

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

ІВАЧЕВСЬКА ВІТАЛІНА ВОЛОДИМИРІВНА

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

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗУ ТА СТЕАТОГЕПАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З
ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Ужгород – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Чопей Іван Васильович**, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, професор кафедри терапії та сімейної медицини, декан факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, Заслужений лікар України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Федів Олександр Іванович**, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини

доктор медичних наук, професор **Бабінець Лілія Степанівна**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського» МОЗ України, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини

Захист відбудеться « 2 » березня 2017 р. об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06 в ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України за адресою: 88000, м. Ужгород, вул. Соборна, 148.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України за адресою: 88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 14.

Автореферат розісланий «30» січня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06,
кандидат медичних наук, доцент

С. В. Фейса

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), початковою стадією якої є стеатоз, що може прогресувати в стеатогепатит, в даний час вважається найчастішою причиною хронічних захворювань печінки в багатьох розвинених країнах (Фадєєнко Г.Д., 2014). Дані епідеміологічних досліджень (Lazo M. et al., 2010; Keating S.E. et al., 2012) підтверджують тенденцію до збільшення захворюваності на НАЖХП у пацієнтів з резистентністю до інсуліну, що виникає на фоні ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2 типу та наявності метаболічного синдрому. Зв'язок між метаболічним синдромом (МС) та НАЖХП настільки сильний, що останню вважають печінковою маніфестацією метаболічного синдрому (Бабак О.Я., Лапшина К.А., 2016).

Вищеперераховані захворювання мають спільні патогенетичні механізми, які є причиною їх розвитку та прогресування, отже – можуть поєднуватися і потенціювати розвиток один одного (Степанов Ю.М. та ін., 2015). Печінка відіграє важливу роль у розвитку атерогенної дисліпідемії, яка виявляється, за даними різних авторів, у 20-80% хворих з НАЖХП. При цьому печінка є не тільки причиною метаболічних розладів, а й мішенню: одним із основних проявів НАЖХП є надлишкове накопичення жиру в гепатоцитах (Хухліна О.С. та ін., 2013, Чернявський В.В., 2011). Цікаво, що НАЖХП виявляється у пацієнтів з інсулінорезистентністю без ожиріння та без ЦД, а значить – при розвитку в осіб з нормальною вагою може бути предиктором ранніх метаболічних розладів і захворювань (Паньків В.І., 2012). У ряді робіт показано, що НАЖХП підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) незалежно від інших предикторів і проявів МС і збільшує смертність від них в 1,8 рази (Коваленко В.М., 2010; Сіренко Ю.М., 2011). Так, жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу виявляється у 90% пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом та дисліпідемією (Колеснікова О.В. та ін., 2013).

Рекомендацій щодо ведення пацієнтів з НАЖХП, на основі проведення великих рандомізованих контрольованих досліджень, в даний час не існує. Алгоритм ведення пацієнтів з НАЖХП ґрунтується на зниженні інсулінорезистентності, рівня вільних жирних кислот, оксидативного і цитокін-опосередкованого стресу, попередженні гострих і віддалених серцево - судинних ускладнень, а також на впливі на баланс і ефекти про- та протизапальних адипокінів, що вивільняються з жирової тканини (Харченко Н.В. та ін., 2014; Vernon G. et al., 2011; Musso G. et al., 2010).

Більшість терапевтичних підходів базуються на корекції глікемії та зменшенні інсулінорезистентності, використовуючи препарати, що входять в схеми лікування ЦД 2 типу (Федів О.І. та ін., 2013; Ratziu V. et al., 2010). З метою зниження ризику ССЗ у пацієнтів цієї групи призначають засоби, що впливають на окремі складові метаболічного синдрому (Лутай М.І., 2016; Пархоменко О.М., 2016; Maurantonio M. et al., 2011).

Вищенаведене підтверджує актуальність проблеми, а враховуючи ризики, які зумовлює поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та НАЖХП, спонукає

до розробки ефективної схеми лікування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу на основі вивчення метаболічних порушень. Причому, важливим завданням є розробка диференційованих схем лікування НАЖХП у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу, та оцінка кардіоваскулярного ризику і поширеності НАЖХП у даної категорії хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась у відповідності до плану програми науково-дослідних робіт кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету «Оптимізація профілактики і лікування ожиріння та цукрового діабету за *Helicobacter pylori* асоційованих захворювань», (номер державної реєстрації 0115U003904), де дисертантка є співвиконавцем.

Мета роботи. Оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування у пацієнтів з неалкогольним стеатозом та стеатогепатитом у поєднанні з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на предіабет та цукровий діабет 2 типу та інформативність індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index (FLI)) у порівнянні з даними ультразвукового дослідження.

2. Дослідити порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на НАЖХП в поєднанні з предіабетом та ЦД 2 типу.

3. З'ясувати рівень кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з НАЖХП на тлі предіабету та цукрового діабету 2 типу.

4. Обґрунтувати та оцінити ефективність комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

Об'єкт дослідження: неалкогольний стеатоз та стеатогепатит в поєднанні з предіабетом або ЦД 2 типу.

Предмет дослідження: особливості клініко-лабораторних та інструментальних відхилень у пацієнтів з НАЖХП на фоні предіабету та ЦД 2 типу; ефективність патогенетично обґрунтованої терапії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та стеатозу у цих хворих.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження хворих; лабораторні та інструментальні методи дослідження (загальний аналіз крові з визначенням формули, біохімічні тести, цукор крові натще, глікозильований гемоглобін, ліпідограма, індекс ожиріння печінки, неінвазивна оцінка морфології печінки, електрокардіографія (ЕКГ), тредмілєргометрія, ультразвукове дуплексне дослідження екстракраніального відділу сонних артерій, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), в тому числі еластографія печінки, КТ і/або МРТ, методи статистичного аналізу).

Наукова новизна дослідження. Вперше вивчено поширеність різних клінічних форм НАЖХП у пацієнтів з предіабетом, а також уточнено дані щодо

поширеності неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, оцінено інформативність застосування індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index) для скринінгу пацієнтів зі стеатозом.

Оцінено кардіоваскулярний ризик у хворих з НАЖХП у поєднанні з предіабетом та доведено, що дана категорія хворих належить до пацієнтів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Запропоновано та доведено клінічну ефективність схеми комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу, яка включала корекцію способу життя шляхом дотримання дієтичних рекомендацій та виконання щоденних 30-хвилинних прогулянок в швидкому темпі, а також застосування урсодезоксихолевої кислоти 10 мг/кг/д, розувастатину 10 мг/д, омега 3-ПНЖК 1000 мг/д у пацієнтів з предіабетом, та додаванням ситагліптину 100 мг/д у хворих з цукровим діабетом 2 типу.

