

## Комплексна терапія пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та цукровим діабетом 2-го типу

Л.В.Журавльова, О.О.Бабичева

Харківський національний медичний університет  
Харків, Україна

Обстежено 40 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу в динаміці лікування актовегіном та тіотриазоліном. Програма дослідження включала верифікацію клінічного діагнозу, визначення порушень метаболізму вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів, вивчення стану реологічних властивостей крові, оцінку структурно-функціонального стану печінки. Встановлено, що використана раціональна терапія сприяла відновленню обмінних процесів, виявляла гепатопротекторні, гіполіпідемічні, мембраностабілізуючі, протиішемічні, антитоксичні, імуномодулюючі властивості, зменшувала оксидативний стрес, прояви інсулінорезистентності та гіпоксію, покращувала реологічні властивості крові, мала фібринолітичну активність, забезпечувала організм необхідними мікроелементами, амінокислотами, гліколіпідами. Безпека і хороша переносимість запропонованого способу лікування дозволяють широко використовувати його в комплексній терапії неалкогольної жирової хвороби печінки, цукрового діабету і можливих ускладнень.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2-го типу, актовегін, тіотриазолін, порушення метаболізму, лікування.

### ВСТУП

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є важливою медичною і соціальною проблемою, тому що це захворювання може супроводжуватися розвитком запальних змін у

печінці з подальшим розвитком цирозу і печінкової недостатності [9].

Останніми роками спостерігається зростання кількості хворих на НАЖХП на тлі цукрового діабету (ЦД), у зв'язку з чим особливої актуальності в медицині набула проблема оптимізації діагностики та лікування даного захворювання [14].

ЦД 2-го типу асоціюється з НАЖХП в 75% випадків: у 60% хворих верифікується жирова дистрофія, у 15% – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [5].

Термін «НАЖХП» включає спектр характерних змін печінки переважно з крупнокрапельним стеатозом [9, 11]. Відомо безліч причин стеатозу печінки, однак НАЖХП асоціюється переважно з інсулінорезистентністю (ІР) та метаболічним синдромом (МС), що дало підставу розглядати НАЖХП як печінкову маніфестацію останнього. Печінка відіграє ключову роль в обміні жирних кислот (ЖК) і тригліцеридів (ТГ), забезпечуючи синтез, накопичення, секрецію та окислення ЖК. При властивому МС абдомінальному ожирінні відзначається ексцесивний потік ЖК від вісцерального жиру через портальну вену в печінку з розвитком стеатозу як форми ектопічного відкладення ліпідів у гепатоцитах через дисбаланс між надходженням, утворенням, витрачанням й окисленням ЖК. Накопичення ліпідів у печінці запускає каскад прооксидативних гепатотоксичних подій, які призводять до розвитку НАСГ і можливого його прогресування [4]. Акумуляція жиру в гепатоцитах може піддаватися регресу при зникненні причини [4, 5].

НАЖХП в даний час позиціонується як надзвичайно розповсюджена патологія печінки. Це мультифакторне захворювання, результат реалізації комплексу генетичних факторів, особливостей дієти і способу життя, які формують фенотип НАЖХП [4]. Поширеність за-

хворювання збільшилася з розвитком епідемії ожиріння та ЦД 2-го типу [3]. НАСГ — тяжка форма НАЖХП, що асоціюється з несприятливими наслідками, включаючи цироз печінки, гепатоцелюлярний рак. Діагноз НАЖХП встановлюється після виключення інших захворювань печінки іншої етіології на підставі врахування чинників ризику (насамперед, наявність МС), лабораторно-інструментальних даних, які включають у себе визначення показників аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), загального та кон'югованого білірубіну,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП), тимолової проби, загального рівня білка, вмісту альбуміну,  $\alpha$ 1-глобуліну,  $\alpha$ 2-глобуліну,  $\beta$ -глобуліну,  $\gamma$ -глобуліну, даних ультрасонографії печінки, біопсії печінки [4, 12].

Досвід лікування НАЖХП поки невеликий, тому до теперішнього часу етіопатогенетична терапія детально не розроблена. Робляться спроби використання препаратів з різними механізмами дії, акцент ставлять на зменшення (купірування) лабораторних і морфологічних ознак активності НАЖХП [13].

