

## АНТИФІБРОТИЧНИЙ ЕФЕКТ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ДАПАГЛІФЛОЗИНОМ І МЕТФОРМІНОМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ\*

Земляніцина О. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків  
zemolga1@ukr.net*

Цукровий діабет (ЦД) залишається одним з найбільш розповсюджених захворювань населення всього світу, що вимагає від науковців продовження пошуку нових ефективних методів діагностики, лікування та профілактики цього захворювання та його ускладнень. Однією з найважливіших медико-соціальних проблем, асоційованих із інсулінорезистентністю (ІР) та ЦД 2 типу, є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Захворювання уражає власне печінку, підвищує кардіоваскулярний ризик та сприяє ураженню інших органів та систем. НАЖХП супроводжується накопиченням жиру в гепатоцитах і об'єднує клініко-морфологічні зміни в печінці: стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) фіброз і цироз та іноді призводить до гепатоцелюлярної карциноми [1–3].

Натепер патогенез НАЖХП пояснюють у рамках концепції «множинного удару», яка розглядає вплив комплексу факторів на розвиток захворювання [4].

Критично важливим з точки зору прогнозу перебігу НАЖХП є визначення стадії розвитку захворювання та оцінка наявності фіброзу печінки (ФП). Біопсія печінки, яка залишається «золотим» стандартом діагностики цього захворювання, має суттєві недоліки, які обмежують її використання та обумовлюють відмову пацієнтів від її проведення, тому в останні роки все більше уваги приділяють використанню клінічних неінвазивних маркерів для оцінки ступеня ФП [5, 6].

При терапії хворих на НАЖХП слід віддавати перевагу препаратам групи метформіну й тіазолідиндіонів, а також альфа-то-

\* Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Дослідити роль адипокінів у розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу з неалкогольною жирковою хворобою печінки» (державний реєстраційний № 0116U007262).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 6.12.2018.

коферолу, які зменшують ІР [7]. Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (НГЛТ-2) знижують рівень глікемії, масу тіла, збільшують діурез, сприяючи помірному зменшенню артеріального тиску, та проявляють антифіброзну активність. В експерименті на тваринах було доведено зниження маркерів системного запалення (пригнічення активності маркерів ендоплазматичного ретикулярного стресу, вмісту ФНП- $\alpha$ , активності макрофагів і Т-клітин у білій жировій тканині та печінці) [8]. Разом з тим, досвід застосування препаратів цієї групи для зниження ступеня ФП у людей, хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП, є обмеженим. Натепер представлені лише дані поодиноких досліджень щодо позитивного впливу препаратів гру-

пи НГЛТ-2 на перебіг НАЖХП та їх антифібротичного ефекту у хворих на ЦД 2 типу [9, 10].

Отже, виявлення симптомів НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2 типу для своєчасного проведення відповідної терапії та профілактики з метою зменшення ризику розвитку важких ускладнень ЦД, зокрема серцево-судинних, є актуальним. Доцільно виявляти ступінь ранніх проявів ФП та розробляти методи лікування із залученням препаратів метаболічної та антифібротичної дії.

Метою дослідження була оцінка віддалених результатів комбінованої терапії дапагліфлозіном (ДГ) і метформіном (МФ) та її впливу на ФП у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 45 хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП (27 чоловіків та 18 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні загальної ендокринної патології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Середній вік хворих склав  $(55,13 \pm 1,15)$  років. У 31 (68,9 %) хворих ЦД був середньої тяжкості, у 14 (31,1 %) — важкого ступеня тяжкості. У 7 хворих (15,6 %) спостерігалась інсулінозалежність. Катamnез у середньому становив  $(1,31 \pm 0,07)$  років.

Терапія хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП включала додержання дієтичних рекомендацій, призначення пероральних цукрознижувальних засобів: ДГ в добовій дозі 10 мг та МФ у добовій дозі від 1500 до 2000 мг, 7 хворим додатково був призначений інсулін.

