

## КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Ужгородський національний університет

У статті предстало комплексне обстеження та лікування 32 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при метаболічному синдромі. У всіх хворих виявлено абдомінально-вісцеральне ожиріння. У хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні метаболічного синдрому спостерігали порушення ліпідного та вуглеводного обмінів. Залежно від призначеного лікування хворих поділили на дві клінічні групи. В I групу ввійшло 16 хворих, яким в комплексне лікування, крім антигіпертензивної терапії із застосуванням периндопріла та індапаміда призначили препарат гепатопротекторної дії – ліволіну форте. Хворі II групи (16 хворих) в якості гепатопротектора отримували сілімарін. Застосування ліволіну форте у комплексному лікуванні хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні метаболічного синдрому призводить до нормалізації показників ліпідного обміну та функціональних показників печінки.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, діагностика, лікування.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної держбюджетної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» ДБ-829 «Механізми оптимізації діагностики та лікування захворювань гепатопанкреатобіліарної зони залежно від впливу екзо- та ендоекологічних факторів довкілля», № державної реєстрації 0113U002361.

**Вступ.** У 80% хворих цукровим діабетом (ЦД) 2 типу спостерігаються ті чи інші прояви метаболічного синдрому (МС), що характеризується ожирінням, дисліпідемією, інсулінорезистентністю (ІР), артеріальною гіпертензією та ураженням печінки [5].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є неспецифічним, багатофакторним та інтегральним ураженням печінки при ЦД 2 типу, ожирінні, МС. НАЖХП в індустріально розвинутих країнах реєструється у 20-35% дорослого населення. У жінок, старших за 40 років, ця патологія спостерігається у 75% випадків. Щорічно внаслідок росту випадків ожиріння та діабету II типу зростає захворюваність на НАЖХП [2,4]. Особливу увагу слід приділяти хворим з артеріальною гіпертензією (АГ) та ЦД, оскільки в

останні роки ЦД прийняв масштаби всесвітньої неінфекційної епідемії [1,3].

Найчастіше комбіновану терапію потребують пацієнти з АГ та ЦД і високим серцево-судинним ризиком у поєднанні з хронічним неалкогольним ураженням печінки (ХНУП) [1,4].

**Мета роботи.** Оцінити антигіпертензивний ефект низькодозованої комбінованої терапії периндопрілом, індапамідом у поєднанні з ліволіном форте у хворих із ХНУП і МС, а також їх вплив на вуглеводний та ліпідний обмін.

**Матеріали і методи.** Обстежено 32 хворих чоловічої статі, віком від 30-ти до 60-ти років (середній вік  $43,6 \pm 4,1$  років), з діагнозом НАЖХП при МС. Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation. АГ встановлювали згідно зі стандартами діагностики та лікування цієї патології відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2012), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2007).

Усі пацієнти підлягали антропометричним, загальноклінічним, лабораторним та інструментальним методам дослідження. Визначення рівня цукру крові натщесерце і через 2 години після прийому їжі проводили глюкозооксидантним методом.

Ураження з боку серцево-судинної системи (ССС) верифікували із застосуванням добового моніторингу артеріального тиску (АТ) за допомогою апарату «АВРМ-04» («Meditech», Угорщина), а саме вимірювання АТ кожні 15 хв між 6. 00-22. 00 та кожні 30 хв між 22. 00-6. 00. Проаналізували наступні показники: систолічний АТ (САТ), діастолічний АТ (ДАТ), середньоденний АТ (САТд, ДАТд), середньонічний АТ (САТн, ДАТн), індекс варіабельності (ІВ) в денний і нічний час САТ (ІВ САТд, ІВ САТн) та ДАТ (ІВ ДАТд, ІВ ДАТн), добовий індекс (ДІ САТ, ДІ ДАТ). Також застосовували ЕКГ-дослідження, холтеровське моніторування, ехо-кардіографію.

Діагноз НАЖХП встановлювали на основі скарг, анамнестичних даних (хворі не зловживали алкоголем), лабораторних обстежень (у сироватці крові визначали рівні білірубіну та його фракцій, холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), а також визначали активність аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази

(АЛТ), враховували негативні результати ІФА на віруси гепатитів В і С.

Залежно від призначеного лікування хворих поділили на дві клінічні групи. В I групу ввійшло 16 хворих з МС та НАЖХП, яким в комплексне лікування, крім антигіпертензивної терапії із застосуванням періндопріла та індапаміда (доза періндопріла складала 5-7,5 мг/добу, залежно від рівня АТ, індапаміда – 2,5 мг/добу) призначили препарат гепатопротекторної дії – ліволіну форте по 1 капсулі 3 рази на добу на протязі 1 місяця. Хворі II групи (16 хворих) з МС та НАЖХП в якості гепатопротектора отримували сілімарин по 1 капсулі 3 рази на добу на протязі 1 місяця.