Сучасною тенденцією є включення в комплексну терапію як НАЖХП, так і ЦД препаратів, що сприяють відновленню обмінних процесів, виявляють гепатопротекторні, гіполіпідемічні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протиішемічні, антитоксичні, імунomodуючі властивості, зменшують прояви інсулінорезистентності та гіпоксію, покращують реологічні властивості крові, мають фібринолітичну активність, забезпечують організм необхідними мікроелементами, амінокислотами, гліколіпідами [8, 13]. До таких препаратів відноситься актовегін та тіотриазолін.

Актовегін є високоочищеним (депротеїнізованим) гемодериватом. Препарат містить комплекс мікро- і макроелементів, амінокислот, олігопептидів, нуклеозидів, жирних кислот, олігосахаридів — життєво важливих і виключно фізіологічних компонентів. Завдяки абсолютній натуральності і відсутності консервантів має високий ступінь безпеки, це дозволяє застосовувати препарат у пацієнтів різного віку з будь-якою супутньою патологією [1].

Також актовегін впливає на процеси внутрішньоклітинного метаболізму. Під його впливом покращуються транспорт глюкози і поглинання тканинами кисню, що сприяє активації процесів аеробного окислення й збільшення енергетичного потенціалу клітини. При цьому в клітинах підвищується обмін фосфатів, збільшується лізосомальна активність, прискорюється синтез вуглеводів і білків, збільшується приплив калію, у результаті чого активуються калій-залежні ферменти, прискорюється розпад продуктів анаеробного гліколізу [2].

Актовегін має інсуліноподібну дію, але не впливає на рецептори інсуліну в клітинах. При цьому відбувається активація ліполізу за рахунок модуляції внутрішньої активності носіїв глюкози. Крім того, даний препарат сприяє відновленню кровопостачання в зоні ішемії, що пов'язано з прискоренням васкуляризації та розвитком колатерального кровообігу, зменшенням вторинної негативної дії кисневої нестачі на стінки судин, особливо ендотелію. В умовах гіпоксії тканин цей препарат сприяє відновленню капілярної сітки за рахунок новоутворених судин [1, 3].

Після введення препарату активується місцевий фібриноліз, підвищуються лужні резерви крові, у результаті чого зменшується її щільність. Крім того, даний препарат стимулює еритропоез, активує транспортну функцію еритроцитів, сприяє збільшенню тривалості їх життя, надає комплексну метаболічну дію, пов'язану з амінокислотами, мікро- і макроелементами, які входять до його складу. Таким чином, актовегін є препаратом з універсальним антигіпоксичним механізмом дії, тобто має властивості, завдяки яким він може стати обґрунтованим вибором патогенетичного лікування НАЖХП і ЦД. Безпека і хороша переносимість дозволяють широко використовувати його в комплексній терапії НАЖХП, ЦД і можливих ускладнень [2, 3].

Фармакологічний ефект тіотриазоліну обумовлений протиішемічною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та імунomodуючою дією [6].

Тіотриазолін запобігає руйнуванню гепатоцитів, знижує ступінь жирової інфільтрації та поширення центролобулярних некротів печінки, сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний та пігментний обміни. Збільшує швидкість синтезу та виділення жовчі, нормалізує її хімічний склад [9].

Даний препарат посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, активує процеси окислення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ. Препарат активує антиоксидантну систему і гальмує процеси окислення ліпідів [9], покращує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи. Антиоксидантні властивості проявляються завдяки наявності в структурі молекули тіотриазоліну тіолу сірки,

для якої характерні окисно-відновні властивості, та третинного азоту, який зв'язує надлишок іонів водню. Тіотриазолін реагує з активними формами кисню та ліпідними радикалами за рахунок сильних відновлювальних властивостей тіольної групи і попереджує ініціювання активних форм кисню шляхом реактивації антирадикальних ферментів — супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази [13].

Ефективність, добра переносимість та відсутність побічних ефектів, поліпшення якості життя дозволяє рекомендувати препарат для застосування в комплексній терапії хворих, що страждають на НАЖХП і ЦД 2-го типу [4, 13].

Отже, додаткове призначення препаратів актовегін і тіотриазолін у хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу було спрямоване на поліпшення функціонального стану печінки, нормалізацію метаболічних порушень.

