

normal values in both treatment groups, but in the group using only baseline therapy, the indicators were closer to normative indicators. The overall effectiveness of the baseline therapy for climacteric syndrome was 63.3% of the women under study, with 26.7% of the patients having no objective improvement, and in 10% of patients there was some deterioration in their well-being. The effectiveness of complex treatment with the use of antihomotoxic drugs was less successful. Of the 35 patients who received comprehensive treatment at 54.3%, the general condition and biochemical parameters improved significantly, in 28.4%, the general condition and indices did not change and in 14.3% of the patients had negative treatment outcomes.

**Key words:** climacteric syndrome, hypothyroidism, antihomotoxicological therapy, basic therapy.

*Рецензент – проф. Ліхачов В. К.*

*Стаття надійшла 10.05.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-2-144-217-221

УДК 616.36-003.826

*Павловський С. А.*

### КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

ibolit@i.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття є фрагментом науково-дослідницької теми «Особливості перебігу, діагностики та лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу» (№ державної реєстрації 0118U004062).

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка визначається як накопичення жиру > 5% від маси печінки, все більше стає важливою причиною хронічного захворювання печінки. Патогенез включає в себе процес, в якому збільшення накопичення тригліцеридів в умовах резистентності до інсуліну призводить до підвищеної сприйнятливості до запальних ушкоджень, опосередкованих підвищеною експресією запальних цитокінів та адипокінів, оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції, стресу ендоплазматичної сітки та ендотоксичної інтоксикації кишки [1].

При узагальненні численних досліджень виявлено дані, які підтверджують зв'язок НАЖХП із цукровим діабетом 2 типу або метаболічним синдромом, свідчать про те, що НАЖХП передують розвитку обох станів [2]. Поширеність НАЖХП набагато вища, ніж вважали раніше і серед пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу часто виявляються хворі з нормальною активністю амінотрансфераз. Більше того, у багатьох із них підвищений ризик важкого захворювання печінки, тому постає питання нижчого порогу для скринінгу пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та НАЖХП / НАСГ [3].

Прогресування від жирового стеатогепатозу до НАСГ виникає в 5-20% пацієнтів із можливістю розвитку фіброзу печінки / цирозу печінки. Пацієнти з НАСГ та пацієнти з НАЖХП із фіброзом повинні бути ідентифіковані, оскільки вони ризикують підвищити смертність. Специфічне лікування НАСГ нині зараз недоступне. Важливого значення набуває визначення прогнозу та оптимального лікування пацієнтів із НАЖХП та спрямованого спостереження за розвитком гепатоцелюлярної карциноми. Дослідники пропонують комплексну терапію з урахуванням основних патогенетичних факторів НАСГ, який усе частіше поєднується з цукровим діабетом 2 типу.

**Мета дослідження** – оптимізація лікування хворих на НАСГ, поєднаний із цукровим діабетом 2 типу

шляхом патогенетичного підходу, залежно від особливостей перебігу цього захворювання.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на 30 хворих на НАСГ, поєднаний із цукровим діабетом типу 2. Вік пацієнтів становив  $(58,3 \pm 2,6)$  років, контрольна група – 20 здорових осіб такого ж віку  $(57,4 \pm 1,9)$  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, гамма-глутамілтранспептидази та рівня глюкози в крові натще; загальний аналіз крові.

Лікування хворих на НАСГ, яке було спрямоване на запобігання розвитку фіброзу та цирозу, здійснювали згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України 06 листопада 2014 року № 826) [4].

Пацієнтам зі НАЖХП надані відповідні рекомендації по зміні харчової поведінки та способу життя. Для корекції НАЖХП рекомендовано збалансоване харчування: кількість білків у межах фізіологічної норми (у середньому 1 г/кг маси тіла); зменшення добової кількості жирів до 70 г і вуглеводів, обмеження кількості калорій (1200 ккал – для жінок і 1500 ккал – для чоловіків). Для досягнення ефективності дієтотерапії було рекомендовано підсилити регулярними фізичними навантаженнями, відмовою від паління та вживання алкоголю [5].

Згідно уніфікованого клінічного протоколу, призначали базову терапію з включенням метаболічного препарату з доведеною ефективністю мільгама,

який містить активні інгредієнти – вітаміни В1, В6, В12 протягом 1 міс. Оскільки думка вчених про використання медикаментозних середників неоднозначна, то прийнято рішення коригувати лікування хворих на НАСГ комплексом препаратів, які діють на патогенетичні фактори захворювання.