Практичне значення дослідження. На основі проведених досліджень виявлено поширеність різних клінічних форм НАЖХП серед хворих з предіабетом та уточнено дані щодо поширеності неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Оцінено інформативність індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index) для скринінгу пацієнтів зі стеатозом.

Підтверджено, що хворих на НАЖХП та предіабет доцільно відносити до категорії пацієнтів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Розроблено комплексні терапевтичні підходи до лікування неалкогольного стеатогепатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу.

Доведено, що комплексне лікування НАЖХП є ефективнішим за умови його призначення уже при перших проявах метаболічних порушень.

Впровадження результатів дослідження здійснені на галузевому рівні: у практичну діяльність ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», у навчальний процес кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «УЖНУ», кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», у практичну діяльність КЗ «Ужгородська районна лікарня» та лікувально-діагностичний центр ТОВ «Каскад».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Авторкою особисто проведено підбір та аналіз літератури з цієї проблеми, визначено мету та завдання роботи, виконано підбір хворих, їх клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження, запропоновано схему комплексного підходу до лікування даної категорії хворих. Дисертантка провела оцінку та статистичну обробку отриманих результатів, їх інтерпретацію, а також сформулювала висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної роботи апробовано на спільному засіданні кафедр терапії та сімейної медицини, пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії, кафедри громадського здоров'я факультету післядипломної освіти та доуніверситетської

підготовки, а також кафедри факультетської терапії та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» 22.06.2016 року.

Матеріали наукової роботи представлялись й обговорювались на підсумкових професорсько-викладацьких конференціях УжНУ 2014-2016 рр., на міжнародних науково-практичних конференціях «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (с. Солочин, Закарпатська обл., 2014-2016 рр.), «Актуальні питання скринінгу та профілактики захворювань у практиці сімейного лікаря» (15-16 квітня 2014 р., м. Ужгород), «Вплив первинної медико-санітарної допомоги на поведінкові детермінанти населення з профілактики соціально небезпечних та хронічних неінфекційних захворювань в умовах державної та страхової охорони здоров'я» (21-22 квітня 2015 р., м. Ужгород), «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги» (12-13 квітня 2016 р., м. Ужгород), VI міжнародній науково – практичній конференції молодих вчених (15 травня 2015 р, м. Вінниця), V міжнародному медичному конгресі / VII міжнародному медичному форумі (19-21 квітня 2016 р., м.Київ).

Публікації. Оpubліковано 15 наукових праць, із них 4 – статті у фахових виданнях рекомендованих ДАК України, 2 статті у закордонних фахових виданнях, 8 тез у матеріалах міжнародних з'їздів, конгресів і конференцій, 1 патент на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена українською мовою на 143 сторінках основного тексту, ілюстрована 53 таблицями та 16 рисунками. Складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 204 найменувань (81 - кирилицею та 123 - латиною).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У першому розділі *«Сучасні погляди на проблему неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу (огляд літератури)»* проведено системний огляд наукової літератури за темою дослідження. Стеатоз печінки є першим проявом неалкогольної жирової хвороби печінки. Спектр даного захворювання коливається від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу, цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. НАЖХП вважається захворюванням із високим розповсюдженням, труднощами діагностики та можливістю прогресування патологічного процесу (Івашкін В.Т., 2015). У загальній популяції поширеність НАЖХП складає біля 30% (Подимова С.Д., 2012), проте набагато вищими є показники поширеності у групах високого ризику, таких як особи з ожирінням, а також у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу або з метаболічним синдромом (Younossi Z.M. et al., 2011). Дослідження останніх років вказують на те, що НАЖХП сприяє розвитку

ЦД 2 типу, і вважається незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (Targher G. et al., 2010).

Саме з цих причин НАЖХП слід розглядати комплексно, враховуючи позапечінкові наслідки даного захворювання. Причому всебічний терапевтичний підхід може забезпечити навіть профілактику ЦД 2 типу.

У другому розділі *«Матеріали та методи дослідження»* висвітлено дизайн дослідження, який включав 2 етапи (рис.1). Метою першого етапу було вивчити поширеність неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у хворих з предіабетом, уточнити дані щодо поширеності різних форм НАЖХП у хворих з цукровим діабетом 2 типу, а також оцінити інформативність індексу ожиріння печінки для скринінгу стеатозу в порівнянні з даними УЗД. Для цього, відповідно до критеріїв включення, відібрано 141 пацієнта з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу, які надали згоду на участь у дослідженні. Враховуючи наявність у хворих порушень вуглеводного обміну, їх поділено на дві відповідні групи: пацієнти з предіабетом склали першу, а особи, що мали ЦД 2 типу, – другу групу.

Відібраних таким чином пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну обстежували на предмет наявності в них ознак НАЖХП за допомогою ультразвукової діагностики, а також шляхом визначення індексу ожиріння печінки. Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки було підтверджено обома методами у 117 осіб із порушеннями вуглеводного обміну. Цих пацієнтів включено в другий етап дослідження.

Таким чином, на першому етапі всім пацієнтам проводилось комплексне загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження, результати якого в подальшому приймалися за вихідні (базисні) дані. Через 3, 6, 9 та 12 місяців після початку дослідження проводились контрольні огляди хворих, метою яких була оцінка загального стану пацієнтів. Статистичній обробці підлягали дані, отримані через 6 та 12 місяців після призначення лікування.

Дана робота відображає результати комплексного обстеження 141 пацієнта з цукровим діабетом 2 типу та предіабетом, які перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні ДЗ «Відділкова клінічна лікарня станції Ужгород» ДТГО «Львівська залізниця» або звертались амбулаторно на кафедру терапії та сімейної медицини інституту (факультету) післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «УжНУ».