Метою дослідження була оптимізація лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу за допомогою включення в комплексну терапію препаратів актовегін та тіотриазолін.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах ендокринологічного та гастроентерологічного відділень обласної клінічної лікарні м. Харкова обстежено 40 хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла віком від 19 до 74 років, серед яких 22 (55%) — чоловіки та 18 (45%) — жінки. Верифікація діагнозів здійснювалась згідно з МКХ-10, діагноз ЦД формулювався відповідно до класифікації (ВООЗ, 1999). Розподіл хворих за статтю і віком проводився відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Програма дослідження містила верифікацію клінічного діагнозу, визначення порушень метаболізму вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів, вивчення стану реологічних властивостей крові, оцінку структурно-функціонального стану печінки.

З метою визначення ефективності лікування хворих проводилася порівняльна паралель клінічних симптомів, основних біохімічних показників сироватки крові, даних ультразвукового дослідження до і після лікування та матеріалів пункційної біопсії печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів.

Для верифікації діагнозу ЦД та визначення стану вуглеводного обміну проводилося дослідження рівня глюкози в сироватці крові натще

глюкозооксидантним методом Хагедорна-Йенсона, визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою набору «Діабет-тест», визначення концентрації імунореактивного інсуліну та С-пептиду з використанням набору реактивів інституту біоорганічної хімії Національної академії наук Білорусі (Мінськ) — ріо-ІНС-ПГ-125J. В якості критерію ІР була використана гомеостатична модель НОМА-ІР.

Діагноз НАЖХП був верифікований за допомогою проведеного дослідження функціонального стану печінки з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів. Вибірково 7 хворим діагноз НАЖХП був підтверджений за допомогою біопсії.

При оцінюванні стану білкового обміну брався до уваги загальний рівень білка в сироватці крові з використанням колориметричного біуретового методу та дослідження білкових фракцій у сироватці крові із застосуванням методу фракціонування з використанням електрофорезного поділу білків. Проводилося дослідження пігментного обміну з визначенням вмісту загального та кон'югованого білірубину за методом Йендрашика, Клеггорна і Грофа. Про стан ферментативного обміну судили за результатами визначення активності в сироватці крові аланінової та аспарагінової трансаміназ (АЛТ, АСТ) з використанням колориметричного методу Ратмана і Френкеля, -глутамілтранспептидаза (ГГТП) оцінювалась уніфікованим методом, розробленим у ДУ «Інститут гастроентерології АМН України» за допомогою стандартного набору реактивів, за методом Боданські визначалась лужна фосфатаза (ЛФ) сироватки крові. Тимолова проба по Хурерго і Попперу визначалась для характеристики стійкості колоїдної системи крові і специфічної оцінки функціонального стану печінки.

Визначення показників протромбінового індексу здійснювалось уніфікованим методом («тест за Квиком»). Дослідження вмісту фібриногену в сироватці крові здійснювалось уніфікованим колориметричним методом. Для визначення фібринолізу в сироватці крові використовувався тест Хагеман (ХПа)-калікреїнзалежного фібринолізу (ХІаКЗФ) за методикою Архипова і Єрьоміна (1985). За допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення ЗАТ «НВО Імунотех» (Москва) проводилося дослідження вмісту фібрoneктину в плазмі.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводилося за допомогою апарата «Simens S-450» (Німеччина) з лінійним датчиком до і після лікування.

Для визначення ефективності коригуючої терапії хворі на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу були розподілені на дві підгрупи по 20 осіб залежно від способу лікування: 1 підгрупа — хворі, яких лікували традиційним способом, 2 група — хворі, яких лікували запропонованим способом.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Усім хворим проводилося лікування залежно від характеру захворювання, призначалася комплексна терапія, що включала також рекомендації з харчування і фізичної активності, акцентувалася увага на диференційованому підборі виду та дози інсуліну кожному хворому, а також розрахунку збалансованого харчування в комплексі з іншими препаратами.

Хворі 1 підгрупи на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла отримували комплексне лікування, що включало схему: збалансоване харчування (стіл №9), цукро-вознижуючі препарати, есенціале-форте по 2 капсули 3 рази на день протягом 20 днів.

