

УДК: 616.36-002-003.826:616.379-008.64]-02-036-085

В.В. Івачевська

Ефективність застосування комплексного лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з предіабетом

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Мета дослідження: оцінити ефективність запропонованої лікувальної програми, яка включала рекомендації щодо харчування та фізичної активності, а також призначення урсодезоксихолевої кислоти, розувастатину та омега-3 ПНЖК, на вираженість цитолітичного та холестатичного синдромів у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом.

Матеріали та методи: у дослідженні було включено 55 пацієнтів з предіабетом та неалкогольною жировою хворобою печінки, яким проводилось комплексне клінічне обстеження, що включало збір антропометричних даних, об'єктивне обстеження та взяття венозної крові для проведення лабораторних аналізів, УЗД органів черевної порожнини.

Висновки. Запропонована програма комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту, яка включає рекомендації щодо харчування та фізичної активності, а також застосування урсодезоксихолевої кислоти, розувастатину та омега-3 ПНЖК, достовірно знижує рівень трансаміназ у пацієнтів з предіабетом.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, предіабет, АЛТ, АСТ, урсодезоксихолева кислота, розувастатин, омега-3 ПНЖК.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) вважається найбільш частою причиною хронічного захворювання печінки в усьому світі [18]. У загальній популяції поширеність НАЖХП складає біля 30% [13], проте, набагато вищими є показники поширеності у групах високого ризику, до яких належать особи з ожирінням, хворі на цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром [18].

Дані епідеміологічних досліджень [2, 5, 7, 8, 12] підтверджують тенденцію до збільшення захворюваності на НАЖХП у пацієнтів з резистентністю до інсуліну, що виникає на фоні ожиріння, ЦД 2 типу та наявності метаболічного синдрому. В той час, як у загальній популяції НАЖХП виявляється у 20% – 30% [2], вона досягає вражаючої частоти серед пацієнтів з ожирінням I ступеню та II-III ступеню – 75% [2, 12] та 90% [7] відповідно. НАЖХП виявляється у 90% пацієнтів з ЦД та гіперліпідемією [14].

Цікавим є те, що поширеність НАЖХП саме серед пацієнтів з предіабетом, а також особливості метаболічних порушень у даній категорії пацієнтів у порівнянні з хворими з цукровим діабетом 2 типу залишаються недостатньо вивченими. Дискутабельним залишається й питання вибору лікувальної тактики у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом.

Мета дослідження – оцінити ефективність запропонованої лікувальної програми, яка включала рекомендації щодо харчування та фізичної активності, а також призначення урсодезоксихолевої кислоти, розувастатину та омега-3 ПНЖК, на вираженість цитолітичного та холестатичного синдромів у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом.

Матеріали та методи

На базі терапевтичного відділення ВКЛ ст. Ужгород було обстежено 78 пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози. Згідно критеріїв включення та виключення у дослідження було включено 55 пацієнтів з предіабетом та супутнім НАЖХП. Критеріями виключення були: вік старше 74 років; задокументована ішемічна хвороба серця; захворювання сполучної тканини; онкологічні захворювання; наявність повної блокади ЛНПГ за даними ЕКГ; цукровий діабет I та II типу; цироз печінки; перенесені раніше вірусні гепатити; токсичні (алкогольні – вживання більше 40 г етанолу/д), медикаментозні (застосування гепато-токсичних препаратів), важкі метаболічні захворювання печінки; хвороба Вільсона-Коновалова; аутоімунний гепатит; різке схуднення, парентеральне харчування протягом 2-х тижнів і більше; хронічні захворювання ШКТ, що супроводжуються порушенням функції всмоктування (синдром мальабсорбції); глистна інвазія; відмова пацієнта від участі в даному дослідженні.

Хворих було розділено на 2 групи, які були співставимі за віком, статтю та стадією НАЖХП. Поділ пацієнтів на групи проводився в довільному порядку, шляхом випадкових чисел. Розподіл пацієнтів по групам залежно від призначеного лікування видно на схемі.