Дисертаційна робота виконувалась протягом 2014-2016 рр. Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці більше 18 років з ознаками предіабету; хворі чоловічої та жіночої статі у віці більше 18 років з верифікованим діагнозом цукрового діабету 2 типу, які на момент включення у дослідження приймали метформін в дозі 1000 мг/д; відсутність прийому гіполіпідемічних препаратів протягом 6 тижнів до початку дослідження; відсутність клінічних форм ІХС; відсутність гіпертонічної хвороби III стадії; відсутність гострих ускладнень ЦД; відсутність захворювань ШКТ із проявами мальабсорбції; відсутність фіброзу печінки; відсутність в анамнезі вірусних,

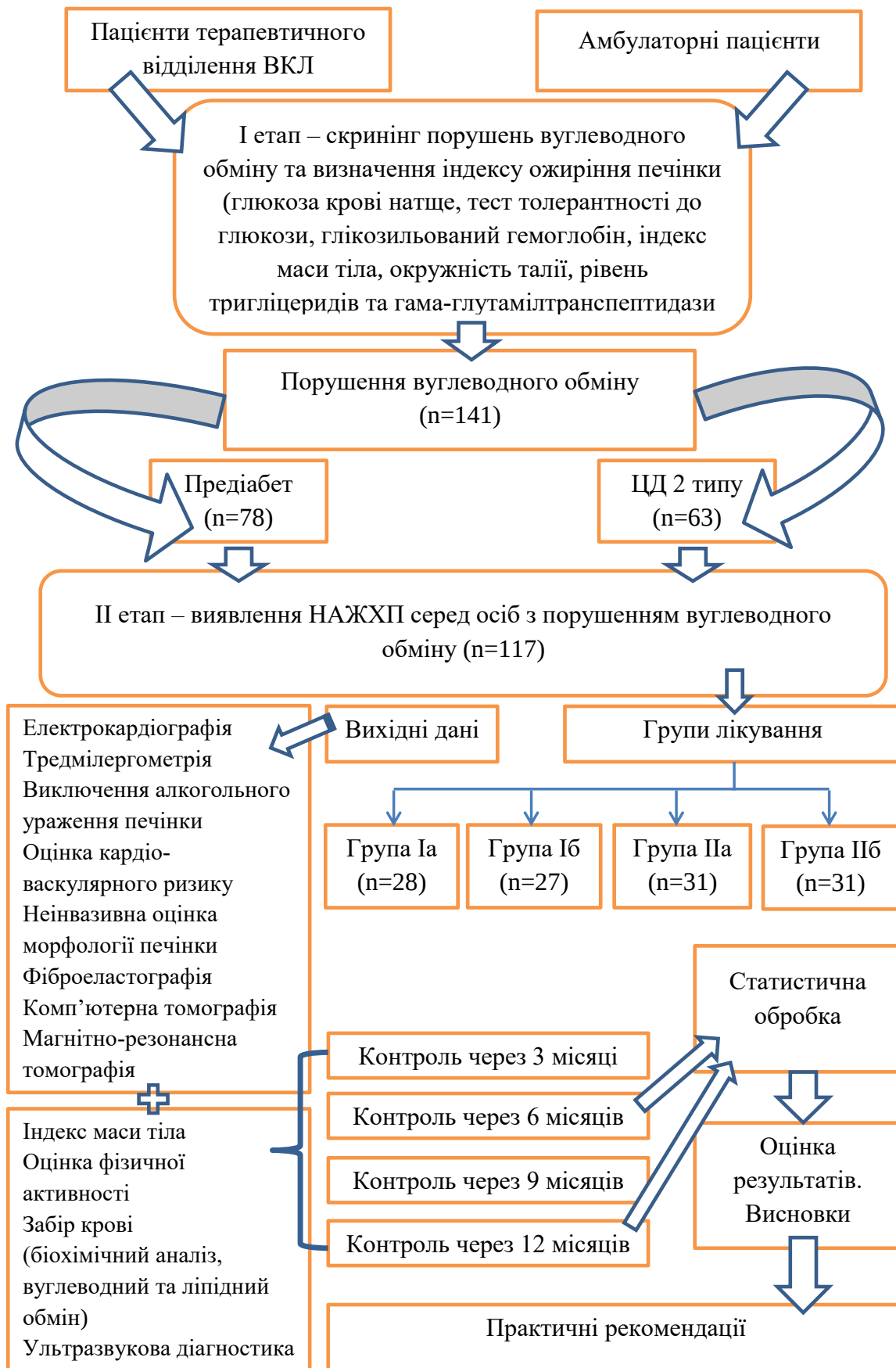


Рис. 1. Дизайн дослідження

токсичних, медикаментозних гепатитів, вроджених метаболічних захворювань печінки; відсутність різкого схуднення протягом останніх декількох місяців до включення у дослідження, а також парентерального харчування протягом 2 тижнів та більше; можливість особи виконувати всі інструкції та рекомендації, що стосуються дизайну дослідження; інформована згода пацієнта на участь у даному дослідженні.

Всі пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, які були включені у дослідження, в якості базового препарату отримували метформін в дозі 1000 мг/добу. Хворі з предіабетом гіпоглікемічних препаратів не приймали.

Оптимізація лікувальної тактики полягала в охопленні якомога більшої кількості механізмів патогенезу як НАЖХП, так і предіабету та цукрового діабету 2 типу. Враховуючи, що урсодезоксихолева кислота є антиапоптозним, цитопротекторним, імуномодуючим та протизапальним агентом, що широко використовується при захворюваннях печінки, в запропоновану комплексну схему лікування НАЖХП включено цей препарат в дозі 10 мг/кг/добу в один прийом за 2 години до нічного сну.

У зв'язку з наявністю порушень ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП, патогенетично обґрунтованим є призначення статинів. Досвід застосування статинів у великого числа пацієнтів підтверджує їх фармакологічну безпеку (Tikkanen M.J. et al., 2013; Frohlich J. et al., 2013). Крім гіполіпемічної дії, статини володіють протизапальним, антиоксидантним та антитромботичним ефектами (Pignatelli P. et al., 2012, Violi F. et al., 2013). Це дало підстави запропонувати статини для лікування НАЖХП, оскільки запалення та окисний стрес відіграють важливу роль у патогенезі даного захворювання. Всі пацієнти, включені в дослідження, приймали розувастатин в дозі 10 мг/д. Однак, дане дослідження було направлене на пошук всестороннього впливу на дисліпідемію. Враховуючи гіпотригліцеридемічні властивості омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), цей препарат включений в комплексне лікування пацієнтів з НАЖХП в дозі 1000 мг/д щодня.

Результати декількох досліджень підтверджують (Lim S. et al., 2012), що застосування ситагліптину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу призводить до стимуляції секреції інсуліну і як наслідок – до зниження рівня глікемії після прийому їжі, а також до пригнічення секреції глюкагону, який стимулює процеси гліколізу в печінці. Таким чином, механізм дії ситагліптину дозволяє контролювати і рівень глюкози крові натще, і постпрандіальну глікемію, і глікозильований гемоглобін, тим самим забезпечуючи повний глікемічний контроль.

