

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ПІДХОДУ В СХЕМАХ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Павловський С.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Резюме.** Мета – оптимізація лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), поєднану з цукровим діабетом (ЦД) типу 2. Дослідження проведено на 100 хворих на НАЖХП – у стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

Використання S-аденозилметіоніну при лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАСГ) мало високу ефективність із нормалізацією функціонального, біохімічного та цитокінового профілю крові. При використанні діабетону і піоглітазону у хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивну ліпідотропну дію комплексного впливу діабетону і піоглітазону на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності і поліпшення функції В-клітин. Комплексна терапія комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (діабетон, піоглітазон, S-аденозилметіонін) виявила найкращі результати, що підтверджує позитивний комплексний вплив S-аденозилметіоніну, діабетону і піоглітазону на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності та найвиразніший протизапальний ефект. Больовий синдром залишився відчутним у 9 хворих (у 30%, в 1,8 раза менше, ніж до лікування); диспепсичний синдром – у 10 хворих (33,3%, зменшився в 1,7 раза), зниження апетиту – у 10 хворих (33,3 %, зменшення в 1,9 раза), астеновегетативний синдром – у 11 хворих (36,7%, зменшення в 1,9 раза). Застосована комбінована цукрознижувальна та ліпотропна терапія на тлі базової терапії позитивно вплинула на стан гепатоцитів: зменшилась активність АЛТ, АСТ, лужної фосфатази та. За ультразвукового дослідження відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зменшення більш важких стадій гепатозу, порівняно зі станом до лікування. Особливо важливим є значне зменшення кількості хворих із III стадією гепатозу зі зменшенням вмісту ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та С-реактивного білка і зростання рівня адипонектину. На підставі отриманих результатів вважаємо, що застосування в комплексі запропонованих засобів, які впливають на конкретні патогенетичні ланки НАСГ, є доцільним в терапії цього захворювання.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2, лікування.

**Вступ.** В останні роки у світі спостерігається стійка тенденція до неухильного росту найпоширенішої гепатопатії – неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що є поліетіологічним дифузним дисметаболічним процесом, який характеризується жировою дистрофією принаймні 5 % гепатоцитів із гістіолімфоцитарною інфільтрацією печінкових часточок, гіперплазією перисинусоїдних зірчастих клітин та фіброзом зі збереженням архітекtonіки печінки [5, 6].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою хронічною хворобою печінки в західних країнах, і її поширеність зростає у всьому світі. G. Gasbarrini et al. [8] указують про поширеність НАЖХП 1-51% у загальній популяції всіх вікових груп і є основою підвищення АЛТ. За даними F. Vizzutti et al [12], це становить приблизно на 30% дорослих та 10% дітей та підлітків. НАЖХП зачіпає одну третину населення та дві третини пацієнтів з ожирінням або ЦД типу 2 [4].

Збільшення числа пацієнтів із НАЖХП, як очікується, потягне за собою збільшення кількості хворих на ци-

роз печінки та гепатоцелюлярну карциному. Поширеність на НАЖХП постійно зростає у всьому світі і становить тягар для здоров'я населення [10, 11]. Поширеність НАЖХП у хворих на ЦД типу 2 досягає 70–100 %, у 2–2.5 раза перевищуючи частоту НАЖХП у загальній популяції [7]. Така висока частота поєданого існування цих захворювань обумовлена єдиним патогенетичним механізмом їхнього розвитку – надмірним накопиченням ектопічного-абдомінального жиру та інсулінорезистентності [9]. Таким чином, НАЖХП є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я, займаючи за поширеністю перше місце серед усіх захворювань печінки. Доведено, що НАЖХП має причинно-наслідковий зв'язок з ожирінням, ЦД типу 2, метаболічним синдромом, гіперліпідемією та серцево-судинними захворюваннями. Визнано, що оскільки поширеність ожиріння, ЦД і метаболічного синдрому підвищується, прогнозують паралельний підйом захворюваності на НАЖХП у всьому світі. Актуальність обговорення НАЖХП, перш за все, обумовлена тим фак-

том, що печінка при цьому, з одного боку, є органом-мішенню, з іншого, саме метаболічні процеси в печінці реалізують ключові ланки патогенезу захворювання.