Отримані результати обробляли статистично з використанням критерія Стьюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном за допомогою комп'ютерної програми "STATISTICA 6.0".

**Результати дослідження та їх обговорення.** У всіх 32 хворих виявлено абдомінально-вісцеральне ожиріння. Індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів I групи складав  $32,6 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>, об'єм талії –  $112 \pm 1,5$  см, ІМТ у хворих II групи –  $31,3 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>, об'єм талії –  $113 \pm 0,6$  см.

Під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії спостерігали нормалізацію АТ (зниження САТд на 11,9%, САТн на 12,8%, ДАТд на 8,9%, ДАТн на 11,2%) у хворих I групи, та відповідно (САТд на 11,0%, САТн на 11,1%, ДАТд на 6,4%, ДАТн на 8,8%) у хворих II групи) (табл. 1).

Контроль вуглеводного обміну здійснювали за допомогою дослідження добового глікемічного профілю та визначення рівня цукру у сироватці крові натщесерце. До лікування відмічали підвищення рівня глюкози у крові у всіх обстежених пацієнтів. Проведене комплексне лікування позитивно вплинуло на динаміку рівня цукру у сироватці крові, а саме, у хворих I групи рівень цукру знизився до  $5,5 \pm 0,2$  ммоль/л та до  $5,2 \pm 1,1$  ммоль/л у хворих II групи (табл. 2).

Ефективність лікування оцінювали також шляхом аналізу динаміки біохімічних показників крові (АЛТ, АСТ, білірубін – відмічали зниження їх активності). При цьому слід зауважити, що більш виражений позитивний ефект отримано в групі пацієнтів (I група), які додатково отримували ліволін форте (табл. 3).

Стан ліпідного обміну до лікування характеризувався наступними показниками: підвищення рівня ТГ та ЗХ, а концентрація ЛПВЩ, навпаки, була нижчою за норму (табл. 4).

На фоні проведеного лікування із використанням ліволіну форте відмічали зниження рівня ТГ з  $2,2 \pm 0,5$  ммоль/л до  $1,8 \pm 0,3$  ммоль/л, нормалізацію

Таблиця 1

**Динаміка показників добового моніторингу АТ у обстежених хворих під впливом комплексної терапії**

Показники	I група		II група	
	до лікування (n=16)	після лікування (n=16)	до лікування (n=16)	після лікування (n=16)
САТд, мм. рт. ст	154,9±5,7	133,6±3,9 (-11,9%)	148,8±6,1	129±4,9(-11,0%)
САТн, мм. рт. ст	144,1±5,1	127,1±6,2 (-12,8%)	130,9±5,2	120,1±5,1 (-11,1%)
ДАТд, мм. рт. ст	95,8±7,9	85,3±3,9 (-8,9%)	88,7±6,8	81,9±4,2 (-6,4%)
ДАТн, мм. рт. ст	91,8±8,5	80,4±6,6 (-11,2%)	81,4±4,5	72,9±4,9 (-8,8%)
ІВ САТд, мм. рт. ст	18,8±3,4	16,1±3,5	14,2±2,6	13,4±2,7
ІВ САТн, мм. рт. ст	17,3±2,4	12,6±2,5	13,1±4,2	12,3±3,4
ІВ ДАТд, мм. рт. ст	15,9±3,7	12,4±3,6	13,2±2,6	12,8±3,4
ІВ ДАТн, мм. рт. ст	15,1±3,1	13,2±3,1	13,1±4,5	11,9±3,6
ДІ САТ, %	7,5±1,3	8,6±2,4	10,9±2,4	10,7±2,6
ДІ ДАТ, %	6,3±1,5	7,7±1,8	11,1±1,5	10,8±2,7
ЧСС за 1 хвилину	77,4±4,3	73,8±4,1	72,9±3,5	70,2±4,6

Таблиця 2

**Динаміка показників вуглеводного обміну у обстежених хворих під впливом комплексної терапії**

Показники	I група		II група	
	до лікування (n=16)	після лікування (n=16)	до лікування (n=16)	після лікування (n=16)
Глікемічний профіль, ммоль/л	8,8±1,2	8,0±1,7	7,6±0,6	7,4±1,4
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	6,6±1,0	5,5±0,2	6,0±0,5	5,2±1,1

Таблиця 3

**Динаміка показників біохімічного аналізу крові у обстежених хворих під впливом комплексної терапії**

Показники	I група (лікування ліволіном)		II група (лікування сілімаріном)	
	до лікування (n=16)	після лікування (n=16)	до лікування (n=16)	після лікування (n=16)
Білірубін, ммоль/л	25,5±2,5	16,8±1,3	26,8±2,4	19,7±1,8
АСТ мкмоль/л год	1,63±0,15	0,34±0,03	1,58±0,19	0,59±0,19
АЛТ мкмоль/л год	1,35±0,12	0,35±0,04	1,36±0,26	0,58±0,05