Статистичну обробку результатів дослідження було виконано за допомогою електронних таблиць Excel for Windows-2003, яка входить у пакет програм Microsoft Office 2003, та програми «STATISTICA 8.0». Статистичний аналіз матеріалів, зведення результатів та узагальнення висновків виконані методом варіаційної статистики з урахуванням середніх величин (мода, медіана, середнє арифметичне) і середньої похибки ($M \pm m$), з оцінюванням достовірності значень за

t-критерієм Стюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Пірсона для виявлення зв'язків між отриманими показниками. За мінімальний поріг вірогідності приймали значення $p < 0,05$.

У третьому розділі «Оцінка антропометричних параметрів та порушень обміну речовин у обстежених осіб» відображено результати власних досліджень. Визначення індексу ожиріння печінки паралельно з проведенням ультразвукової діагностики дозволило оцінити інформативність методу щодо скринінгу пацієнтів зі стеатозом. Так, у 8,33% пацієнтів дані УЗД підтверджували наявність стеатозу, а згідно індексу ожиріння печінки стеатоз не визначався. При цьому, у 16,27% хворих індекс ожиріння печінки вказував на можливий стеатоз печінки, в той час як ультразвукова діагностика не виявляла жодних змін властивих гепатостеатозу.

Таким чином, НАЖХП діагностовано у 70,5% пацієнтів з предіабетом та у 98,4% хворих на ЦД 2 типу. Причому, серед пацієнтів з предіабетом у 85,45% було встановлено стеатоз і тільки у 14,55% – стеатогепатит. В той час, як серед пацієнтів з ЦД 2 типу частка хворих зі стеатогепатитом була значно більшою – 45,16%, а зі стеатозом – 54,84%.

В клінічній картині пацієнтів з НАЖХП переважали такі скарги як метеоризм (у 43,59% хворих), загальна слабкість та біль у правому верхньому квадранті (у 29,9% пацієнтів). Дещо менша кількість хворих скаржилась на дискомфорт в черевній порожнині (28,21%), закрепи (21,37%) та відчуття гіркоти в ротовій порожнині (21,37%). На діарею, зниження апетиту та нудоту скаржилось відповідно 3,42%, 5,13% та 10,26% пацієнтів. Підвищення апетиту відмічали 11,11% обстежених осіб, а чергування діареї та закрепів – 11,97%.

За результатами оцінки кардіоваскулярного ризику за допомогою Risk calculator (ACC/ANA ASCVD Risk Calculator) виявлено наявність дуже високого ризику у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом – $10,70 \pm 1,07\%$. В той час як у осіб з діагностованим предіабетом та відсутністю ознак НАЖХП кардіоваскулярний ризик склав $4,85 \pm 1,12\%$. Причому, враховуючи той факт, що у таких хворих кардіоваскулярний ризик достовірно нижчий, то саме наявність НАЖХП можна вважати предиктором дуже високого КВР. У хворих на НАЖХП на тлі цукрового діабету 2 типу цей ризик був у 2,5 рази більшим порівняно з хворими на НАЖХП на фоні предіабету та склав $25,05 \pm 3,56\%$ ($p < 0,05$).

За результатами кореляційного аналізу у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу виявлено наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку середньої сили між індексом маси тіла та показником АЛТ ($r=0,55$ при $p < 0,01$), між індексом маси тіла та показником АСТ ($r=0,52$ при $p < 0,01$) та між індексом маси тіла та індексом інсулінорезистентності ($r=0,50$ при $p < 0,01$). Також виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між індексом маси тіла та рівнем тригліцеридів у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом ($r=0,55$ при $p < 0,01$) та достовірний прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між вищевказаними показниками у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу ($r=0,29$ при $p < 0,05$). Достовірний прямий слабкої сили кореляційний зв'язок спостерігався у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом між індексом маси тіла та індексом інсулінорезистентності ($r=0,40$).

при $p < 0,01$), між індексом маси тіла та показником АЛТ ($r = 0,39$ при $p < 0,01$) та між індексом маси тіла та показником АСТ ($r = 0,40$ при $p < 0,01$). Достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок встановлено між індексом маси тіла й показником ЛПВЩ ($r = -0,56$ при $p < 0,01$) у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом. В той час, як у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу між вищенаведеними показниками виявлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок слабкої сили ($r = -0,26$, $p < 0,05$).

Достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок виявлено між індексом інсулінорезистентності та показником АЛТ як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу ($r = 0,36$ при $p < 0,05$ та $r = 0,46$ при $p < 0,01$ відповідно). Також виявлено достовірний прямий слабкої сили кореляційний зв'язок між індексом інсулінорезистентності та величиною АСТ у пацієнтів I та II груп: $r = 0,38$ при $p < 0,01$ та $r = 0,49$ при $p < 0,01$ відповідно. Між індексом інсулінорезистентності та рівнем тригліцеридів спостерігався достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок: $r = 0,62$ при $p < 0,01$ у хворих I групи та $r = 0,63$ при $p < 0,01$ у хворих II групи. Між індексом інсулінорезистентності та величиною ЛПВЩ виявлено достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок у хворих I ($r = -0,52$, $p < 0,01$) та II ($r = -0,56$, $p < 0,01$) груп.

Також виявлено достовірний прямий слабкої сили кореляційний зв'язок між показниками АСТ та рівнем тригліцеридів у пацієнтів I ($r = 0,29$ при $p < 0,05$) та II груп ($r = 0,41$ при $p < 0,01$). При цьому, достовірний прямий слабкої сили кореляційний зв'язок між показником АЛТ та рівнем тригліцеридів виявлено тільки у пацієнтів II групи ($r = 0,37$ при $p < 0,01$). Між величинами АСТ та ЛПВЩ у пацієнтів I та II груп спостерігався достовірний зворотній слабкої сили кореляційний зв'язок ($r = -0,28$ при $p < 0,05$ та $r = -0,44$ при $p < 0,01$ відповідно). У пацієнтів II групи виявлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок між показниками АЛТ та ЛПВЩ ($r = -0,40$ при $p < 0,05$).

Вищенаведене підтверджує патогенетичний зв'язок між НАЖХП та ожирінням, дисліпідемією та інсулінорезистентністю.