Хворі 2 підгрупи на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла поряд з дієтою (стіл №9) та цукро-вознижуючими препаратами отримували актовегін по 400 мг внутрішньом'язово протягом 14 днів та 2,5% розчин тіотриазоліну по 2 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів з подальшим переходом на пероральне використання препарату по 1 таблетці (0,01) 3 рази на день протягом 10 днів.

Підставою для застосування запропонованої терапії була наявність встановлених метаболічних порушень, змін структурно-функціонального стану печінки.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою розробленої карти для тематичних хворих, адаптованої до обробки отриманих показників за допомогою програми «Microsoft Excel» з використанням критерію Стьюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном. Використано стандартні методи описової статистики, дисперсійного та регресійного аналізу. За рівень достовірності статистичних показників прийнято  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі клінічних показників у обстежених хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла 1 та 2 підгруп відзначено суб'єктивне поліпшення і тенденція до нормалізації об'єктивних даних з різним ступенем виразності лікувального ефекту в різних підгрупах.

У пацієнтів 1 підгрупи, які отримували традиційну терапію, було зареєстровано поліпшення суб'єктивної картини у вигляді зменшення ступеня виразності абдомінально-больового, диспептичного, астено-вегетативного синдромів, відмічена тенденція до нормалізації лабо-

ТАБЛИЦЯ 1

Показники вуглеводного та білкового обмінів ( $M \pm m$ ) хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і нормальною масою тіла в динаміці лікування

Показники	Групи обстежених хворих				
	Контрольна група (n=20)	1 підгрупа		2 підгрупа	
		до лікування (n=20)	після лікування (n=20)	до лікування n=20	після лікування (n=20)
ГКН, ммоль/л	3,85±0,18	8,6±0,11 *	7,2±0,12 **	8,5±0,11 *	6,5±0,11 ** ***
HbA1c, %	4,75±0,07	8,5±0,16 *	8,2±0,13 **	8,7±0,17 *	6,5±0,12 ** ***
Інсулін, нмоль/л	88,5±6,5	71,0±0,82 *	76,0±0,72 **	72,0±0,83 *	79,0±0,82 ** ***
Індекс НОМА	15,2±0,31	27,1±0,23 *	24,3±0,24 **	27,3±0,24 *	22,8±0,22 ** ***
С-пептид, нмоль/л	0,95±0,03	0,71±0,012 *	0,79±0,01 **	0,72±0,012 *	0,88±0,01 ** ***
Загальний білок, г/л	68,0±0,77	57,2±0,62 *	62,0±0,53 **	57,5±0,63 *	64,0±0,37 ** ***
Альбуміни, %	57,0±0,42	48,3±0,62 *	50,4±0,48 **	48,5±0,63 *	54,0±0,45 ** ***
α1-глобуліни, %	8,15±0,17	8,21±0,18	8,18±0,22	8,23±0,18	8,20±0,21
α2-глобуліни, %	8,85±0,19	9,33±0,20	9,04±0,21	9,29±0,19	9,12±0,23
β-глобуліни, %	9,48±0,22	14,96±0,19 *	13,88±0,24 **	14,92±0,20*	11,48±0,24 ** ***
γ-глобуліни, %	16,52±0,25	19,2±0,24 *	18,5±0,23 **	19,24±0,23 *	17,2±0,18** ***
Коефіцієнт А/Г	1,32±0,05	1,01±0,03 *	1,02±0,02	1,02±0,03 *	1,17±0,03*** ***
Тимолова проба, од.	2,1±0,09	7,3±0,23 *	5,4±0,12 **	7,5±0,24 *	3,9±0,13 ** ***

Примітки: \* — достовірність різниці при порівнянні показників до лікування з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* — при порівнянні показників до та після лікування в кожній підгрупі ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — при порівнянні показників після лікування в 1 та 2 підгрупах ( $p < 0,05$ ).