Із метою впливу на перебіг цукрового діабету використали комбінований підхід, а саме: діабетон (гліклазид, 60 – 120 мг, для корекції вмісту глюкози в крові) – 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 [6,7]). Початкова доза складала 15 чи 30 мг, за необхідності її поступово збільшували до 45 мг. За призначення глітазонів досягається зниження показників глікозильованого гемоглобіну в середньому на 0,5–1,5%, що відповідає зменшенню рівня глікемії на 1–3 ммоль/л. Нині ці препарати рекомендуються до застосування з метою зниження показників глікемії в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в режимі комбінованої цукрознижувальної терапії в поєднанні з метформіном, похідними сульфонілсечовини як із кожним з них окремо, так і на фоні комбінованого їхнього призначення. Термін спостереження – 1 міс.

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.

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних «STATISTICA» на персональному комп'ютері Pentium-IV та застосуванні параметричних і непараметричних методів оцінки одержаних результатів. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Ст'юдента, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Манна-Уїтні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** До лікування у хворих на НАЖХП із поєднаним цукровим діабетом 2 типу типовими були скарги на загальну слабкість у 16 пацієнтів (53,3%), втомлюваність – у 17 (56,7%), головні болі – у 12 (40,0%), гіркоту в роті – у 17 (56,7%), дискомфорт у животі – у 22 (77,3%), періодичні болі в правому підребер'ї – у 20 (66,7%), метеоризм – у 22 (77,3%). У цих хворих частими були коливання гіперглікемії. Зі збільшенням терміну захворювання скарги в пацієнтів ставали більш виразнішими.

Суб'єктивними проявами до лікування були: больовий синдром – у 16 хворих (53,3% випадків), диспепсичний синдром – у 17 хворих (56,7% випадків), зниження апетиту – у 19 хворих (63,3% випадків), астеновегетативний синдром – у 21 хворого (70,0% випадків).

Об'єктивно виявлено: субіктеричність склер – у 13 хворих (43,37% випадків), виражену обкладеність язика – у 15 хворих (50,0%), збільшення печінки – у 22 хворих (73,3%), болючість печінки при пальпації – у 14 хворих (46,7%), ущільнення паренхіми печінки – у 24 (80,0%) хворих. Пальпаторно одним із симптомів ураження печінки було її збільшення – виступання на

(2,68±0,09) см із-під краю реберної дуги (від 1,0 до 3,0 см) у 18 пацієнтів (60,0%).

Ультразвукове дослідження виявило ознаки жирової дистрофії печінки – стеатогепатоз (дистальне затіхання сигналу, дифузна гіперехогенність тканини печінки, порівняно з нирками, та нечіткість контуру судинного малюнка). При уточненні ультрасонографічної картини печінки, за сукупністю ознак (незначне підвищення ехогенності, візуалізація стінки вен середнього і крупного калібру) у 5 хворих (16,7% випадків) встановлено I стадію жирового гепатозу. Помірне підвищення ехогенності печінки, візуалізація лише часткових і сегментарних вен, що відповідало II стадії гепатозу, виявлено у 15 хворих (50,0%) випадків. У 10 хворих (33,3%) візуалізувалася III стадія жирового гепатозу.

При біохімічному дослідженні функціональний стан печінки залишався задовільним. Білковий обмін характеризувався показниками в референтних межах показника здорових осіб: вміст білка становив (65,54±1,9) г/л. У хворих встановлено виражені ознаки мезенхімально-запального синдрому, у середньому, показник тимолової проби становив – (3,52±0,68) од. Рівень загального холестерину визначався (5,48±0,14) ммоль/л, тобто близько верхньої межі норми. Наявність цитолітичного синдрому підтвердилася значним зростанням вмісту АЛТ – до (1,42±0,43) ммоль/ч.л і АСТ – до (1,64±0,09) ммоль/ч.л. Рівень лужної фосфатази збільшився до (191,16±7,4) од/л, гаммаглутамілтранспептидази – до (93,22±4,21) од/л, порівняно з контрольною групою (p<0,05). Тобто у хворих із НАСГ, поєднаним із цукровим діабетом 2 типу, виявлено погіршення функціонального стану печінки, на що вказує підвищення активності індикаторних ферментів трансаміназ та ексреторних ферментів. Вміст тригліцеридів, у середньому, перевищував верхню референтну межу норми – (3,73±0,32) ммоль/л. При цьому вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності складав (1,31±0,14) ммоль/л. Вміст холестерину низької щільності в цих пацієнтів досягав (3,28±0,42) ммоль/л, а високої щільності – (2,78±0,35) ммоль/л.