Четвертий розділ «Динаміка показників клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження в залежності від проведеного лікування» демонструє результати оцінки запропонованих терапевтичних схем для лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу. Для цього пацієнтів з НАЖХП та предіабетом/ЦД 2 типу було поділено на 2 групи: пацієнти з НАЖХП та предіабетом досліджуваної групи (Ia) та групи порівняння (Iб); пацієнти з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу досліджуваної групи (IIa) та групи порівняння (IIб).

Серед пацієнтів всіх груп спостерігалось статистично вірогідне зменшення маси тіла ($p < 0,05$). Однак більш виражену втрату маси тіла було виявлено у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу досліджуваних груп ($p < 0,01$). Причому, найбільший відсоток зменшення маси тіла відзначався у пацієнтів з ЦД 2 типу досліджуваної групи, що, ймовірно, зумовлено більшою масою тіла до лікування.

Адже середнє значення ІМТ вказувало на ожиріння І ступеню, в той час, як у хворих з предіабетом – на надмірну вагу.

Так, через 12 місяців лікування середній показник ІМТ у пацієнтів з предіабетом досліджуваної групи зменшився на 18,98% ($p < 0,01$), а у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу досліджуваної групи – на 24,52% ($p < 0,05$). В той час, як серед хворих з предіабетом групи порівняння через 12 місяців спостереження відбулось зменшення середнього показника ІМТ на 10,31% ($p < 0,05$), а серед пацієнтів з цукровим діабетом групи порівняння – на 8,16% ($p < 0,05$).

Отже, доведено більш виражений ефект щодо редукції маси тіла запропонованого комплексного підходу до лікування даної категорії хворих.

Проаналізувавши стан ліпідного обміну пацієнтів, встановлено позитивний ефект від застосування комбінації розувастатину в дозі 10 мг/д з омега-3 ПНЖК в дозі 1000 мг/д як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і у хворих на НАЖХП та цукровий діабет 2 типу. Через 12 місяців лікування спостерігалась тенденція до покращення показників ліпідного обміну у хворих, які приймали рекомендовану комбінацію ліків. Так, середнє значення показника загального холестерину пацієнтів з НАЖХП та предіабетом досліджуваної групи (група Іа) через 12 місяців лікування зменшилось на 37,96% ($p < 0,01$), показника ліпопротеїдів низької щільності – на 10,90% ($p < 0,01$), ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 12,21% ($p < 0,01$), тригліцеридів – на 40,23% ($p < 0,01$), коефіцієнта атерогенності – на 32,78% ($p < 0,01$). Середнє значення рівня ліпопротеїдів збільшилось на 42,19% ($p < 0,01$). При цьому, середнє значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування було достовірно нижчим, ніж середнє значення цього показника у практично здорових осіб ($p < 0,05$), середні значення рівнів ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та коефіцієнта атерогенності статистично не відрізнялись від відповідних показників практично здорових осіб ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу досліджуваної групи також спостерігалось покращення показників загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності (на 11,42% при $p < 0,01$, на 8,84% при $p < 0,05$, на 32,0% при $p < 0,05$, на 33,47% при $p < 0,01$ та на 11,11% при $p < 0,05$ відповідно). Середнє значення коефіцієнта атерогенності через 12 місяців лікування порівняно з вихідними даними зменшилось на 30,63% ($p < 0,01$). Однак середні значення всіх показників ліпідного обміну пацієнтів Іа групи через 12 місяців були достовірно вищими ($p < 0,01$), ніж середні значення відповідних показників практично здорових осіб (група ІІІ) ($p < 0,05$).

Зміна таких показників ліпідного обміну як загальний холестерин, ліпопротеїди високої щільності, тригліцериди та коефіцієнт атерогенності за період лікування була більш вираженою у пацієнтів Іа групи порівняно з пацієнтами Іа групи ($p < 0,01$). Зменшення середніх значень ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності у пацієнтів Іа та Іа груп статистично не відрізнялося ($p > 0,05$).

У пацієнтів з НАЖХП та предіабетом групи порівняння (група Іб) спостерігалось зменшення середнього значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування на 17,60% ($p<0,01$), тригліцеридів – на 15,31% ($p<0,05$), а коефіцієнта атерогенності – на 12,13% ($p<0,01$). Зміна інших показників ліпідного обміну у пацієнтів Іб групи не була статистично достовірною ($p>0,05$).

У хворих з ЦД 2 типу та НАЖХП групи порівняння (ІІб група) виявлено достовірне зменшення середнього значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування на 7,17% ($p<0,05$), тригліцеридів – на 16,17% ($p<0,05$), а коефіцієнта атерогенності – на 13,63% ($p<0,01$). Зміна середніх значень ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності пацієнтів ІІб групи не була статистично достовірною ($p>0,05$). Як у пацієнтів Іб групи, так і у пацієнтів ІІб групи середні значення показників ліпідного обміну через 12 місяців лікування були достовірно вищими, ніж середні значення відповідних показників практично здорових осіб (група ІІІ).

Таким чином, доказано ефективність комбінації розувастатину з омега-3 ПНЖК, що проявилось в покращенні показників ліпідного обміну як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами, які отримували тільки розувастатин. Проте повна корекція ліпідного обміну спостерігалась тільки в групі хворих з НАЖХП та предіабетом порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу. Це вказує на доцільність застосування комбінації розувастатин+омега-3 ПНЖК у пацієнтів з НАЖХП ще на стадії предіабету.

Статистичний аналіз показників вуглеводного обміну демонструє покращення показників у пацієнтів Іа та ІІа груп. Так, середній показник рівня глюкози крові натще у пацієнтів Іа групи через 12 місяців зменшився на 12,19% від вихідного рівня ($p<0,01$). Середнє значення показника глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів цієї ж групи зменшилось через 12 місяців на 9,15% ($p<0,05$), а середнє значення індексу НОМА-IR – на 15,93% ($p<0,01$).

Статистично достовірної зміни середніх значень показників глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності у пацієнтів Іб групи не виявлено ($p>0,05$).

Серед пацієнтів ІІа групи спостерігалась тенденція до компенсації цукрового діабету 2 типу: середнє значення рівня глюкози крові натще через 12 місяців лікування зменшилось на 24,37% ($p<0,01$). Середнє значення показника глікозильованого гемоглобіну через 12 місяців зменшилось на 23,05% ($p<0,01$), а середнє значення індексу НОМА-IR – на 24,02% ($p<0,01$).

Серед пацієнтів ІІб групи через 12 місяців лікування спостерігалось статистично вірогідне зростання середнього значення індексу НОМА-IR на 10,69% ($p<0,05$). Однак середні значення рівня глюкози крові натще та глікозильованого гемоглобіну через 12 місяців лікування вірогідно зменшились на 15,54% та 17,56% відповідно ($p<0,01$).