Аналіз клініко-біохімічних показників включав визначення глікемії крові натще ( $ГК_{\text{н}}$ ), постпрандіальної глікемії ( $ГК_{\text{п}}$ ) глюкозооксидазним методом, також проводився розрахунок показників середньодобової глікемії ( $ГК_{\text{ср}}$ ), амплітуди глікемії, глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) колориметричним методом. Визначення загального білірубину проводилося методом Йендрашика, дослідження тимолової проби у сироватці крові проводили за методом Мак-Лагана; активність аланінаміно-

трансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові визначали методом Рейтман-Френкеля. Вміст фібрину та фібриногену визначали гравіметричним методом. Загальний білок у сироватці крові визначали біуретовим методом, фракційний склад білків сироватки крові — турбодиметричним методом [11].

Для оцінки фіброзних змін у печінці хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП було використано низку неінвазивних методів та шкал.

Шкала NAFLD визначає ступінь ФП, враховуючи такі показники, як вік хворого, його індекс маси тіла (ІМТ), рівні АсАТ та АлАТ, а також концентрацію тромбоцитів та альбуміну в крові пацієнта за формулою:

$$\begin{aligned} \text{NAFLD} = & -1,675 + 0,037 \times \text{вік (років)} + \\ & + 0,094 \times \text{ІМТ (кг / м}^2\text{)} + 1,13 \times \\ & \times \text{цукровий діабет (да} = 1, \text{ні} = 0\text{)} + \\ & + 0,99 \times \text{співвідношення АсАТ/АлАТ} - \\ & - 0,013 \times \text{тромбоцитів (} \times 10^9 / \text{л)} - \\ & - 0,66 \times \text{альбумін (г/дл)}. \end{aligned}$$

Прогностична цінність шкали щодо відсутності ФП становить 80–90 % порівняно з біопсією. При цьому значення шкали менші — 1,455 можуть свідчити про відсутність ФП або наявність лише легких та помірних проявів ФП (F0–F2). Показники

методики, що перевищують 0,675, можуть свідчити про наявність вираженого ФП тяжкого ступеня або навіть цирозу печінки (F3-F4). Значення шкали, що знаходяться між цими межами, не дозволяють повністю виключити наявність ФП; такі хворі потребують додаткового спостереження або навіть проведення біопсії печінки [5].

Імовірність розвитку ФП за шкалою FIB-4 визначалася за формулою:

$$\text{FIB-4} = (\text{Вік} \times \text{АсАТ}) / (\text{Тромбоцити} \times \sqrt{\text{АлАТ}}).$$

При цьому показники менші 1,45 балів дозволяють у 90 % випадків прогнозувати відсутність розвинутого ФП (чутливість шкали становить 81 %). Показники більші 3,25 балів у 65 % випадків дозволяють прогнозувати наявність прогресуючого ФП (специфічність складає 97 %). На думку авторів методики, біопсію печінки можна уникнути, використовуючи показник FIB-4 з точністю 86 % [12].

Також застосовувався інший маркер неінвазивної діагностики ФП — індекс APRI.

Зазначений індекс розраховувався за формулою:

$$\text{APRI} = (\text{АсАТ} / 40 / \text{тромбоцити}) \times 100.$$

Індекс APRI більший за 0,7 свідчить про виражений ФП, а при значенні 1,0 — про ризик цирозу печінки [13].

Слід звернути увагу, що індекси FIB-4 та APRI розроблено для виявлення грубих фіброзних порушень; вони найбільш показові при ФП поствірусного та алкогольного генезів, що необхідно враховувати при оцінці ступеня ФП у пацієнтів із НАЖХП.