Оскільки при первинному обстеженні пацієнтів з предіабетом та НАЖХП було виявлено їх приналежність до категорії осіб з дуже високим кардіоваскулярним ризиком, всім пацієнтам було призначено розувастатин в дозі 10 мг/д. 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 Іб групи (n=27) склали групу порівняння та, окрім розувастатину, не приймали лікарських засобів. Пацієнти обох груп дотримувались дієтичних рекомендацій та виконували 30-хвилинні піші прогулянки у швидкому темпі. Для порівняння використано контрольну групу практично здорових осіб (n=30). Оцінку ефективності лікування проводили через 6 та 12 місяців після початку терапії.

Всім пацієнтам проводилось комплексне клінічне обстеження, що включало збір антропометричних даних, об'єктивне обстеження та взяття венозної крові для проведення лабораторних аналізів.

Для діагностики НАЖХП використовувався метод ультразвукової діагностики печінки, з врахуванням того, що ультразвукове дослідження може виявити підвищення ехогенності печінки та підтвердити діагноз НАЖХП за умов жирового інфільтрування печінки більше 33%. Критеріями наявності стеатозу вважали дифузне

однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка») із більшою ехогенністю ніж правої нирки (гепаторенальний індекс) та дорзальне затухання ультразвукового сигналу.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на ПК за допомогою пакетів програм Microsoft Excel 2003 та Statsoft Statistica 8.0. Розбіжність вважали вірогідною, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

За період спостереження та лікування серед пацієнтів Іа групи відмічалась тенденція до зменшення показників цитолізу, а саме: середнє значення рівня АЛТ через 12 місяців лікування вірогідно зменшилось на 17,03% від вихідного значення ($p=0,03$), а середнє значення рівня АСТ – на 19,71% ($p=0,02$) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка окремих показників біохімічного аналізу крові пацієнтів Іа групи під впливом призначеного лікування ($M \pm m$)

Показник цитолізу та холестазу	Група порівнянь			ІІІ група (n=30)	p
	Іа група (n=28)				
	до лікування	через 6 місяців	через 12 місяців		
АЛТ, МОд/л	37,65±12,12	34,72±10,24	31,24±9,07	27,99±6,39	p0-6=0,33 p0-12=0,03* p6-12=0,18 p12-ІІІ=0,12
АСТ, МОд/л	34,51±12,37	30,48±9,68	27,71±8,60	29,17±5,66	p0-6=0,18 p0-12=0,02* p6-12=0,27 p12-ІІІ=0,45
ГГТ, МОд/л	48,52±10,90	46,53±11,12	47,22±9,42	43,58±9,30	p0-6=0,50 p0-12=0,64 p6-12=0,80 p12-ІІІ=0,15

Примітки (тут і далі): n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; p12-ІІІ – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 12 місяців лікування та пацієнтів ІІІ групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Середнє значення рівня ГГТ у пацієнтів Іа групи статистично вірогідно не змінилось за час проведення дослідження, а також вірогідно не відрізнялось від середнього значення рівня ГГТ практично здорових осіб (група ІІІ) ($p=0,15$).

Цікавим виявилось те, що через 12 місяців лікування середні значення рівнів АЛТ та АСТ пацієнтів Іа групи наблизились до відповідних показників осіб ІІІ групи та статистично не відрізнялись від них ($p=0,12$ та $p=0,45$ відповідно). Це вказує на ефективність обраної терапевтичної схеми.

Зміна окремих показників біохімічного аналізу крові пацієнтів Іб групи не виявилась статистично вірогідною, окрім середнього значення рівня АЛТ (табл. 2). Причому, статистично вірогідною була зміна середнього значення через 12 місяців: спостерігалось збільшення даного показника на 17,71% порівняно з показником до лікування ($p=0,04$). При порівнянні середніх значень рівнів АЛТ та АСТ через 12 місяців з відповідними показниками практично здорових осіб виявлено статистично вірогідну різницю: середні значення рівнів АЛТ та АСТ в осіб ІІІ групи були вірогідно нижчими ($p < 0,01$ та $p=0,001$ відповідно).

