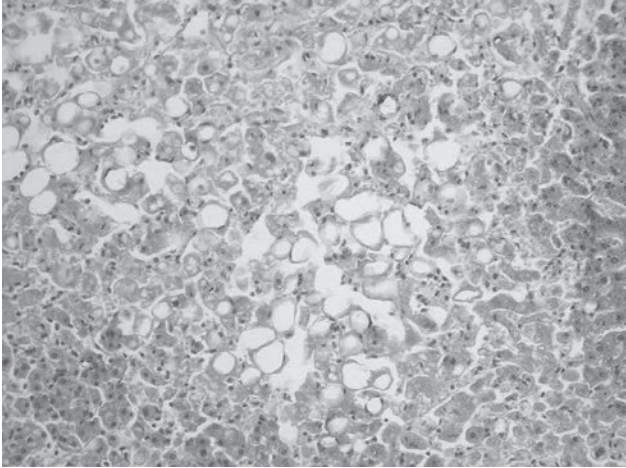


Рис. 4. Хворий В-а, історія хвороби № 11356. У 3-й зоні ациносу — жирові кісти із загибеллю гепатоцитів. У прилеглих відділах — виражена білкова дистрофія гепатоцитів із наявністю вираженої еозинофілії цитоплазми

кемії, знижувався рівень глікозильованого гемоглобіну. Альфа-ліпоева кислота мала виражену ліпотропну дію: достовірно знижувався рівень загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Запропонований варіант лікування забезпечував зменшення проявів гіпергомоцистеїнемії. Покращувалася білково-синтетична функція печінки — достовірно збільшувався вміст альбумінів сироватки крові. Застосування альфа-ліпоевої кислоти позитивно впливало на

холесекреторну функцію печінки: знижувався вміст вільних, кон'югованих та суми жовчних кислот як показник відновлення холеретичної функції печінки.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Наявність НАЖХП у хворих на ЦД типу 2 з нормальною вагою тіла та ожирінням викликає незадовільну компенсацію вуглеводного обміну та погіршує усі види обмінів, що викликає тяжкі ускладнення цукрового діабету.
2. Наявність супутнього ожиріння у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП негативно впливає на перебіг захворювання, сприяє зниженню ефективності лікування, призводить до ранньої інвалідизації та смертності.
3. Проведені лікувальні заходи були патогенетично обґрунтованими та сприяли нормалізації показників вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного та ліпідного балансу в більшості хворих, зменшенню гіпоксії та ішемії печінкової тканини.
4. Диференційоване лікування хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП, ожирінням та нормальною вагою тіла з використанням комплексу препаратів урсодезоксихолевої, альфа-ліпоевої кислоти та тіотриазоліну мало більш виражений терапевтичний ефект, що покращувало компенсацію цукрового діабету.

Список використаної літератури

1. Бирюкова Е.В., Родионова С.В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени — болезни современности // Медицинский альманах. — 2017. — № 6 (51). — С. 130-135.
2. Боднар П.М. Патогенетичне обґрунтування діагностичних і лікувальних заходів у хворих на цукровий діабет 2 типу / П.М. Боднар, О.М. Приступок, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко, Н.М. Кобиляк, Л.О. Приступок // Медична наука України. — 2015. — Т. 11, № 3-4. — С. 37-44.
3. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему // Лечащий врач. — 2010. — Т. 5, № 5. — С. 57-61.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатологии. — 2012. — № 2. — С. 3-12.
5. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа / А.А. Шиповская, Н.А. Ларина, И.В. Курбатова, О.П. Дуданова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2016. — № 3-4. — С. 23-24.
6. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, Е.В. Винницкая // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89, № 2. — С. 59-65.
7. Філіпова О.Ю. Зміни прямих маркерів фіброзу печінки у хворих зі стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу на тлі ожиріння та патології біліарного тракту // Запорозький медичний журнал. — 2017. — Т. 19, № 2 (101). — С. 168-171.
8. Blum A., Socea D., Sirchan R. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus // QJM. — 2016. — Vol. 109 (12). — P. 791-796.
9. Hepatic steatosis estimated microscopically versus digital image analysis / A.R. Hall, A.P. Dhillon, A.C. Green et al. // Liver Int. — 2013. — Vol. 33 (6). — P. 926-935.
10. Joseph J.J., Golden S.H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2017. — Vol. 1391 (1). — P. 20-34.
11. Karter A.J., Warton E.M., Lipska K.J. et al. Development and Validation of a Tool to Identify Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Hypoglycemia-Related Emergency Department or Hospital Use // JAMA Intern. Med. — 2017. — Vol. 177 (10). — P. 1461-1470.
12. Libo Y., Xiaohong L., Feng Y. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies // Endocrine Research. — 2016. — Vol. 41 (2). — P. 158-165.
13. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome // Clinics in Dermatology. — 2018. — Vol. 36 (1). — P. 14-20.
14. Porcellati F., Lin J., Lucidi P. et al. Impact of patient and treatment characteristics on glycemic control and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiated to insulin glargine or NPH: A post hoc, pooled, patient-level analysis of 6 randomized controlled trials // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96 (5). — P. 6022.

Надійшла до редакції 25.04.2019 р.