Отже, ефект від застосування запропонованої терапії у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом або ЦД 2 типу виявився кращим по відношенню до показників вуглеводного обміну у хворих з ЦД 2 типу ($p<0,01$). Це можна пояснити тим, що

пацієнти Па групи, на відміну від хворих Іа групи, окрім розувастатину, омега-3 ПНЖК та урсодезоксихолевої кислоти, у складі комплексної терапії отримували також ситагліптин в комбінації з метформіном.

Аналізуючи показники цитолізу у пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування, виявлено зменшення середнього значення активності АЛТ (відносно його вихідного рівня) на 17,03% ($p < 0,05$), а активності АСТ – на 19,71% ($p < 0,05$).

Середнє значення активності АЛТ у пацієнтів Па групи через 12 місяців лікування зменшилось на 16,68% ($p < 0,05$), а АСТ – на 17,10% ($p < 0,05$). При цьому середні значення активності АЛТ та АСТ у пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування статистично не відрізнялись від середніх значень відповідних показників практично здорових осіб ($p > 0,05$). А середні значення активності АЛТ та АСТ у пацієнтів Па групи через 12 місяців лікування були достовірно вищими, ніж середні значення активності АЛТ та АСТ у практично здорових осіб ($p < 0,05$).

У пацієнтів Іб групи спостерігалось статистично достовірне збільшення середнього значення активності АЛТ на 17,71% ($p < 0,05$) через 12 місяців лікування. Зміна середніх значень активності АЛТ та АСТ у пацієнтів Іб групи не була статистично дотовірною ($p > 0,05$).

Встановлені лабораторні результати застосування запропонованої терапевтичної схеми доводять позитивну динаміку зміни показників трансаміназ, яка була більш значимою у пацієнтів з предіабетом, ніж у осіб, що мали ЦД 2 типу.

Аналіз ультразвукового дослідження печінки показав, що у 14,29% пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування спостерігалась повна регресія ознак стеатозу ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними. Також зменшувалась кількість пацієнтів зі стеатогепатитом у Іа групи, проте ці зміни були недостовірними ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів Па групи відмічено позитивну динаміку, однак повної регресії ознак стеатозу не виявлено у жодного хворого цієї групи. Кількість пацієнтів з стеатогепатитом у Па групі зменшилась через 12 місяців вдвічі ($p < 0,05$). Кількість хворих на стеатоз та стеатогепатит у Іб та Іб груп під впливом лікування вірогідно не змінилась ($p > 0,05$).

Таким чином, комплексна терапія хворих на стеатоз та стеатогепатит була ефективною як у пацієнтів з предіабетом, так і у пацієнтів з ЦД 2 типу. Слід відмітити більш виражений терапевтичний ефект у групі пацієнтів з предіабетом.

Серед пацієнтів усіх груп через 12 місяців лікування виявлено статистично вірогідне зменшення середнього показника кардіоваскулярного ризику. Однак середні значення показника КВР пацієнтів як Іа групи, так і Па групи, які отримували запропоновану програму комплексного лікування, були достовірно нижчим, ніж відповідні показники хворих Іб та Іб груп ($p < 0,01$).

Вищенаведене вказує на доцільність комплексного лікування та необхідність його проведення уже при перших проявах метаболічних порушень у пацієнтів з неалкогольним стеатозом та стеатогепатитом. Необхідно підкреслити, що своєчасне призначення запропонованого лікування сприяє його більшій ефективності.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення наукового завдання – вивчено особливості клінічного перебігу НАЖХП у пацієнтів з предіабетом та уточнено дані щодо виявлення неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, з'ясовано кардіоваскулярний ризик, а також запропоновано та оцінено ефективність комплексного лікування у даних категорій хворих.
2. Неалкогольну жирову хворобу печінки діагностовано у 98,4% хворих на цукровий діабет 2 типу, в тому числі стеатоз зустрічався у 54,84%, а стеатогепатит – у 45,16%. У осіб з предіабетом НАЖХП встановлено у 70,5%, з них у 85,45% – стеатоз та у 14,55% – стеатогепатит ($p < 0,05$). Особливостями клінічної картини НАЖХП є олігосимптомність, коморбідність і переважання диспепсичного синдрому (метеоризм зустрічався у 43,59%, біль у правому підребер'ї та дискомфорт у черевній порожнині – у 29,91% та у 28,21% відповідно, закреп та відчуття гіркоти в ротовій порожнині – по 21,37%). Визначення індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index) є інформативним методом скринінгу пацієнтів зі гепатостеатозом.
3. У хворих на НАЖХП у поєднанні з предіабетом констатовано, що з наростанням цитолізу прогресували дисліпідемічні зміни, збільшення маси тіла до рівня ожиріння, а також порушення обміну глюкози, що підтверджують встановлені тісні позитивні кореляційні зв'язки між індексом маси тіла та показниками АЛТ ($r=0,39$, $p < 0,05$), АСТ ($r=0,40$, $p < 0,05$), індексом інсулінорезистентності ($r=0,40$, $p < 0,05$), тригліцеридами ($r=0,55$, $p < 0,01$) та зворотній кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та ліпопротеїдами високої щільності ($r=-0,56$, $p < 0,05$), достовірні прямі кореляційні зв'язки між показником АСТ та індексом інсулінорезистентності ($r=0,38$, $p=0,005$), показником АСТ й рівнем тригліцеридів ($r=0,41$, $p < 0,01$) та зворотній достовірний кореляційний зв'язок між показником АСТ і ЛПВЩ ($r=-0,44$, $p < 0,01$). При НАЖХП на тлі ЦД 2 типу аналогічні показники кореляцій мали тенденцію до поглиблення, що засвідчило актуальність ранньої діагностики виявлених обмінних порушень у хворих на НАЖХП ще на стадії предіабету.
4. У пацієнтів з НАЖХП та предіабетом доведено наявність дуже високого кардіоваскулярного ризику ($10,70 \pm 1,07\%$), що є достовірно вищим в порівнянні з хворими на предіабет без НАЖХП ($4,85 \pm 1,12\%$, $p < 0,05$) та дозволяє вважати НАЖХП предиктором кардіоваскулярного ризику. У хворих на НАЖХП на тлі ЦД 2 типу цей ризик був у 2,5 рази більшим ($25,05 \pm 3,56\%$, $p < 0,01$) у порівнянні з хворими на НАЖХП з предіабетом.
5. Застосування комплексного лікування, яке включало дієтотерапію з розрахунком добового калоражу та збільшенням фізичної активності (щоденні 30-хвилинні прогулянки в швидкому темпі), урсодезоксихолеву кислоту 10 мг/кг/д, розувастатин 10 мг/д, омега 3-ПНЖК 1000 мг/д, у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом забезпечило регресію ознак стеатозу у 14,29% ($p < 0,05$) пацієнтів, а також вірогідні зміни антропометричних даних, показників ліпідного й