Таблиця 2

Динаміка окремих показників біохімічного аналізу крові пацієнтів Іб групи під впливом призначеного лікування ($M \pm m$)

Показник цитолізу та холестазу	Група порівнянь			ІІІ група (n=30)	P
	Іб група (n=27)				
	до лікування	через 6 місяців	через 12 місяців		
АЛТ, МОд/л	37,56±13,27	41,79±12,63	44,21±9,77	27,99±6,39	p0-6=0,24 p0-12=0,04* p6-12=0,44 p12-III<0,01*
АСТ, МОд/л	37,06±15,04	39,42±13,41	38,71±14,12	29,17±5,66	p0-6=0,55 p0-12=0,68 p6-12=0,85 p12-III=0,001*
ГГТ, МОд/л	46,64±12,25	44,32±11,96	45,74±12,80	43,58±9,30	p0-6=0,49 p0-12=0,79 p6-12=0,68 p12-III=0,47

Науковці Laurin J, Lindor K.D та співавтори, а також Кіуісі М., Gulten М. та співавтори у своїх дослідженнях демонстрували зниження рівня АЛТ й АСТ на фоні застосування урсодезоксихолевої кислоти у пацієнтів з НАЖХП [10]. В той же час, Leon A. Adams, Paul Angulo та ін. не виявили позитивного ефекту від застосування урсодезоксихолевої кислоти хворими на НАЖХП [1]. S. Antonopoulos та співдослідники у своїх роботах підтвердили позитивний вплив розувастатину на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки [3].

Висновки

Покращення показників цитолізу пацієнтів Іа групи, які дотримувались рекомендацій щодо харчування та фізичної активності, а також приймали урсодезоксихолеву кислоту, розувастатин та омега-3 ПНЖК, та відсутність достовірної різниці між рівнем показниками цитолізу та відповідними показниками практично здорових осіб, доводить ефективність запропонованої програми комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту.

Перспективи подальшого розвитку полягають у вивченні ефективності застосування запропонованої програми лікування НАЖХП у пацієнтів цукровим діабетом II типу.

Література

1. *Adams L.A.* A pilot trial of high-dose ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis / Adams L.A., Angulo P., Petz J., Keach J., Lindor K. D. // *Hepatol. Int.* – 2010. – N 4 (3). – P. 628-633.
2. *Akbar D.H.* Nonalcoholic fatty liver disease in Saudi type 2 diabetic subjects attending a medical outpatient clinic: Prevalence and general characteristics / Akbar D.H., Kawther A.H. // *Diabetes Care.* – 2003. – N 26. – P. 3351-3352.
3. *Antonopoulos S.* Rosuvastatin as a novel treatment of nonalcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients / S. Antonopoulos, S. Mikros, M. Mylonopoulou [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – №84. – P. 233-234.
4. *Bedogni G.* Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., et al. // *Hepatology.* – 2005. – N 42. – P. 44-52.
5. *Bellentani S.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., Croce L.S., Brandi G., Sasso F., Cristanini G., Tiribelli C. // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – N 132. – P. 112-117.
6. *Browning J.D.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity / Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., et al. // *Hepatology.* – 2004. – N 40. – P. 1387-1395.
7. *Garcia-Monzon C.* Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. Garcia-Monzon C., Martin-Perez E., Iacono O.L., Fernandez-Bermejo M., Majano P.L., Apolinario A., Larranaga E., Moreno-Otero R. J. // *Hepatol.* – 2000. – N 33. – P. 716-724.
8. *Gupte P.* Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus / Gupte P., Amarapurkar D., Agal S., Bajjal R., Kulshrestha P., Pramanik S., Patel N., Madan A., Amarapurkar A., Hafeezunnisa J. // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 854-858.
9. *Iwasaki T.* Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus / Iwasaki T., Yoneda M., Inamori M., Shirakawa J., Higurashi T., Maeda S., Terauchi Y., Nakajima A. // *Hepatogastroenterology* – 2011. – N 58 (112)
10. *Laurin J.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study / Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., et al. // *Hepatol.* – 1996. – N 23 (6). – P. 1464-1467.
11. *Matteoni C.A.* Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity / Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., et al. // *Gastroenterology.* – 1999. – N 116. – P. 1413-19.
12. *Nomura H.* Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan / Nomura H., Kashiwagi S., Hayash J., Kajiyama W., Tani S., Goto M. // *Jpn. J. Med.* – 1988. – N 27. – P. 142-149.
13. *Ratziu V.* A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto, [et al.] // *J Hepatol.* – 2010. – № 53. – P. 372-384.
14. *Targher G.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Targher G., Day C.P., Bonora E. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1341-1350.
15. *Wanless I.R.* Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors / Wanless I.R., Lentz J.S. // *Hepatology.* – 1990. – N 12. – P. 1106-1110.
16. *Williams C.D.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., et al. // *Gastroenterology.* – 2011. – N 140. – P. 124-131.
17. *Wong V.W.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography / Wong V.W., Chu W.C., Wong G.L., et al. // *Gut.* – 2012. – N 61. – P. 409-415.
18. *Younossi Z.M.* Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 / Younossi Z. M., Stepanova M., Afendy M., Fang Y., Younossi Y., Mir H., Srishord M. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – N 9. – P. 524-530.