Відмічено особливості показників гемограми, а саме: у хворих цієї вікової групи показник ШОЕ, у середньому, становив (14,84±1,16) мм/год, серед них із підвищеним ШОЕ, понад 30 мм/год, 6 хворих (20%).

Використання кількох лікарських засобів патогенетичного напрямку при НАСГ, поєднаному з цукровим діабетом типу 2, показало, що клінічна картина захворювання в таких хворих змінюється в позитивну сторону. Так, виявлено значне поліпшення суб'єктивного стану хворих на НАСГ – зменшилися скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, гіркоту в роті, метеоризм, нудоту і запаморочення.

Больовий синдром залишився відчутним у 9 хворих (у 30%, в 1,8 рази менше, ніж до лікування); диспепсичний синдром – у 10 хворих (33,3%, зменшився в 1,7 рази), зниження апетиту – у 10 хворих (33,3%, зменшення в 1,9 рази), астеновегетативний синдром – у 11 хворих (36,7%, зменшення в 1,9 рази).

Об'єктивно виявлено: субіктеричність склер збереглася в 10 хворих (33,3%, зменшення в 1,3 рази); нальот язика – у 13 хворих (33,3%, зменшення 1,5

рази); печінка залишилася збільшеною в 15 хворих (50,0%, зменшення в 1,5 рази), болючість печінки при пальпації збереглася у 8 хворих (26,7%, зменшення в 1,7 рази); ущільнення паренхіми печінки спостерігали в 12 хворих (40,0%, зменшення в 2 рази). Печінка виступала з-під реберної дуги у 14 хворих на (1,75±0,0) см, у середньому, що значно менше, порівняно зі станом до лікування ( $p < 0,05$ ). За ультразвукового дослідження I стадія гепатозу визначена у 15 хворих (50,0%) (збільшення в 3 рази), II стадія – в 11 хворих (36,7%), зменшення в 1,5 рази), III стадія – у 4 хворих (13,3%), (зменшення в 2,5 рази). Тобто 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.

Позитивну комбіновану дію діабетону, піоглітазону і гептралу засвідчує те, що в усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну. Це можна пояснити, у першу чергу, значним впливом піоглітазону. Інсулінові сенситаїзери (тіазолідіндіони, глітазони) є групою препаратів, які підвищують чутливість до інсуліну, зменшуючи інсулінорезистентність. Застосування тіазолідіндіонів спрямовано безпосередньо на інсулінорезистентність і поліпшення функції В-клітин. Їхній механізм дії включає до себе активацію специфічних ядерних гамма-рецепторів (PPAR-g): гамма-рецептори PPAR-g, які активуються проліфератором пероксисом виявляються в жировій, м'язовій тканинах і в печінці, клітинах ендотелію [3]. Тіазолідіндіони зв'язуються з PPAR-g, активують їх, беруть участь у регуляції експресії генів, які відповідають за продукцію низки білків, що підвищують чутливість до інсуліну.

Застосована комбінована цукрознижувальна та ліпотропна терапія на тлі базової терапії позитивно вплинула на стан гепатоцитів: значно зменшилась активність АЛТ до (0,61±0,03) мкмоль/л, АСТ – до (0,52±0,04) мкмоль/л, лужної фосфатази – до (78,18±2,21) од/л, гаммаглутамілтранспептидази – до (52,34±1,26), (різниця між станом до і після лікування вірогідна,  $p < 0,05$ ). Це відбувається завдяки тому, що S-аденозилметіонін бере участь у синтезі медіаторів, сприяє утилізації нейтрального жиру з печінкових клітин, нормалізує ліпідний обмін, попереджує фіброзування і циротичні зміни, позитивно впливає на функцію детоксикації. Водночас поліпшує відкладання глюкози у вигляді глікогену і при цукровому діабеті знижує її рівень у крові, підтримуючи печінкові клітини.