ТАБЛИЦЯ 2

Показники ферментного та пігментного обмінів ( $M \pm m$ ) хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і нормальною масою тіла в динаміці лікування

Показники	Групи обстежених хворих				
	Контрольна група (n=20)	1 підгрупа		2 підгрупа	
		до лікування (n=20)	після лікування (n=20)	до лікування (n=20)	після лікування (n=20)
АЛТ, ммоль/л	0,48±0,05	0,87±0,02 *	0,68±0,02 **	0,88±0,02 *	0,57±0,02 ***
АСТ, ммоль/л	0,43±0,05	0,71±0,02 *	0,65±0,02 **	0,72±0,02 *	0,52±0,02 ***
ГГТП, мкКат/л	2,6±0,13	8,6±0,15 *	6,2±0,14 **	8,8±0,15 *	3,9±0,12 ***
ЛФ, ВЕ	1,81±0,11	5,2±0,17 *	4,2±0,13 **	5,4±0,18 *	3,1±0,11 ***
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,8±0,34	15,6±0,17 *	13,1±0,15 **	15,7±0,18 *	11,8±0,14 ***
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	2,65±0,16	7,1±0,19 *	4,3±0,16 **	7,2±0,19 *	3,5±0,14 ***

**Примітки:** \* – достовірність різниці при порівнянні показників до лікування з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* – при порівнянні показників до та після лікування в кожній підгрупі ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – при порівнянні показників після лікування в 1 та 2 підгрупах ( $p < 0,05$ ).

раторних показників на 10-11 добу перебування в стаціонарі.

Виразність клінічних проявів у динаміці лікування виявлена в 1 підгрупі хворих, була більшою, ніж у 2 підгрупі, що свідчить про неможливість повного усунення даних проявів за допомогою традиційної терапії.

У той же час запропонований спосіб лікування, який використовувався у 2 підгрупі хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу та нормальною масою тіла (традиційна терапія, актовегін, тіотриазолін), давав позитивний клінічний ефект у вигляді: покращення загального стану, усунення абдомінально-больового, диспептичного, астено-вегетативного синдромів, поліпшення клінічних, біохімічних, ехоскопічних та морфологічних показників на 6-7 добу перебування в стаціонарі.

У хворих 1 та 2 підгруп відзначалася позитивна динаміка показників вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів та реологічних властивостей крові як на тлі традиційного, так і запропонованого комплексу терапії. Однак більш виражене відновлення біохімічних показників зареєстровано в 2 підгрупі хворих, яких лікували запропонованим способом.

Під впливом проведеної терапії відмічено тенденцію до нормалізації показників вуглеводного і білкового обмінів у хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і нормальною масою тіла в динаміці лікування.

Відзначено достовірне зниження показників ГКН, НbA1c, індексу НОМА, вірогідне зростання рівня інсуліну, відмічено також достовірне зниження  $\alpha$ 1-глобулінів,  $\alpha$ 2-глобулінів,  $\beta$ -глобулінів,  $\gamma$ -глобулінів, тимолової проби та зафіксовано збільшення рівня загального білка,

альбумінів, С-пептиду, коефіцієнта А/Г у сироватці крові у пацієнтів 1 і 2 підгруп відповідно (табл. 1).

При цьому показники вуглеводного обміну у хворих 2 підгрупи були достовірно ближчі до нормалізації за аналогічні показники у пацієнтів 1 підгрупи цієї ж групи, що є підтвердженням ліпшої компенсації на тлі рекомендованого лікування.

Стосовно оцінки білкового обміну в динаміці лікування, то отримані результати свідчать про те, що під впливом запропонованої комплексної терапії у пацієнтів 2 підгрупи в порівнянні з 1 підгрупою зареєстровано достовірно більш виражене покращення показників, що, скоріш за все, пов'язане з оптимізацією функціонального стану печінки, інтенсифікацією процесів білкового синтезу, поліпшенням метаболічних процесів, нормалізацією білково-синтетичної функції печінки

Аналізуючи отримані дані при лікуванні хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і нормальною масою тіла в динаміці лікування за допомогою запропонованих терапевтичних схем, можна зробити висновок про покращення вуглеводного та білкового обмінів зі зниженням інсулінорезистентності, зменшенням білково-синтетичної недостатності печінки, покращенням структурно-функціонального стану печінки.

Результатом досягнутого поліпшення обмінних процесів у хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і нормальною масою тіла в динаміці лікування свідчать наведені позитивні зміни ферментного та пігментного обмінів.