При обробці клініко-функціональних результатів використовували методи описового статистичного аналізу. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних значень та помилки середньої ( $M \pm m$ ). Якісні показники представлені у вигляді абсолютного числа спостережень і відсотка від загального числа хворих. Критичним рівнем значущості ( $p$ ) при перевірці статистичних гіпотез був 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основним очікуваним ефектом від прийому цукрознижувальних препаратів слід вважати зменшення ІР та поліпшення глікемічного контролю пацієнтів із ЦД 2 типу. Крім того, ці препарати повинні як мінімум не викликати гіпоглікемічних реакцій, сприяти зниженню ризику серцево-судинних катастроф, не чинити негативного впливу на внутрішні органи пацієнта, такі як печінка і нирки, а по можливості також мати органопротективний ефект. У зв'язку з цим представляє інтерес використання комбінації ДГ і МФ у пацієнтів із ЦД 2 типу з НАЖХП. Необхідно оцінити вплив комбінації цих препаратів на функцію печінки та регрес ранніх фіброзних змін цього органу.

Розвиток НАЖБП тісно пов'язаний із формуванням абдомінального ожиріння та ІР. Тому було оцінено вплив тривалого використання комбінації ДГ і МФ на масу тіла пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП. Виявлено, що на тлі проведеної терапії відбулося достовірне зниження показника

ІМТ з  $31,04 \pm 0,63$  кг/м<sup>2</sup> до  $29,55 \pm 0,50$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), при цьому кількість хворих із ожирінням 1 ступеня збільшилась вдвічі з 7 (15,6 %) до 15 (33,3 %;  $p < 0,05$ ), а кількість хворих із ожирінням 2 та 3 ступеня, відповідно зменшилась.

Середні показники вуглеводного обміну у обстежених пацієнтів до та після лікування відповідали стану субкомпенсації вуглеводного обміну. На тлі проведеної терапії відмічено позитивну динаміку ГК<sub>н</sub> з  $10,85 \pm 0,48$  ммоль/л до  $9,39 \pm 0,46$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). У той же час інші показники вуглеводного обміну зменшилися незначущо: ГК<sub>ш</sub> з  $10,97 \pm 0,63$  ммоль/л до  $10,11 \pm 0,53$  ммоль/л; амплітуда глікемії з  $4,54 \pm 0,40$  ммоль/л до  $4,41 \pm 0,33$  ммоль/л, ГК<sub>сп</sub> з  $10,11 \pm 0,45$  ммоль/л до  $9,43 \pm 0,41$  ммоль/л, рівень НbA<sub>1с</sub> з  $7,17 \pm 0,16$  % до  $7,05 \pm 0,18$  %.

Оцінка показників печінкових проб у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАЖХП на тлі лікування ДГ і МФ показала, що лише рівень АсАТ достовірно знизився з  $37,81 \pm 0,03$  Од/л до  $30,09 \pm 1,86$  Од/л ( $p < 0,01$ ). Показники

інших печінкових проб (рівня загального білірубину, тимолової проби, АлАТ) у обстежених пацієнтів достеменно не змінились.

При оцінці показників синтетичної функції печінки у хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП на тлі лікування ДГ та МФ виявлено достовірне збільшення вмісту загального білка з  $76,88 \pm 0,75$  г/л до  $79,25 \pm 0,82$  г/л ( $p < 0,05$ ) та альбуміну з  $56,41 \pm 0,52$  % до  $58,76 \pm 0,64$  ( $p < 0,01$ ) через 1 рік після початку проведення комбінованої терапії ДГ та МФ і достовірне підвищення вмісту тромбоцитів з  $256,75 \pm 4,22 \cdot 10^9$ /л до  $276,38 \pm 4,17 \cdot 10^9$ /л ( $p < 0,01$ ), що може свідчити про поліпшення синтетичної функції печінки.