Дата надходження рукопису до редакції: 20.02.2018 р.

Эффективность применения комплексного лечения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с предиабетом*В.В. Ивачевская*Ужгородский национальный университет,
г. Ужгород, Украина

Цель исследования: оценить эффективность предложенной лечебной программы, которая включала рекомендации по питанию и физической активности, а также назначение урсодезоксихолевой кислоты, розувастатина и омега-3 ПНЖК, на выраженность цитолитического и холестатического синдромов у пациентов с НАЖХП и предиабетом.

Материалы и методы: в исследование были включены 55 пациентов с предиабетом и неалкогольной жировой болезнью печени, которым проводилось комплексное клиническое обследование, включавшее сбор антропометрических данных, объективное обследование и взятие венозной крови для проведения лабораторных анализов, УЗИ органов брюшной полости.

Выводы. Предложенная программа комплексного лечения неалкогольного стеатоза и стеатогепатита, которая включает рекомендации по питанию и физической активности, а также применение урсодезоксихолевой кислоты, розувастатина и омега-3 ПНЖК, достоверно снижает уровень трансаминаз у пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, предиабет, АЛТ, АСТ, урсодезоксихолевая кислота, розувастатин, омега-3 ПНЖК.

Efficacy of sitagliptin and ursodeoxycholic acid in correction of metabolic disorders in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes*V.V. Ivachevska*

SHEI «Uzhhorod National University», Uzhhorod, Ukraine

Objective: to evaluate the efficiency of the proposed therapy, which included recommendations for nutrition and physical activity, as well as treatment with ursodeoxycholic acid, rosuvastatin and omega-3 PUFA, on the severity of cytolytic and cholestatic syndromes in patients with NAFLD and pre-diabetes.

Materials and methods: the study included 55 patients with nonalcoholic fatty liver disease and pre-diabetes who underwent a comprehensive clinical examination that included collection of anthropometric data, physical examination and taking venous blood for laboratory analysis, ultrasound of the abdomen.

Conclusions. The proposed treatment of nonalcoholic steatosis and steatohepatitis, which includes recommendations for nutrition and physical activity, as well as the use of ursodeoxycholic acid, rosuvastatin and omega-3 PUFAs, significantly reduces the level of transaminases in patients with pre-diabetes.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, prediabet, ALT, AST, ursodeoxycholic acid, rosuvastatin, omega-3 PUFA.

Відомості про автора

Ивачевська Віталіна Володимирівна – к.мед.н., асистент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету, вул. Минайська, 71, м. Ужгород, 88015, Україна.