Рівень ефективності лікування та покращення показників ферментного та пігментного обмінів під впливом як традиційної, так і реко-

ТАБЛИЦЯ 3

**Показники реологічних властивостей крові ( $M \pm m$ ) хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і нормальною масою тіла в динаміці лікування**

Показники	Групи обстежених хворих				
	Контрольна (n=20)	1 підгрупа		2 підгрупа	
		до лікування (n=20)	після лікування (n=20)	до лікування (n=20)	після лікування (n=20)
Протромбіновий індекс, ммоль/л	85,0±1,3	101,2±2,2 *	97,0±1,3 **	103,3±2,3 *	92,0±1,2 **/**
Фібриноген, ммоль/л	3,5±0,18	5,2±0,11 *	4,7±0,10 **	5,3±0,13 *	4,0±0,11 **/**
Фібриноліз, хв.	175,5±2,5	332,0±7,6 *	285,0±6,7 **	334,0±7,8 *	242,0±5,3 **/**
Фібронектин, мкг/мл	340,5±8,0	442,0±9,1 *	397,0±6,4 **	445,0±9,4 *	367,0±6,2 **/**

**Примітки:** \* – достовірність різниці при порівнянні показників до лікування з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* – при порівнянні показників до та після лікування в кожній підгрупі ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – при порівнянні показників після лікування в 1 та 2 підгрупах ( $p < 0,05$ ).

мендованої терапії у пацієнтів 1 і 2 підгруп продемонстрований у достовірному зниженні показників АЛТ, АСТ, гГТП, ЛФ, загального та кон'югованого білірубину (табл. 2).

Відзначимо, що більш виражене відновлення показників ферментного та пігментного обмінів залежало від способу лікування, і прерогатива належить запропонованому методу лікування, так як у 2 підгрупі хворих тенденція до нормалізації була більш вираженою, що могло бути пов'язано з покращенням структурно-функціональної цілісності гепатоцитів, покращенням дезінтоксикаційної функції печінки, поліпшенням метаболічних процесів.

Проведена терапія сприяла поліпшенню показників реологічних властивостей крові у хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і нормальною масою тіла в динаміці лікування як в 1-й, так і в 2 підгрупі.

При вивченні показників реологічних властивостей крові відмічені позитивні зміни під впливом проведеного лікування, які проявлялися достовірним зниженням протромбінового індексу, вмісту фібриногену, рівня фібринолізу, фібронектину в сироватці крові в обох підгрупах хворих (табл. 3).

Відмітимо, що запропонований комплекс терапії у хворих 2 підгрупи виявив достовірне поліпшення показників при порівнянні з показниками пацієнтів 1 підгрупи.

Виявлені особливості впливу рекомендованої схеми лікування в 2 підгрупі в порівнянні з 1 підгрупою хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і нормальною масою тіла в динаміці лікування сприяли відновленню стану мікроциркуляції та трофічних процесів, що, в свою чергу, сприяло покращенню обмінно-метаболічних процесів та стану системи коагуляції крові.

Результатом проведеної запропонованої терапії було відновлення показників вуглевод-

ного, білкового, ферментного, пігментного обмінів, реологічних властивостей крові.

Проведені дослідження до і після використання рекомендованої комплексної терапії у поєднанні з актовегіном та тіотриазоліном у хворих 2 підгрупи довели значне покращення лікувального ефекту. Зареєстрована позитивна клінічна динаміка, поліпшення загального стану, усунення абдомінально-больового, диспептичного, астено-вегетативного синдромів, покращення клінічних, біохімічних, ехоскопічних та морфологічних показників, відновлення стану вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів та реологічних властивостей крові, функціонального стану печінки, покращення метаболічних процесів в організмі.

Таким чином, результати даної роботи вказують, що використання рекомендованої комплексної терапевтичної схеми лікування з призначенням актовегіну і тіотриазоліну у хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу було доцільним, патогенетично обґрунтованим та сприяло усуненню більшості скарг та клінічних проявів хвороби, відновленню вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів, покращенню стану показників реологічних властивостей крові.

НАЖХП негативно впливає на перебіг ЦД, викликає порушення компенсації вуглеводного обміну та супроводжується наявністю абдомінально-больового, астеничного, диспептичного синдромів та гепатомегалією. Доведено, що формування та перебіг НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу супроводжувалося змінами вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів, змінами показників реологічних властивостей крові з розвитком синдромів цитолітичного, холестатичного, синтетичної недостатності та мезенхімально-запального,

пов'язаних з прогресуючими порушеннями структурно-функціонального стану печінки.