Важливим є не тільки встановлення актуального стану печінки, але й визначення ступеня ризику розвитку ФП при подальшому перебігу захворювання. Тому було розроблено ряд неінвазивних методів, які б дали можливість діагностувати ступінь ФП та прогнозувати його подальший розвиток. Для визначення ризику ФП у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП було застосовано три найбільш відомі шкали: NAFLD, FIB-4 та APRI. Як видно з наведених результатів, через рік після початку комбінованої терапії з використанням ДГ та МФ виявлено зниження рівня неінвазивних показників

ФП обстежених хворих за всіма використаними шкалами (таблиця 1).

На початку лікування лише у 8 хворих на ЦД 2 типу із супутньою НАЖХП (27,6 %) можна було діагностувати відсутність ФП або наявність цього захворювання у слабкому або помірному ступені (F0-F2). Більшість же пацієнтів (72,4 %) знаходилась у так званій «зоні невизначеної оцінки» та мала показання до проведення біопсії печінки для визначення ступеня ФП. Середній показник шкали NAFLD становив  $(-0,941 \pm 0,11)$  балів (таблиця 2).

Після проведеного лікування препаратами ДГ і МФ середній показник шкали достовірно зменшився до  $(-1,61 \pm 0,12)$  балів. При цьому кількість пацієнтів із легкими проявами ФП зросла втричі з 27,6 % до 64,9 %, а кількість хворих із «сірої зони» відповідно зменшилася до 35,1 %.

Як видно з таблиці 3, переважна кількість обстежених хворих не мала ризику розвиненого ФП (результат  $< 1,45$ ). На тлі проведеного лікування кількість таких пацієнтів зросла з 83,8 % до 89,2 %. Слід відзначити, що шкала FIB-4, яку було розроблено для обстеження хворих на гепатит С та алкогольний гепатит, дозволяє виявити переважно розвинутий ФП. Ця методи-

Таблиця 1

**Динаміка неінвазивних показників ФП у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП на тлі лікування ДГ і МФ**

Показник (шкала)	До лікування, n = 37	Через 1 рік після лікування, n = 37
APRI	$0,37 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$ ; $p < 0,001$
FIB-4	$1,17 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,05$ ; $p < 0,05$
NAFLD index	$-0,94 \pm 0,11$	$-1,61 \pm 0,12$ ; $p < 0,001$

*Примітка.*

Тут і далі p — значущість різниць між показниками до лікування та через 1 рік після лікування за t-критерієм Ст'юдента.

Таблиця 2

**Динаміка розподілу хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП за ступенем ФП за шкалою NAFLD на тлі лікування ДГ і МФ**

Показник	До лікування	Через 1 рік після лікування
Фіброз F0-F2	8 (27,6 %)	24 (64,9 %)
«Сіра зона»	29 (72,4 %)	13 (35,1 %)
Всього хворих	37	37

**Динаміка розподілу хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП  
за ступенем ФП за шкалою FIB-4 на тлі лікування ДГ і МФ**

Кількість хворих	До лікування	Через 1 рік після лікування
Відсутність ризику розвинутого ФП	31 (83,8 %)	33 (89,2 %)
«Сіра зона»	6 (16,2 %)	4 (10,8 %)
Всього хворих	37	37

ка не показала достатньої чутливості щодо діагностики саме початкових стадій ФП у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП.

Проведений аналіз результатів обстеження 37 пацієнтів дозволив встановити, що на початку лікування середній показник індексу APRI становив  $0,37 \pm 0,02$ . Лише один пацієнт (2,7 %) мав показник індексу APRI 0,77, що відповідав рівню вираженого ФП. Інші пацієнти (36 хворих, 97,6 %) мали значення цього індексу менше 0,7. Після лікування показники всіх хворих зменшились і в середньому становили  $0,27 \pm 0,02$  ( $p = 0,001$ ).

Таким чином, аналіз результатів застосування шкал NAFLD, FIB-4 та APRI у хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП дозволяє стверджувати, що найбільш чутливою щодо діагностики ранніх стадій ФП у даної категорії хворих виявилася саме шкала NAFLD. У той же час, наявність достатньо великої «сірої зони», що містила пацієнтів, результати яких не можна було однозначно інтерпретувати як наявність

або відсутність ризику розвитку ФП, викликає необхідність розробки іншої, більш чутливої інтегрованої шкали, яка вмщала б результати різних методів обстеження та враховувала особливості перебігу ЦД 2 типу. В іншому випадку всім цим хворим із «сірої зони» має бути рекомендовано проходження біопсії печінки для діагностики ступеня її ФП.

Проведене дослідження показало ефективність використання комбінації ДГ і МФ для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та НАЖХП. Виявлено поліпшення показників вуглеводного обміну та синтетичної функції печінки на тлі тривалого прийому даних препаратів. Проводячи оцінку проявів ФП у хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП можна зробити висновок про зменшення ступеня ФП у цієї категорії хворих, що підтверджується за допомогою неінвазивних маркерів фіброзу, діагностичних індексів і шкал. Найбільш чутливою щодо діагностики ступеня ФП виявилась шкала NAFLD.

### ВИСНОВКИ

1. При оцінці віддалених результатів комбінованої терапії ДГ і МФ у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП було доведено поліпшення показників вуглеводного обміну, синтетичної функції печінки та її позитивний вплив на фіброзні зміни в печінці.
2. Найбільш чутливою щодо діагностики ранніх стадій ФП у хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП виявилася шкала NAFLD.
3. Виявлення достатньо великої кількості пацієнтів, результати яких не можна було однозначно інтерпретувати як наявність або відсутність ризику розвитку ФП, викликає необхідність розробки іншої, більш чутливої інтегрованої шкали, яка враховувала б особливості перебігу ЦД 2 типу та сприяла зменшенню спрямувань хворих на проходження біопсії печінки для більш ретельної діагностики ступеня ФП.

ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)

1. LaBrecque D, Abbas Z, Anania F, et al. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 (6): 467-473. doi: 10.1097/MCG.0000000000000116.
2. Bakulin IG, Sandler JuG, Vinnickaja EV, et al. *Terapevtich Arh* 2017; 89 (2): 59-65.
3. Hall AR, Dhillon AP, Green AC, et al. *Liver Int* 2013; 33 (6): 926-935. doi: 10.1111/liv.12162.
4. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. *Metabolism* 2016; 65 (8): 1038-1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
5. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. *Hepatology* 2007; 45 (4): 846-854. doi: 10.1002/hep.21496.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). *J Hepatol* 2016;64(6): 1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 811-826. doi: 10.1038/ajg.2012.128.
8. Hayashizaki-Someya Y, Kurosaki E, Takasu T, et al. *Eur J Pharmacol* 2015; 754: 19-24. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.009.
9. Koutsovasilis A, Sotiropoulos A, Blesta E, et al. *EASD Meeting: abstract, 11–15 September 2017, Lisbon*.
10. Tobita H, Sato S, Miyake T, et al. *Curr Ther Res* 2017; 87: 13-19. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.07.002.
11. Kamyshnikov VS. *Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovanijam i laboratornoj diagnostike*. 3-e izd, Moskva, 2009: 896 p.
12. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325. doi: 10.1002/hep.21178.
13. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. *Hepatology* 2011; 53: 726-736. doi: 10.1002/hep.24105.

АНТИФІБРОТИЧНИЙ ЕФЕКТ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ  
ДАПАГЛІФЛОЗИНОМ І МЕТФОРМІНОМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ  
ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Земляниціна О. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків  
zemolga1@ukr.net

Було обстежено 45 хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП, з них 27 чоловіків та 18 жінок. Терапія включала дієтичні рекомендації, призначення пероральних цукрознижувальних засобів: дапагліфлозину в добовій дозі 10 мг та метформіну у добовій дозі 1500–2000 мг, 7 хворим додатково був призначений інсулін. Показано ефективність використання комбінації дапагліфлозину та метформіну для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та НАЖХП. Виявлено поліпшення показників вуглеводного обміну, зниження ІМТ та покращення синтетичної функції печінки на тлі тривалого прийому даних препаратів. Виявлено зменшення ступеня фіброзу печінки у цих хворих, що підтверджується за допомогою неінвазивних маркерів фіброзу, діагностичних індексів і шкал. Найбільш чутливою щодо діагностики ступеня фіброзу печінки виявилась шкала NAFLD. Виявлення достатньо великої кількості пацієнтів, результати яких не можна однозначно інтерпретувати як наявність або відсутність ризику розвитку фіброзу печінки, що викликає необхідність розробки іншої, більш чутливої інтегрованої шкали, яка враховувала б особливості перебігу ЦД 2 типу та сприяла зменшенню спрямувань хворих на проходження біопсії печінки для більш ретельної діагностики ступеня фіброзу цього органу.

Ключові слова: цукровий діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз печінки, шкали оцінки ступеня фіброзу, лікування.

АНТИФІБРОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
ДАПАГЛИФЛОЗИНОМ И МЕТФОРМИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
2 ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Земляниціна О. В.

ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», г. Харків  
zemolga1@ukr.net

Было обследовано 45 пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, из них 27 мужчин и 18 женщин. Терапия включала диетические рекомендации, назначения пероральных сахароснижающих препаратов: дапагліфлосин в суточной дозе 10 мг и метформин в дозе 1500–2000 мг, 7 больным дополнительно был назначен инсулин. Показана эффективность использования комбинации дапагліфлосина и метформина у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП. Виявлено улучшение показателей углеводного обмена, снижение ИМТ и улучшение синтетической функции печени на фоне длительного приема данных препаратов. Виявлено уменьшение степени фиброза печени у данных больных, что подтверждается

с помощью оценки неинвазивных маркеров фиброза, диагностических индексов и шкал. Наиболее чувствительной по диагностике степени фиброза печени оказалась шкала NAFLD. Выявление достаточно большого количества пациентов, результаты которых нельзя однозначно интерпретировать как наличие или отсутствие риска развития фиброза печени, вызывает необходимость разработки другой, более чувствительной интегрированной шкалы, учитывающей особенности течения СД 2 типа и приводящей к снижению направления больных на проведение биопсии печени для более тщательной диагностики степени фиброза этого органа.

Ключевые слова: сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, шкалы оценки степени фиброза, лечение.

## ANTIFIBROTIC EFFECT OF COMBINATION DAPAGLIFLOSIN AND METFORMIN THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

V. Zemliantsyna

*SI «V. Danilevskiy institute for endocrine pathology problems at NAMS of Ukraine», Kharkiv  
zemolga1@ukr.net*

45 patients with type 2 diabetes mellitus and NAFLD (27 males and 18 females) were examined. The therapy included dietary recommendations, administration of oral hypoglycaemic agents: dapaglyphosin in a daily dose of 10 mg and metformin in a daily dose of 1500–2000 mg, 7 patients were additionally prescribed insulin. The efficacy of the combination of dapaglyphosin and metformin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and NAFLD was shown. Improvement of carbohydrate metabolism, reduction of BMI and improvement of liver synthetic function were observed on the background of long-term administration of these drugs. A decrease of these patients liver fibrosis degree was found, which is confirmed by noninvasive markers of fibrosis, diagnostic indices and scales. The NAFLD scale was the most sensitive in diagnosis of liver fibrosis degree. Detection of a sufficiently large number of patients, the results of which can't be unequivocally interpreted as the presence or absence of the risk of developing liver fibrosis, necessitates the development of another, more sensitive integrated scale that takes into account the features of the course of type 2 diabetes and contributed to reducing the direction of patients with liver biopsy for more a thorough diagnosis of the degree of fibrosis of this organ.

Key words: diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, hepatic fibrosis, scales for evaluation of level of fibrosis, treatment.