**Мета дослідження** – оптимізація лікування хворих на НАСГ, поєднаний із ЦД типу 2 шляхом патогенетичного підходу, залежно від особливостей перебігу цього захворювання.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведено на 100 хворих на НАСГ, поєднаний із ЦД типу 2. Хворих поділили на 4 групи. Група 1: у дослідження включено 25 хворих на НАЖХП на фоні ЦД типу 2, середній вік хворих ( $54,45 \pm 1,2$ ) років. Усі хворі мали нормальну масу тіла. Група 2: дослідження проведено на 25 хворих у стадії НАСГ, вік пацієнтів становив ( $56,2 \pm 2,05$ ) років. Група 3: 30 хворих на НАСГ, поєднаний із ЦД типу 2, вік пацієнтів ( $58,3 \pm 2,6$ ) років. Група 4 – базова, стандартна терапія, вік хворих ( $57,4 \pm 1,96$ ) років.

Діагноз НАСГ встановлювали на основі симптомів, результатів візуалізації (УЗД печінки) та результатів лабораторного та фізикального обстеження. Були виконані всі обов'язкові дії: комплексно враховували дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень, згідно стандартів обстеження хворих із патологією органів шлунково-кишкового тракту. До моменту обстеження хворі не отримували лікування НАЖХП за стандартними схемами.

Біохімічне дослідження крові включало: визначення показників білкового (вмісту загального білка, тимолову пробу), ліпідного (вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності), пігментного обміну (загальний білірубін), ферментного (аспартатамінотрансферази, АСТ), аланінамінотрансферази, АЛТ), лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази та рівня глюкози в крові натще; загальний аналіз крові.

Лікування НАСГ здійснювали згідно “Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит” (Наказ МОЗ України 06 листопада 2014 року № 826) [3]. Оскільки ЦД типу 2 є фактором ризику НАСГ, лікування цих хворих було спрямоване на запобігання розвитку фіброзу та цирозу. Пацієнтам із НАЖХП надані відповідні рекомендації по зміні способу життя та харчової поведінки. Для досягнення ефективності дієтоterapiю було рекомендовано підсилити регулярними фізичними навантаженнями, відмовою від паління та вживання алкоголю [1].

У групі 1 коригували лікування хворих на НАСГ комплексом препаратів, які діють на патогенетичні фактори захворювання. Із метою впливу на перебіг НАСГ використали S-аденозилметіонін (гептрал) протягом 8 тижнів. У групі 2 з метою впливу на перебіг цукрового діабету використали комбінований підхід, а саме: діабетон (гліклазид, 60–120 мг) – для корекції вмісту глюкози в крові – це пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонілсечовини, який знижує рівень глюкози в плазмі крові за рахунок стимуляції секреції інсуліну В-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози та піоглітазон досередини, 1 раз на добу, незалежно

від прийому їжі [2]. Початкова доза складала 15 чи 30 мг, за необхідності її ступінчасто збільшували до 45 мг. Із метою впливу на перебіг НАСГ використали S-аденозилметіонін (гептрал). S-аденозилметіонін – це ліпотропна сполука, яка необхідна для утворення нових клітин в організмі як донатор лабільних метильних груп. У групі 3 застосовано комплексне лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (діабетон, піоглітазон, S-аденозилметіонін). Термін спостереження 1, 3 і 6 міс.

**Результати та їх обговорення.** До лікування від половини до однієї п'ятої кількості від усіх хворих висловлювали скарги на больові відчуття в різних ділянках черевної порожнини. Прояви диспепсичного синдрому в групі 1 і групі 2 виражені в однаковому ступені. Для хворих на НАЖХП були характерні прояви астено-вегетативного синдрому. При НАСГ I стадію гепатозу спостерігали в 15% випадків, II – у 50%, III – у 35%. Біохімічно функціональний стан печінки залишався задовільним. У хворих проявлялися ознаки мезенхімально-запального синдрому. Наявність цитолітичного синдрому підтвердилася значним зростанням активності АЛТ і АСТ при НАСГ. Стосовно ферментів, які можуть характеризувати прояви холестази активність гаммаглутамілтранспептидази і лужної фосфатази збільшилася в більшій мірі у хворих на НАСГ. У ліпідному спектрі крові відбулися визначені зміни і ознаки дисліпідемії.