У раніше проведених дослідженнях беззаперечно було доведено, що серед біохімічних тестів показник АЛТ є маркером НАЖХП і може характеризувати трансформацію стеатозу печінки в НАСГ, а поєднане підвищення АЛТ і гаммаглутамілтранспептидази відображає високу активність запалення в тканині печінки і може бути використане в неінвазивній диференційній діагностиці стеатогепатоза і НАСГ [8].

Про ослаблення проявів мезенхімально-запального синдрому засвідчило зменшення показника тимолової проби до (2,45±0,16) од. ( $p < 0,05$ ).

Біохімічно функціональний стан печінки залишався задовільним. Білковий обмін характеризувався

показниками в референтних межах показника здорових осіб: вміст білка становив (71,96±2,01) г/л. Рівень загального холестерину досяг (3,42±0,18) ммоль/л. Вміст загального білірубину після лікування виявився (16,02±0,28) мкмоль/л, до лікування (18,72±0,34) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Наші результати співзвучні з даними Е. Filipova et al [9], S.L. Wang et al [10], які показали поліпшення гіперглікемічного профілю, позитивний вплив на ліпідний профіль пацієнтів на НАСГ у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу під впливом піоглітазону. Результатом лікування піоглітазоном було зменшення активності НАСГ, підтвердженого біопсією печінки [11]. Використання піоглітазону, за даними G. Musso et al [12], призупиняє прогресування фіброзу печінки, що має велике прогностичне і клінічне значення.

Вміст тригліцеридів, у середньому, перевищував верхню референтну межу норми – (3,04±0,44) ммоль/л. При цьому вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності складав (1,22±0,08) ммоль/л. Вміст холестерину низької щільності в цих пацієнтів досягав (2,76±0,53) ммоль/л, а високої щільності – (2,82±0,28) ммоль/л.

Рівень глюкози в крові, у середньому становив після лікування (7,54±0,27) ммоль/л, проти (9,88±0,62) ммоль/л до лікування ( $p < 0,05$ ).

У показниках гемограми не виявлено значних змін: вміст гемоглобіну, кольоровий показник, вміст еритроцитів і лейкоцитів, показники лейкоцитарної формули залишалися в референтних межах норми.

### Висновки

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

2. Застосована комбінована цукрознижувальна та ліпотропна терапія на тлі базової терапії позитивно вплинула на стан гепатоцитів: зменшилась активність АЛТ до (0,61±0,03) мкмоль/л, АСТ – (0,52±0,04) мкмоль/л, лужної фосфатази – (78,18±2,21) од/л, гаммаглутамілтранспептидази – до (52,34±1,26), (різниця між станом до і після лікування вірогідна,  $p < 0,05$ ).

3. 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 рази), III стадія – у 4 хворих (13,3%), (зменшення в 2,5 рази).

4. В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивний комплексний вплив діабетону і

піоглітазону та гептралу на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності і поліпшення функції В-клітин.

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі подальших досліджень планується вивчити по-

казники функціонального стану печінки та можливості його корекції у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом, із застосуванням комплексних схем лікування.

### Література

1. Onyekwere CA, Ogbera AO, Samaila AA, Balogun BO, Abdulkareem FB. Nonalcoholic fatty liver disease: Synopsis of current developments. Niger J Clin Pract. 2015 Nov-Dec;18(6):703-12.
2. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016 Sep 6;165(5):305-15.
3. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy. Nealkohol'nyy steatohepatyt. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy 06 lystopada 2014 roku № 826. [in Ukrainian].
4. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Effects of pioglitazone therapy on blood parameters, weight and BMI: a meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2017 Nov 14;9:90.
5. Dynnyk NV, Svintsits'kyi AS, Solovyova HA, Bohomaz VM. Metod modyfikatsiyi sposobu zhyttya v patsiyentiv iz nealkohol'noyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky. Praktikyuyuchy lykar. 2016;5:6-8. [in Ukrainian].
6. Man'kovskyy BN. Tyazolydyndyony (hlytazony) – mesto v terapiyy bol'nykh sakharnym dyabetom 2-ho typu. Therapia. Ukrainy's'kyu medychnyy visnyk. 2008;1:22. [in Russian].
7. Portillo Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct 10;100(5). DOI: 10.1210/jc.2014-2739.
8. Kawaguchi-Suzuki M, Bril F, Kalavalapalli S, Cusi K, Frye RF. Concentration-dependent response to pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Jul;46(1):56-61.
9. Rizos CV, Kei A, Elisaf MS. The current role of thiazolidinediones in diabetes management. Arch Toxicol. 2016 Aug;90(8):1861-81.
10. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. Dig Liver Dis. 2015 Mar;47(3):181-90.
11. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017 May 1;177(5):633-40.
12. Rau M, Weiss J, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Dtsch Med Wochenschr. 2015 Jul;140(14):1051-5.

### КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Павловський С. А.

**Резюме.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) все більше стає важливою причиною хронічного захворювання печінки. При узагальненні численних досліджень виявлено дані, які підтверджують зв'язок НАЖХП із цукровим діабетом 2 типу або метаболічним синдромом. Мета – оптимізація лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2 типу. Дослідження проведено на 30 хворих на НАЖХП – у стадії НАСГ. Контрольна група – 20 здорових осіб. Для ідентифікації діагнозу НАЖХП комплексно враховували дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень, згідно стандартів обстеження хворих із патологією органів шлунково-кишкового тракту. При застосуванні комплексного лікування з комбінованою цукрознижувальною (діабетон і піоглітазон) та ліпотропною (гептрал) терапією результати лікування показали значне поліпшення суб'єктивного і об'єктивного стану хворих. Більший синдром залишився відчутним (в 1,8 рази меншої кількості хворих, ніж до лікування); диспепсичний синдром – зменшився в 1,7 рази, зниження апетиту – (зменшення в 1,9 рази), астеновегетативний синдром – (зменшення в 1,9 рази). Застосована комбінована цукрознижувальна та ліпотропна терапія на тлі базової терапії позитивно вплинула на стан гепатоцитів: зменшилась активність АЛТ до (0,61±0,03) мкмоль/л, АСТ – (0,52±0,04) мкмоль/л, лужної фосфатази – (78,18±2,21) од/л, гаммаглутамілтранспептидази – до (52,34±1,26).

В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, комплексне комбіноване лікування.

### КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ СОПРЯЖЕННЫЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Павловский С. А.

**Резюме.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) все больше становится важной причиной хронического заболевания печени. При обобщении многочисленных исследований выявлено данные, подтверждающие связь НАЖБП с сахарным диабетом 2 типа или метаболіческим синдромом. Цель – оптимізація лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2 типу. Исследование проведено на 30 больных НАЖБП в стадии НАСГ. Контрольная группа – 20 здоровых лиц. Для идентификации диагноза НАЖБП комплексно учитывали данные клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных исследований, согласно стандартам обследования больных с патологией органов желудочно-кишечного тракта. При применении комплексного лечения с комбинированной сахароснижающей (диабетон и пиоглітазон) и липотропной (гептрал) терапией результаты лечения показали значительное улучшение субъективного и объективного состояния больных. Болевой синдром остался ощутимым (в 1,8 раза меньшего количества больных, чем до лечения) диспепсический синдром – уменьшился в 1,7 раза, снижение аппетита – (уменьшение в 1,9 раза), астеновегетативный синдром – (уменьшение в 1,9 раза). Приме-

ненная комбинированная сахароснижающая и липотропная терапия на фоне базовой терапии положительно повлияла на состояние гепатоцитов: уменьшилась активность АЛТ до  $(0,61 \pm 0,03)$  мкмоль/л, АСТ –  $(0,52 \pm 0,04)$  мкмоль/л, щелочной фосфатазы –  $(78,18 \pm 2,21)$  ед/л, гаммаглутамилтранспептидазы – до  $(52,34 \pm 1,26)$ .

У всех больных достоверно уменьшились показатели цитолиза, мезенхимных-воспалительного синдрома, улучшились показатели гемограммы, стабилизировались показатели белкового и липидного обмена.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, комплексное комбинированное лечение.

### COMPLEX APPROACH TO TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS COMBINED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Pavlovskiy S. A.

**Abstract.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming more and more an important cause of chronic liver disease. In generalizing numerous studies, data were found to confirm the association of NAFLD with type 2 diabetes or metabolic syndrome. Progression from fatty steatohepatitis to NASH occurs in 5-20% of patients with the possibility of developing liver fibrosis / liver cirrhosis. Patients with NASH and fibrosis patients should be identified as they risk mortality. Specific treatment of NASH is currently unavailable. Of importance is the definition of prognosis and optimal treatment of patients with NASH and directed monitoring of the development of hepatocellular carcinoma. Researchers offer complex therapy taking into account the main pathogenetic factors of NASH, which is increasingly combined with type 2 diabetes.

The goal is to optimize the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes. The study was conducted on 30 patients with NAFLD – at the stage of NASH. Control group – 20 healthy individuals. In order to identify the diagnosis of NAFLD, the data of clinical, laboratory, biochemical and instrumental studies were taken into account in full compliance with the standards of examination of patients with pathology of the organs of the gastrointestinal tract. The statistical processing of the obtained results was carried out using statistical data package STATISTICA on Pentium-IV personal computer and application of parametric and non-parametric methods for estimating the obtained results. The ultrasound investigation revealed signs of fatty liver dystrophy – steatohepatitis (distal constriction of the signal, diffuse hyperhogenicity of the liver tissue, in comparison with the kidneys, and uncertainty of the contour of the vascular picture). In the refinement of the ultrasonographic picture of the liver, in the set of signs (slight increase in echogenicity, visualization of the wall of the mediums and large caliber veins) in 5 patients (16.7% of cases), I was diagnosed as stage fatty liver disease. Moderate elevation of echogenicity of the liver, visualization of only partial and segmental veins, corresponding to the II stage of hepatosis, was detected in 15 patients (50.0%) cases. In the 10 patients (33.3%), III stage of fatty hepatosis was visualized. The reliability of the difference in values between independent quantitative values was determined with a normal distribution according to Student's criterion, and in other cases, using the Mann-Whitney U-criterion. With the use of combined treatment with combined hypoglycaemic (diabetic and pioglitazone) and lipotropic (heptal) therapy, the results of treatment showed a significant improvement in the subjective and objective state of patients. Pain syndrome remained tangible (1.8 times fewer patients than prior to treatment); dyspeptic syndrome – decreased by 1,7 times, appetite decreased – (a decrease of 1,9 times), astenovegetative syndrome – (a decrease of 1,9 times). The applied combined hypoglycemic and lipotropic therapy on the background of basic therapy positively influenced the state of hepatocytes: the activity of ALT decreased to  $(0.61 \pm 0.03)$   $\mu\text{mol/l}$ , AST  $(0.52 \pm 0.04)$   $\mu\text{mol/L}$ , alkaline phosphatase –  $(78.18 \pm 2.21)$  units/l, gamma-glutamyltranspeptidase – up to  $(52.34 \pm 1.26)$ .

In all patients, cytolysis, mesenchymal-inflammatory syndrome significantly decreased, hemogram rates improved, and lipid and metabolic parameters were stabilized.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2, complex combined treatment.

*Рецензент – проф. Бобризова Л. Є.  
Стаття надійшла 11.05.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-2-144-221-224

UDC 615.361.013.85.014.41: 57.085.23

<sup>1</sup>Prokopiuk V. Yu., <sup>1</sup>Falko O. V., <sup>2</sup>Karpenko V. G., <sup>1</sup>Chub O. V., <sup>2</sup>Loginova O. O.

### INFLUENCE OF NATIVE AND CRYOPRESERVED PLACENTAL DERIVATIVES ON THE SPLENOCYTE FUNCTIONAL CHARACTERISTICS IN VITRO

<sup>1</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of NAS of Ukraine (Kharkiv)

<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education (Kharkiv)

v.yu.prokopiuk@gmail.com

**Publication relation to planned scientific research projects.** This study was supported by the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of NAS of Ukraine, within Project No. 0114U001319 «Investigation of the geroprotective and gerotherapeutical effect of placental bioobjects».

**Introduction.** Autoimmune diseases affect 3-5% of population in the world. The most common pathology

are multiple sclerosis, type I diabetes, autoimmune hepatitis, biliary cirrhosis, ulcerative colitis, and rheumatoid arthritis. They often lead to a significant life's quality deterioration and requirement of long-term application of medical therapy: hormonal and cytostatic drugs with nonspecific immunosuppressive and antiproliferative activity. Typical side effects are increased susceptibility