вуглеводного обмінів та трансаміназ ($p < 0,05$). У пацієнтів з НАЖХП на тлі ЦД 2 типу вищенаведена терапевтична схема з включенням до неї ситагліптину в дозі 100 мг/д сприяла регресії стеатогепатиту в стеатоз у 25,81% хворих ($p < 0,05$) та покращенню як антропометричних величин, так і показників ліпідного та вуглеводного обмінів ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи високу частоту виявлення НАЖХП серед пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу, необхідно проводити визначення індексу ожиріння печінки та УЗД ОЧП всім хворим з порушенням вуглеводного обміну незалежно від наявності гіпертрансаміназемії.

2. Рекомендовано розглядати пацієнтів з предіабетом та НАЖХП як хворих з дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

3. Комплексне лікування, що включає дієтичні рекомендації та щоденні 30-хвилинні прогулянки в швидкому темпі, а також застосування протягом 12 місяців урсодезоксихолової кислоти з розрахунку 10 мг/кг/д, розувастатину 10 мг/д та омега 3-ПНЖК 1000 мг/д, є ефективним та доцільним у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом.

4. За наявності неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з ЦД 2 типу ефективним є застосування наступної терапевтичної схеми протягом 12 місяців: збалансоване харчування з врахуванням добової потреби в білках, жирах та вуглеводах, щоденні 30-хвилинні прогулянки в швидкому темпі, метформін 1000 мг/д в комбінації з ситагліптином 100 мг/д, урсодезоксихолева кислота 10 мг/кг/д, розувастатин 10 мг/д та омега 3-ПНЖК 1000 мг/д.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Івачевська В.В. Оцінка якості життя пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та стабільними формами ішемічної хвороби серця / В.В. Івачевська, І.В. Чопей // Гастроентерологія. — 2014. — № 3(53). — С. 35—37 (*здобувач проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних*).

2. Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням / В.В. Івачевська, І.В. Чопей, К.О. Дебрецені // Україна. Здоров'я нації. — 2015. — №1(33). — С. 126—129 (*здобувач проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних*).

3. Івачевська В.В. Ефективність застосування ситагліптину та урсодезоксихолової кислоти для корекції метаболічних порушень у пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та цукрового діабету 2 типу / В.В. Івачевська, І.В. Чопей // Україна. Здоров'я нації. — 2016. — №1-2(37-38). — С. 84—88 (*здобувач самостійно проводила клініко-лабораторне*

обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних).

4. Івачевська В.В. Особливості порушень ліпідного обміну у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу за наявності неалкогольної жирової хвороби печінки / В.В. Івачевська, М.М. Івачевський // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». — 2016. — №1(53). — С. 29—32 *(здобувач самостійно проводила підбір, обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних).*

5. Оцінка факторів ризику серцево - судинних захворювань у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / К.І. Чубірко, В.В. Івачевська, М.М. Гечко, І.В. Чопей, М.П. Стан, І.І. Кошеля // Wiadomosci Lekarskie. — 2014. — Том XVII. — №2. — Р. 332—334 *(здобувач самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).*

6. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and its connection with cardiovascular risk / V.V. Ivachevsjka, I.V. Chohey, K.I. Chubirko, T.M. Ternushchak, A.M. Bratasjuk // Inter Medical Journal. — 2014. — №1(1). — Р. 17—19 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку).*

7. Пат. 101653 Україна, МПК (2006.01), А61В 5/02 / Чопей І.В., Русин О.М., Івачевська В.В., Чубірко К.І., Дебрецені К.О., Гечко М.М., Бичко М.М.; Заявка № 11 2015 02784 від 27.03.2015; Опубл. 25.09.2015; Бюл. № 18 *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних).*

8. Івачевська В.В. Ультразвукові критерії діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки / В.В. Івачевська, І.В. Чопей // Тези доповідей 68-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ (Інститут післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги) – Ужгород, 2014. — С. 37 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написання та підготовку тез до друку).*

9. Івачевська В.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки та її зв'язок із дисліпідемією, атеросклерозом та високим кардіоваскулярним ризиком / В.В. Івачевська, І.В. Чопей // Матеріали міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Актуальні питання збереження здоров'я людини» – Ужгород, 2014. — С. 308—311 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написання та підготовку тез до друку).*

10. Оцінка кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки за показниками кісточно-плечового індексу / В.В. Івачевська, І.В. Чопей, К.І. Чубірко // Тези доповідей 69-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ (факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги) – Ужгород, 2015. — С. 38—39 *(здобувач продила набір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення результатів, а також підготовку тез до друку).*

11. Івачевська В.В. Неінвазивні методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки / В.В. Івачевська, І.В. Чопей // Матеріали VIII міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» – Ужгород, 2015. – С. 293–295. *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написання та підготовку тез до друку).*

12. Гряділь Т.І. Діагностика підвищеного рівня сечової кислоти у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / Т.І. Гряділь, В.В. Івачевська // Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (15 травня 2015 р.) – Вінниця, 2015. – С. 10–11 *(здобувач самостійно проводила клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних).*

13. Zdolnosc adaptacyjna do uregulowania cisnienia krwi I tetna pacjentow z otyloscia po dozowanym wysiku fizycznym / W.W. Iwacewska, T.I. Hriadil, I.W. Copej // Streszczenia doniesien na Miedzynarodowa Naukowa Konferencja “Interdyscyplinarne oblicza medycyny” (15 жовтня 2015 р.) – Ужгород, 2015. – С. 435 *(здобувач самостійно проводила клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).*

14. Зміна показників вуглеводного обміну у пацієнтів з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому ситагліптину та омега-3 ПНЖК / В.В. Івачевська, І.В. Чопей, К.І. Чубірко // Тези доповідей 70-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ (факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги) – Ужгород, 2016. – С. 18 *(здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних, написання тез).*

15. Івачевська В.В. Динаміка показників ліпідограми у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу на фоні прийому ситагліптину та омега-3 ПНЖК / В.В. Івачевська, І.В. Чопей // Матеріали V ювілейного міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (19-21 квітня 2016 р.) – Київ, 2016. – С. 101 *(здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, написання тез).*

АНОТАЦІЯ

Івачевська В.В. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби – ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, 2016.