Сучасна фармакотерапія є багатокомпонентною за своїм складом і призначенням, отже, лікар у першу чергу повинен керуватися принципом поєднання високої ефективності і безпеки проведеної фармакотерапії, можливості впливу на основні ланки патогенезу, а також прогнозуванням взаємодії та метаболізму лікарських засобів. Призначаючи декілька препаратів одночасно, треба враховувати їх взаємодію та можливі взаємні впливи на метаболізм один одного.

Усе викладене підтверджує, що комбінація актовегіну та тіотриазоліну в схемі комплексної терапії має ряд особливостей і переваг перед наявними в арсеналі практикуючого лікаря лікарськими засобами. Схема рекомендованого лікування із застосуванням актовегіну і тіотриазоліну володіє достовірною гепатопротекторною дією, здатною підсилювати детоксикуючі ефекти, позитивно впливати на провідні метаболічні процеси в організмі, є ефективним і безпечним способом лікування хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і тому надалі знайде свою терапевтичну нішу.

## ВИСНОВКИ

1. Цілями лікарської терапії НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу на будь-якій стадії її прояву мають бути захист гепатоцитів від продуктів перекисного окислення ліпідів, запобігання апоптозу, зменшення фіброзу, відновлення пошкоджених мембран гепатоцитів, нормалізація метаболічних порушень. Своєчасна діагностика і лікування можуть зупинити прогресування НАЖХП і навіть призвести до регресу наявних змін.

2. Під впливом проведеної терапії у хворих 1 та 2 підгруп достовірно відзначена позитивна динаміка та тенденція до нормалізації показників досліджуваних обмінів як на тлі традиційного, так і запропонованого комплексу терапії. Однак більш виражене достовірне відновлення біохімічних показників зареєстровано в 2 підгрупі хворих, яких лікували запропонованим способом.

3. На підставі результатів проведеного порівняльного вивчення ефективності комплексної терапії із застосуванням актовегіну і тіотриазоліну у хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу доведено достовірне покращення лікувального ефекту. Зареєстрована позитивна клінічна динаміка, поліпшення загального стану, усунення абдомінально-больового, диспептичного, астено-вегетативного синдромів, покращення клінічних, біохімічних,

ехоскопічних та морфологічних показників, відновлення стану вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів та реологічних властивостей крові, функціонального стану печінки, покращення метаболічних процесів в організмі. Відзначено відсутність небажаних лікарських реакцій протягом усього курсу лікування, поліпшення якості життя пацієнтів, що свідчить про його ефективність, добру переносимість і високу безпеку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Артюкова М.М. Исследование отдельных и сочетанных эффектов актовегина, инфезола и мексидола при моделировании нарушений углеводного и липидного обмена в эксперименте: Дисс. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук / М.М.Артюкова. — М.: Старая Купавна, 2007. — С. 90-144.
2. Бегма А.Н. Патогенетическое лечение Актовегином нейроишемического болевого синдрома в нижних конечностях при сахарном диабете / А.Н.Бегма, И.В. Бегма, И.В. Гурьева, И.В. Кузина, О.В. Светлова // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т.17. — №10. — С. 670-673.
3. Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: факторы прогрессирования и критерии выбора терапии больных сахарным диабетом 2-го типа / А.В.Браценкова, С.Н.Мехтиев, В.Б.Гриневич, Ю.А.Кравчук // Клин., перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2008. — №1. — С. 3-10.
4. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему / О.М.Драпкина, В.И.Смирин // Лечащий врач. — 2010. — Т.5. — №5. — С. 57-61.
5. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справ. поликлинич. врача. — 2008. — №3. — С. 77-80.
6. Калинина А.В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / А.В.Калинина, А.И.Хазанова. — М.: Миклош, 2007. — 602 с.
7. Климович И.И. Аминокислоты в лечении билиарной патологии / И.И.Климович, Е.М.Дорошенко, В.П.Страпко, В.Ю.Смирнов // Журнал ГрГМУ. — 2008. — №1. — С. 14-21.
8. Костицька І.О. Методи корекції метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет типу 2 з ознаками стеатогепатозу // Буковинський медичний вісник. — 2007. — Т.11. — №3. — С. 46-48.
9. Максимов В.А. Жировой гепатоз: патогенез и основные принципы лечения // Мед. вестн. — 2008. — №22. — С. 449.
10. Скрипник І.М. Клінічна гепатологія / І.М.Скрипник., Т.В.Мельник., М.М.Потяженко. — Полтава: Дивосвіт, 2007. — С. 200-425.
11. Степанова Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М.Степанова, А.Ю.Филиппова // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — №3 (29). — С. 4-7.

12. Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум / Ю.П.Успенский, Е.В.Балукова // Гастроэнтер. (Приложение к журналу Consilium medicum). — 2009. — №1. — С. 41-46.
13. Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени // Справочник поликлинического врача. — 2009. — №5. — С. 21-25.
14. Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium medicum. — 2009. — Т.11. — №8. — С. 37-39.
15. Amarapurkar D.N. Nonalcoholic steatohepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis / D.N.Amarapurkar, A.D.Amarapurkar // Ann. Hepatol. — 2006. — Vol. 5. — №1. — P. 30-33.
16. Dongiovanni P. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / P.Dongiovanni, L.Valenti, R.Rametta [et al.] // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 267-273.
17. Gaiani S. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography / S.Gaiani, A.Avogaro, G.C.Bombonato // Journal of Ultrasound. — 2009. — Vol. 12. — P. 1-5.
18. Guha I.N. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / I.N.Guha, J.Parkes, P.R.Roderick, S.Harris, W.M.Rosenberg // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1650-1660.
19. Hamaguchi M. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M.Hamaguchi, T.Kojima, N.Takeda [et al.] // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128 (suppl. 2). — P. 542.
20. Jansen P.L. Nonalcoholic steatohepatitis: diagnosis, pathogenesis, treatment and prognosis // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2005. — Vol. 149. — №6. — P. 289-294.
21. Lewis J.R. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update / J.R. Lewis, S.R.Mohanty // Digestive Diseases and Sciences. — 2010. — Vol. 55. — P. 560-578.

**Л.В.Журавлева, А.А.Бабичева. Комплексная терапия пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа. Харьков, Украина.**

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, актовегин, тиотриазолин, нарушение метаболизма, лечение.

Обследовано 40 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в динамике лечения актовеги-

ном и тиотриазолином. Программа исследования включала верификацию клинического диагноза, определение нарушений метаболизма углеводного, белкового, ферментного, пигментного обменов, изучение состояния реологических свойств крови, оценку структурно-функционального состояния печени. Установлено, что использованная рациональная терапия способствовала восстановлению обменных процессов, проявляла гепатопротекторные, гиполлипидемические, мембраностабилизирующие, противоишемические, антитоксические, иммуномодулирующие свойства, уменьшала оксидативный стресс, проявления инсулинорезистентности и гипоксию, улучшала реологические свойства крови, имела фибринолитическую активность, обеспечивала организм необходимыми микроэлементами, аминокислотами, гликолипидами. Безопасность и хорошая переносимость предложенного способа лечения позволяют широко использовать его в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени, сахарного диабета и возможных осложнений.

**L.V.Zhuravlyova, A.A.Babicheva. Complex therapy of patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2diabetes mellitus. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2, actovegin, thiotriazoline, metabolic disorder, treatment.

We investigated 40 patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with diabetes mellitus type 2 in dynamics of treatment with actovegin and thiotriazoline. The research program included the verification of clinical diagnosis, the definition of metabolism of carbohydrate, protein, enzyme, pigment metabolism, the studying of state of blood rheological properties, an assessment of structural and functional condition of liver. It was established that rational therapy, that was used, contributed to the restoration of metabolic processes, showed hepatoprotective, hypolipidemic, membrane stabilizing, antiischemic, antitoxic, immunomodulating properties, reduced oxidative stress, the manifestations of insulin resistance and hypoxia, improved blood rheology, has fibrinolytic activity, provides the essential trace elements, aminoacids, glycolipids. Safety and good tolerability of the proposed method of treatment can widely be used in treatment of nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, and possible complications.

Надійшла до редакції 02.12.2010 р.