Таблиця 4

**Динаміка показників ліпідного обміну у обстежених хворих під впливом комплексної терапії**

Показники	1 група (лікування ліволіном)		2 група (лікування сілімаріном)	
	до лікування (n = 16)	після лікування (n = 16)	до лікування (n = 16)	після лікування (n = 16)
<b>ЗХ, ммоль/л</b>	6,4±1,1	5,5±0,6	6,8±0,4	6,1±0,5
<b>ТГ, ммоль/л</b>	2,2±0,5	1,8±0,3	2,1±0,3	2,1±0,4
<b>ЛПВЩ, ммоль/л</b>	0,76±0,4	1,3±0,3	0,86±0,1	0,89±0,4

рівня ЗХ з 6,4±1,1 ммоль/л до 5,5±0,6 ммоль/л, підвищення рівня ЛПВЩ у хворих I групи. Це пояснюється наявністю у складі препарату фосфоліпідів, які впливають на порушений метаболізм жирів шляхом регуляції метаболізму ліпопротеїнів, у результаті чого нейтральні жири та холестерин перетворюються на форми, придатні для транспортування, особливо завдяки збільшенню здатності ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) приєднувати холестерин, та спрямовуються для подальшого окиснення. Вітамінний комплекс виявляє гіполіпідемічний ефект та запобігає жировому переродженню печінки; піридоксин як кофермент бере участь у метаболізмі фосфоліпідів, амінокислот та білків; тіамін

форте дає змогу зробити висновки, що даний препарат може бути застосований у хворих з дисліпідемією, при НАЖХП, МС.

**Висновки.**

1. У хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні МС спостерігається порушення ліпідного та вуглеводного обмінів.

2. Застосування Ліволіну форте у комплексному лікуванні хворих з НАЖХП на фоні МС призводить до нормалізації показників ліпідного обміну та функціональних показників печінки.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення механізмів формування неалкогольного стеатогепатиту для розробки оптимальних методів їх корекції та профілактики.

**Список літератури**

1. Жернакова Ю. Взаимосвязь степени нарушения углеводного обмена с тяжестью артериальной гипертонии и липидным спектром у больных с метаболическим синдромом / Ю. Жернакова, И. Чазова, С. Олимпиева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 13-18.
2. Журавльова Л. А. Оптимізація лікування хворих з поєднаною патологією: неалкогольною жировою хворобою печінки, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням / Л. А. Журавльова, А. В. Власенко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4 (60). – С. 5 – 10.
3. Журавльова Л. А. Сучасні діагностичні критерії ураження печінки у хворих на цукровий діабет / Л. А. Журавльова, А. В. Власенко // Ліки України. – 2010. – № 10 (146). – С. 111 – 116.
4. Шипулин В. П. Неалкогольный стеатогепатит / В. П. Шипулин // Therapia. Український медичний вісник. – 2007. – № 9. – 28 – 34.
5. Hurjui D. The central role of the nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome / D. Hurjui, O. Niță, L. Graur // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2012. – Vol. 116, № 2. – P. 425 – 431.

УДК 616. 36-003. 826-085

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

**Сирчак Е. С., Опаленик С. М.**

**Резюме.** В статье представлено комплексное обследование и лечение 32 больных с неалкогольной жировой болезнью печени при метаболическом синдроме. У всех больных выявлено абдоминально-висцеральное ожирение. У больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома наблюдали нарушения липидного и углеводного обменов. В зависимости от назначенного лечения больных разделили на две клинические группы. В I группу вошли 16 больных, которым в комплексное лечение, кроме антигипертензивной терапии с применением периндоприла и индапамида назначили препарат гепатопротекторного действия – ливолин форте. Больные II группы (16 больных) в качестве гепатопротектора получали силимарин. Применение ливолин форте в комплексном лечении больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома приводит к нормализации показателей липидного обмена и функциональных показателей печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, диагностика, лечение.

UDC 616. 36-003. 826-085

**Comprehensive Approach to Treatment of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease****Sirchak E. S., Opalenyk S. M.**

**Abstract.** Introduction. 80 % of patients with diabetes mellitus (DM) type 2 have certain manifestations of metabolic syndrome (MS), characterized by obesity, dyslipidemia, insulin resistance (IR), hypertension and liver disease.

Most patients require combination therapy of hypertension and diabetes and high cardiovascular risk, coupled with chronic nonalcoholic liver disease (HNUP).