Дисертація присвячена оптимізації комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу шляхом впливу на вуглеводний та ліпідний обміни, а також забезпечення гепатопротекції. Проведено обстеження та лікування 117 хворих на НАЖХП на тлі предіабету та ЦД 2 типу. Вивчено поширеність неалкогольного стеатозу та

стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом. Доведено, що хворих на НАЖХП та предіабет слід відносити до групи дуже високого кардіоваскулярного ризику. Досліджено особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з НАЖХП на фоні предіабету та цукрового діабету 2 типу.

Обґрунтовано диференційовані схеми лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу.

Доведено, що застосування терапевтичної схеми, яка включає збалансоване харчування з врахуванням добової потреби в білках, жирах та вуглеводах, щоденні 30-хвилинні прогулянки в швидкому темпі, розувастатин 10 мг/д та омега 3-ПНЖК 1000 мг/д й урсодезоксихолеву кислоту 10 мг/кг/д, у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, сприяє регресії ознак стеатозу. У пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу вищенаведена терапевтична схема з включенням до неї ситагліптину в дозі 100 мг/д сприяє регресії стеатогепатиту в стеатоз.

Ключові слова: лікування, неалкогольний стеатоз, неалкогольний стеатогепатит, урсодезоксихолева кислота, ситагліптин, омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

АННОТАЦИЯ

Ивачевская В.В. Патогенетическое обоснование комплексного лечения неалкогольного стеатоза и стеатогепатита у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа .- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни - ДВНЗ «Ужгородский национальный университет», Ужгород, 2016.

Диссертация посвящена оптимизации комплексного лечения неалкогольного стеатоза и стеатогепатита у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа путем влияния на углеводный и липидный обмены, а также обеспечение гепатопротекции. Проведено обследование и лечение 117 больных НАЖБП на фоне предиабета и СД 2 типа. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц. Неалкогольную жировую болезнь печени диагностировано у 98,4% больных сахарным диабетом 2 типа, в том числе стеатоз встречался у 54,84%, а стеатогепатит - у 45,16%. У лиц с предиабетом НАЖБП установлена у 70,5%, из них у 85,45% - стеатоз и у 14,55% - стеатогепатит. Изучено особенности клинической картины НАЖБП: олигосимптомность, коморбидность и преобладание диспепсического синдрома (метеоризм встречался у 43,59%, боль в правом подреберье и дискомфорт в брюшной полости - у 29,91% и у 28,21% соответственно, запор и ощущение горечи во рту - по 21,37%).

Доказано, что определение индекса ожирения печени (Fatty Liver Index) является информативным методом скрининга пациентов с гепатостеатозом.

У пациентов с НАЖБП и предиабетом установлено наличие очень высокого кардиоваскулярного риска ($10,70 \pm 1,07\%$), что является достоверно выше по сравнению с больными с предиабетом без НАЖБП ($4,85 \pm 1,12\%$) и позволяет считать НАЖБП предиктором кардиоваскулярного риска. У больных с НАЖБП на

фоне СД 2 типа этот риск был в 2,5 раза больше ($25,05 \pm 3,56\%$) по сравнению с больными с НАЖБП и предиабетом. Исследованы особенности углеводного и липидного обменов у пациентов с НАЖБП на фоне предиабета и сахарного диабета 2 типа. Констатировано, что с нарастанием цитолиза прогрессировали дислипидемические изменения, увеличение массы тела до уровня ожирения, а также нарушение обмена глюкозы, что свидетельствует об актуальности ранней диагностики выявленных обменных нарушений у больных с НАЖБП еще на стадии предиабета.

Обосновано дифференцированные схемы лечения неалкогольного стеатоза и стеатогепатита у пациентов с предиабетом и СД 2 типа.

Доказано, что применение терапевтической схемы, включающей сбалансированное питание с учетом суточной потребности в белках, жирах и углеводах, ежедневные 30-минутные прогулки в быстром темпе, розувастатин 10 мг/д и омега 3-ПНЖК 1000 мг/д и урсодезоксихолевой кислоты 10 мг/кг/с, у пациентов с НАЖБП и предиабетом, способствует регрессии признаков стеатоза. У пациентов с НАЖБП и СД 2 типа вышеприведенная терапевтическая схема с включением в нее ситаглиптина в дозе 100 мг/д способствует регрессии стеатогепатита в стеатоз.

Ключевые слова: лечение, неалкогольный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота, ситаглиптин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

SUMMARY

Ivachevska V. Pathogenetic substantiation of complex treatment of nonalcoholic steatohepatitis and steatosis in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes. - Manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 - internal diseases - SHEE "Uzhhorod National University", Uzhhorod, 2016.

Thesis is devoted to the optimization of complex treatment of nonalcoholic steatohepatitis and steatosis in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes by acting on carbohydrate and lipid metabolism as well as providing hepatoprotection. Examination and treatment of 117 patients with NAFLD and pre-diabetes and type 2 diabetes was performed. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis and liver steatosis in patients with pre-diabetes has been studied. It has been proved that patients with NAFLD and pre-diabetes belong to the group with high cardiovascular risk. The features of metabolic disorders in patients with nonalcoholic fatty liver disease and pre-diabetes or type 2 diabetes were researched.

Differentiated treatment schemes of nonalcoholic steatosis and steatohepatitis in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes have been approved for use.

It has been proved that the use of a therapeutic scheme that includes a balanced diet, taking into account the daily requirement in proteins, fats and carbohydrates, daily 30-minute walks at a brisk pace, rosuvastatin 10 mg/d, omega-3 PUFA 1000 mg/d and ursodeoxycholic acid 10 mg/kg/d in patients with NAFLD and pre-diabetes facilitates

regression of signs of steatosis. In patients with NAFLD and type 2 diabetes the above mentioned therapeutic scheme including sitagliptin 100 mg/d promotes regression of steatohepatitis in steatosis.

Keywords: treatment, nonalcoholic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, ursodeoxycholic acid, sitagliptin, omega-3 PUFA.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

ІМТ – індекс маси тіла

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

МС – метаболічний синдром

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

ССЗ – серцево-судинні захворювання

УЗД ОЧП – ультразвукова діагностика органів черевної порожнини

ЦД – цукровий діабет

FLI – Fatty Liver Index