Результати комплексного (із включенням S-аденозилметіоніну, група 1) лікування хворих на НАСГ показали протягом 6 міс значне поліпшення суб'єктивного стану хворих, зменшилися скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, нудоту і запаморочення. За ультразвукового дослідження у групі хворих на НАСГ відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зменшення більш важких стадій гепатозу. В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивну мембранотропну дію S-аденозилметіоніну на мембранні структури гепатоцитів і засвідчує проти-запальну, гепатопротекторну і регенераторну дію препарату.

Показники цитокінового профілю крові виявили збільшення вмісту адипонектину протягом 1 міс при лікуванні хворих із НАСГ – в 1,44 раза в середньому; при I стадії жирового гепатозу – в 1,28; при II стадії – в 1,30 раза і при III стадії – в 1,38 раза. На кінець 6-го міс цей показник залишався збільшеним, порівняно зі станом до лікування на 32,01% ( $p < 0,05$ ), у групі базової терапії – на 15,83%. Рівень ФНП- $\alpha$  зменшився через 1 міс у середньому в 1,79 раза – при НАСГ; при I стадії жирового гепатозу – в 1,46; при II стадії – в 1,64 раза і при III стадії – в 1,26 раза. На кінець 6-го міс цей показник залишався збільшеним, порівняно зі станом до лікування на 21,81% ( $p < 0,05$ ), у групі базової терапії – на 14,32%. Вміст ІЛ-6 зменшився в середньому в 1,84 раза; у хворих із відповідною I, II і III стадіями – в 1,30; 1,35 і 1,45 раза. Рівень ІЛ-6 також значно зменшувався і на кінець

1-го міс знизився у хворих основної групи на 41,35% ( $p < 0,05$ ), у групі базової терапії – на 17,45%. Водночас показник вмісту С-реактивного білка через 1 міс зменшився в середньому в 1,12 раза – при НАСГ; при I, II і III стадії зменшився в 1,26 раза; 1,24 раза і в 1,22 раза, у групі базової терапії – на 10,10%.

При аналізі результатів, отриманих терміном лікування від 1 до 3 міс, виявили, що вміст адипонектину у хворих на НАСГ в групі 1 зменшився на 5,25%, від 3 до 6 міс – на 8,25%. Порівняно зі станом до лікування, збереглося зростання показника в межах 32,01%, незважаючи на поступове його зниження загалом. У хворих групи 4 (базова терапія) спостерігали підвищення вмісту адипонектину на кінець 1-го міс на 37,41% від початку лікування, від 1 до 3 міс – зменшення на 4,46 %, від 3 до 6 міс – подальше зменшення на 11,78%. Між станом до лікування і кінцем 6-місячного терміну різниця становила 15,83%.

Проведення лікувального курсу з включенням S-аденозилметіоніну призвело до зменшення вмісту прозапальних цитокінів у хворих на НАСГ як в основній групі, так у хворих групи базової терапії протягом 6 міс. Так, протягом одного міс вміст ФНП- $\alpha$  зменшився на 44,18%, від 1 до 3 міс – почав зростати і підвищився на 14,79%, від 3-го до 6-го міс – відбулося подальше зростання на 22,01%. На кінець проведеного дослідження (6 міс) спостерігали збереження рівня його вмісту на 21,81%, порівняно зі станом до лікування. У групі 4 зменшення у відповідь на проведену базову терапію мало менший вираз – 29,78%, порівняно з хворими основної групи. У динаміці після лікування від 1-го до 3-го міс відбулося підвищення показника на 9,99%, від 3-го до 6-го міс – на 10,93%. Позитивним результатом було його зменшення на 14,32%, що збереглося, порівняно зі станом до лікування.

Вміст ІЛ-6 на кінець 1-го міс у групі хворих на НАСГ основної терапії зменшився на 46,76%, від 1-го до 3-го міс почалося його зростання на 12,87%, від 3-го до 6-го міс – на 10,59%, але на кінець 6-го міс збереглося зменшення показника на 16,54%. У групі 4 (базова терапія) результати зменшення вмісту ІЛ-6 на кінець 1-го міс було менш виразним – на 23,04%. Від 1-го до 3-го міс вміст ІЛ-6 став підніматися і підвищився на 12,87%, від 3-го до 6-го міс – на 10,59%. На кінець 6-го міс рівень ІЛ-6 залишався нижчим від початку лікування на 8,06%.

Динаміка вмісту С-реактивного білка показала помірні зміни. Одномісячний термін лікування його рівень характеризувався зменшенням на 15,05%. Від 1-го до 3-го міс його вміст почав підвищуватися і зріс на 4,04%, від 3-го до 6-го міс – на 3,21%. Через 6 міс рівень С-реактивного білка залишався меншим від стану до лікування на 1,30%. Водночас у групі 4 (базова терапія) спостерігали при одномісячному терміні зменшення на 10,61%, від 1 міс до 3 міс – збільшення на 6,61%, від 3-го до 6-го міс – на 3,56%. На кінець 6-місячного терміну вміст С-реактивного білка відрізнявся від стану до лікування лише зменшенням на 1,30%.

При застосуванні комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною терапією (діабетон і піоглі-

тазон, група 2) результати лікування показали значне поліпшення суб'єктивного стану хворих на НАСГ і неалкогольний стеатогепатоз. Скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, гіркоту в роті, метеоризм, нудоту і запаморочення значно зменшилися.

Больовий синдром зменшився в 1,4 раза; диспепсичний синдром – в 1,7 раза, зниження апетиту – в 1,7 раза, астеновегетативний синдром – в 1,3 раза. Об'єктивно: субіктеричність склер зменшилась в 1,5 раза; нальот язика – у 2 рази; печінка зменшення в 1,3 раза, болючість печінки при пальпації зменшилась в 1,4 раза; ущільнення паренхіми печінки зменшилося в 1,5 раза).

За ультразвукового дослідження у групі НАСГ відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зменшення більш важких стадій гепатозу: кількість хворих із I стадією гепатозу визначена в 45,0% (збільшення в 3 рази), із II стадією – у 35,0% (зменшення в 1,4 раза), із III стадією – у 20,0% (зменшення в 1,75 раза, порівняно зі станом до лікування).

Протягом 1-6 міс в усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивну дію комплексного впливу діабетону і піоглітазону на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності і поліпшення функції В-клітин.

Під впливом комбінованої цукрознижувальної терапії ознаки некрозо-запального процесу зменшувалися, що підтверджувалося зменшенням рівня прозапальних цитокінів – ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та С-реактивного білка. Водночас збільшувався рівень прозапального цитокіну – адипонектину. Тобто наше дослідження на підставі застосування комплексної цукрознижувальної терапії показало, що використання впливу на один із патофізіологічних факторів НАСГ у поєднанні з ЦД типу 2 призвело до позитивних наслідків у цитокіновому статусі хворих і така терапія є ефективною при НАСГ, поєднаному з ЦД типу 2.

При застосуванні комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (діабетон, піоглітазон, S-аденозилметіонін, група 3) встановлено значне поліпшення суб'єктивного стану хворих на НАСГ. Скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, гіркоту в роті, метеоризм, нудоту і запаморочення значно зменшилися. Больовий синдром залишився відчутним у 9 хворих (у 30%, в 1,8 раза менше, ніж до лікування); диспепсичний синдром – у 10 хворих (33,3%, зменшився в 1,7 раза), зниження апетиту – у 10 хворих (33,3 %, зменшення в 1,9 раза), астеновегетативний синдром – у 11 хворих (36,7%, зменшення в 1,9 раза).

За ультразвукового дослідження відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зі зменшенням більш важких стадій гепатозу, порівняно зі станом до лікування. Особливо важливим є значне зменшення кількості хворих із III стадією гепатозу: I стадія гепатозу визначена у 15 хворих (50,0%) (збільшення в 3 рази), II стадія – в 11

хворих (36,7%), зменшення в 1,5 раза), III стадія – у 4 хворих (13,3%), (зменшення в 2,5 раза).

У біохімічній картині крові спостерігали стабільні показники вмісту білка в референтних межах норми. Показник тимолової проби у цих хворих на кінець 6-го міс зберігався нижче значення, порівняно зі станом до лікування – на 24,15% ( $p < 0,05$ ). Рівень загального білірубину в групі динамічно зменшувався і різниця між станом до лікування і 6-м міс становила 3,34%. Рівень прямого білірубину на кінець 6-го міс залишався зменшеним, порівняно зі станом до лікування на 14,49% ( $p < 0,05$ ). Показники функціонального стану гепатоцитів – активність АЛТ і АСТ – поліпшувалися і засвідчували позитивний вплив комплексного лікування, активність АЛТ на кінець 6-го міс залишалася меншою, ніж до лікування на 26,24%, а АСТ – на 30,95%. Показники холестази зменшилися: активність гамаглутаміл-транспептидази і лужної фосфатази зменшилися, порівняно зі станом до лікування на 6,69% і 6,78%. Комбіноване застосування S-аденозилметіоніну, діабетону і піоглітазону протягом 6 міс призвело до значного зниження і стабілізації рівня глюкози в крові і її вміст залишався нижчим на 30,15% від стану до лікування ( $p < 0,05$ ).

Ліпідний статус крові характеризувався на кінець 6-го міс, порівняно зі станом до лікування, зменшеним вмістом загального холестерину на 23,68% ( $p < 0,05$ ), зменшенням вмісту тригліцеридів – на 16,93%; холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 16,54%; холестерину ліпопротеїдів низької щільності – на 15,68%. Вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності залишався вищим від стану до лікування на 67,87%.

У цитокіновому профілі крові хворих спостерігали стабільне підвищення вмісту адипонектину до 6-го міс спостереження на 15,85%; зменшення вмісту ФНП- $\alpha$  на 8,89%; ІЛ-6 – на 36,82%; С-реактивного білка – на 12,29%.

**Перспективи подальших досліджень у даному напрямку.** У перспективі подальших досліджень планується вивчити показники функціонального стану печінки та можливості його корекції у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з ЦД, із застосуванням комплексних схем лікування.

#### Висновки

1. Використання S-аденозилметіоніну при лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (неалкогольний стеатогепатит), поєднаний із ЦД типу 2 виявило високу ефективність із нормалізацією функціонального, біохімічного та цитокінового профілю крові.

2. При використанні діабетону і піоглітазону у хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивну ліпідотропну дію комплексного впливу діабетону і піоглітазону на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності і поліпшення функції В-клітин.

3. Комплексна терапія комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (діабетон, піоглітазон, S-аденозилметіонін) виявила найкращі результати, що підтверджує позитивний комплексний вплив S-аденозилметіоніну, діабетону і піоглітазону на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності та найвиразніший протизапальний ефект. Больовий синдром залишився відчутним у 9 хворих (у 30%, в 1,8 раза менше, ніж до лікування); диспепсичний синдром – у 10 хворих (33,3%, зменшився в 1,7 раза), зниження апетиту – у 10 хворих (33,3%, зменшення в 1,9 раза), астеновегетативний синдром – у 11 хворих (36,7%, зменшення в 1,9 раза). Застосована комбінована цукрознижувальна та ліпотропна терапія на тлі базової терапії позитивно вплинула на стан гепатоцитів: зменшилась активність АЛТ, АСТ, лужної фосфатази та. За ультразвукового дослідження відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зменшення більш важких стадій гепатозу, порівняно зі станом до лікування. Особливо важливим є значне зменшення кількості хворих із III стадією гепатозу зі зменшенням вмісту ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та С-реактивного білка і зростання рівня адипонектину.

4. На підставі отриманих результатів вважаємо, що застосування в комплексі запропонованих засобів, які впливають на конкретні патогенетичні ланки НАСГ, є доцільним в терапії цього захворювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Динник Н.В., Свінцицький А.С., Соловійова Г.А., Богомаз В.М. Метод модифікації способу життя в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Практикуючий лікар*. 2016;5(№):6-8.
2. Маньковський Б.Н. Тиазолідидіони (глітазони) – место в терапії больных сахарным диабетом 2-го типа. *Терапія. Український медичний вісник*. 2008;1: 22.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року № 826.
4. Barb D., Portillo-Sanchez P., Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016 Aug; 65(8): 1183-95.
5. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:81-84.
6. Federico A., Dallio M., Masarone M., Persico M., Loguercio C. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Nov;20(22):4731-4741.
7. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005-23.
8. Gasbarrini G., Vero V., Miele L., Forgiione A., Hernandez A.P., Greco A.V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: defining a common problem. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005 Sep-Oct;9(5):253-9.
9. Lattuada G., Ragogna F., Perseghin G. Why does NAFLD predict type 2 diabetes? *Curr Diab Rep*. 2011 Jun;11(3):167-72.
10. Rau M., Weiss J., Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dtsch Med Wochenschr*. 2015 Jul;140(14):1051-5.
11. Sweet P.H., Khoo T., Nguyen S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Prim Care*. 2017 Dec;44(4):599-607.
12. Vizzutti F., Arena U., Nobili V., Tarquini R., Trappoliere M., Laffi G. et al. Non-invasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2009 Apr-Jun;8(2):89-94.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НА НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Павловский С.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** Цель – оптимизация лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), сочетанную с сахарным диабетом (СД) типа 2. Исследование проведено на 100 больных НАЖБП – в стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Использование S-аденозилметионина при лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) имело высокую эффективность с нормализацией функционального, биохимического и цитокинового профиля крови. При использовании гликлазида и пиоглитазона у больных достоверно уменьшились показатели цитолиза, мезенхимных-воспалительного синдрома, стабилизировались показатели белкового и липидного обмена, что подтверждает положительное липотропное действие комплексного воздействия гликлазида и пиоглитазона на функциональное состояние гепатоцитов, свидетельствует о уменьшении проявлений инсулинорезистентности и улучшения функции В-клеток. Комплексная терапия комбинированной гипогликемизирующей и липотропной терапией (гликлазид, пиоглитазон, S-аденозилметионин) показала лучшие результаты, что подтверждает положительное комплексное воздействие S-аденозилметионина, гликлазида и пиоглитазона на функциональное состояние гепатоцитов и свидетельствует о уменьшении проявлений инсулинорезистентности, а также имеет выразительный противовоспалительный эффект. Болевой синдром остался ощутимым у 9 больных (30%, в 1,8 раза меньше, чем до лечения), диспепсический синдром – у 10 больных (33,3%, уменьшился в 1,7 раза), снижение аппетита – у 10 больных (33,3%, уменьшение в 1,9 раза), астеновегетативный синдром – у 11 больных (36,7 %, уменьшение в 1,9 раза). Использование комбинированной гипогликемизирующей и липотропной терапии на фоне базовой терапии положительно повлияло на состояние гепатоцитов: уменьшилась активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы. По данным УЗИ произошло перераспределение количества больных в сторону уменьшения более тяжелых стадий гепатоза, по сравнению с состоянием до лечения. Особенно важно значительное уменьшение количества больных с III стадией гепатоза с уменьшением содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и С-реактивного белка и рост уровня адипонектина. На основании полученных результатов считаем, что применение в комплексе предложенных средств, влияющих на конкретные патогенетические звенья НАЖБП, целесообразно в терапии этого заболевания.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет типа 2, лечение.

## EFFICIENCY OF COMPLEX PATHOGENIC APPROACH FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

S. Pavlovskyi

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Aim is to optimize treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) combined with type 2 diabetes mellitus. 100 patients with NAFLD in stage of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) were enrolled into study.

Application of S-adenosylmethionine during the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) had high efficacy in the normalization of the functional, biochemical and cytokine profile of the blood. Combination of gliclazide and pioglitazone led to the decrease in the levels of cytolysis and mesenchymal-inflammatory syndromes, stabilization of lipid metabolism. This fact confirms the positive lipotropic effect of the complex effect of gliclazide and pioglitazone on the functional state of hepatocytes, indicates decrease in insulin resistance and improves cell function. Complex therapy with combination of hypoglycemic and lipotropic drugs (gliclazide, pioglitazone, S-adenosylmethionine) showed good results, confirming the positive complex effect of S-adenosylmethionine, gliclazide and pioglitazone on the functional state of hepatocytes, led to decrease in insulin resistance and production of anti-inflammatory effect. Pain syndrome remained significant in 9 patients (30%, 1.8 times less than before treatment); dyspeptic syndrome – in 10 patients (33,3%, decreased by 1,7 times), anorexia – in 10 patients (33,3%, a decrease of 1,9 times), asthenia – in 11 patients (36,7 %, decrease by 1.9 times). Combination of hypoglycemic, lipotropic therapy and basic therapy positively influenced on the state of hepatocytes decreasing activity of ALT, AST, alkaline phosphatase. USG study showed reduction of the hepatic tissue changes compared to the visualization results before treatment. Particularly important was a significant decrease in the number of patients on the stage 3 of hepatosis having a decrease in the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and C-reactive protein and increase of adiponectin. According to the results, application of the proposed agents affecting specific pathogenic links of NAFLD is believed to be an effective way to treat NAFLD.

**Key-words:** non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, treatment.