The aim of the research. To evaluate antihypertensive effect of low-dose combination therapy with perindopril, indapamide combined with livolinom forte concerning patients with MS and HNUP and their effects on carbohydrate and lipid metabolism.

Materials and methods. The study involved 32 male patients aged 30 to 60 years (average age  $43,6 \pm 4,1$  years) diagnosed with MS NAFLD. All patients were subject to anthropometric, general clinical, laboratory and instrumental methods of research. Determining the level of blood sugar fasting and 2 hours after a meal was performed by glucose-oxidant method. The defeat of the cardiovascular system (CVS) verified using daily monitoring of blood pressure (BP). Analyzed the following parameters: systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), the average blood pressure (SATd, DATd) average night blood pressure (condensate, serviceable), the index of variability (IV) in the daytime and nighttime SBP (IV SATd, IV condensate) and DBP (IV DATd, IV serviceable), circadian index (CI, SBP, DBP CI). Also applied research ECG, Holter monitoring, echo-cardiography. Diagnosis NAFLD established on the basis of complaints, anamnesis (patients do not abuse alcohol), laboratory examinations (serum determined levels of bilirubin and its fractions, cholesterol, high density lipoproteins (HDL), triglycerides (TG), and determined the activity of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), take into account the negative ELISA for viruses hepatitis B and C. Depending on the intended treatment the patients were divided into two clinical groups. Group I included 16 patients with MS and NAFLD who in addition to antihypertensive therapy with perindopril and indapamide (dose of perindopril was 5-7,5 mg / day, depending on blood pressure, indapamide – 2.5 mg / day) appointed hepatoprotective drug action – livolin forte 1 capsule 3 times daily for 1 month. Patients of II group (16 patients) with MS and NAFLD as hepatoprotector received silimarin 1 capsule 3 times daily for 1 month.

Results and discussion. All 32 patients revealed an abdominal-visceral obesity. Body mass index (BMI) of patients of Group I amounted  $32,6 \pm 2,1$  kg / m<sup>2</sup>, waist size –  $112 \pm 1,5$  cm, BMI of patients of Group II –  $31,3 \pm 3,7$  kg / m<sup>2</sup>, waist size –  $113 \pm 0,6$  cm. Under the influence of combination antihypertensive therapy observed normalization of blood pressure (SBP reduction 11.9%, 12.8% condensate, DATd 8. 9% serviceable 11.2%) patients in Group I and in accordance with (SATd 11,0% condensate by 11.1%, 6.4% DATd, serviceable 8.8%) patients in group II. Controlling carbohydrate metabolism study was carried out using the daily glycemic profile and glucose serum fasting. Before treatment, noted the increase in blood glucose levels in all patients studied. Complex treatment had a positive impact on the dynamics of glucose in the blood serum, namely, patients of group I and blood sugar dropped to  $5,5 \pm 0,2$  mmol / l to  $5,2 \pm 1,1$  mmol / l in group II patients. The effectiveness of treatment was assessed through analysis of the dynamics of blood biochemical parameters (ALT, AST, bilirubin – noted a decrease in their activity). It should be noted that a more pronounced positive effect in the group of patients (group I), who additionally received livolin forte.

State treatment of lipid metabolism characterized by the following indicators: increased TG and SW, and the concentration of HDL, by contrast, was lower than the norm.

Against the background of the treatment using livolin Forte noted a decrease in TG from  $2,2 \pm 0,5$  mmol / l to  $1,8 \pm 0,3$  mmol / L, normalization of W with  $6,4 \pm 1,1$  mmol / l to  $5,5 \pm 0,6$  mmol / l, increased HDL-C at patients of group I. This explains the presence in the preparation of phospholipids, affecting disturbed fat metabolism through the regulation of metabolism of lipoproteins, resulting in neutral fats and cholesterol are converted into forms suitable for transportation, particularly by increasing the ability of high-density lipoprotein (HDL) connect cholesterol, and aimed for further oxidation. Vitamin complex reveals hypolipidemic effect and prevents fatty liver; pyridoxine as a coenzyme involved in the metabolism of phospholipids, amino acids and proteins; Thiamin is involved in carbohydrate metabolism; Riboflavin is the cofactor of many respiratory enzymes; tokoferyl acts as an antioxidant at the cell membrane, prevents oxidation of unsaturated fatty acids.

Conclusions: Patients with alcoholic fatty liver disease on the background of MS a disorder of lipid and carbohydrate metabolism is observed. Application of Livolin forte in treatment of patients with MS NAFLD on the background leads to normalization of lipid metabolism and functional parameters of the liver.

Further study of the mechanisms of formation of nonalcoholic steatohepatitis to develop optimal methods their correction and prevention.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, diagnostics, treatment.

*Стаття надійшла 23. 11. 2015 р.*

**Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування**