

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

На правах рукопису

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

**Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

**Науковий керівник:
ЧОПЕЙ ІВАН ВАСИЛЬОВИЧ
доктор медичних наук, професор**

Ужгород – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	13
1.1 Сучасні уявлення про етіологію та патогенез НАЖХП.....	13
1.2 Клініка та діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки	20
1.3 Сучасні погляди на лікування НАЖХП.....	29
1.4 Особливості оцінки кардіоваскулярного ризику у коморбідних пацієнтів	36
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	42
2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів	42
2.2. Дизайн дослідження та методи обстеження, що використовувались у дослідженні	50
2.2.1. Діагностика цукрового діабету 2 типу.....	52
2.2.2. Методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки	53
2.2.3. Діагностика алкогольного ураження печінки	58
2.2.4. Методики дослідження серцево-судинної системи у групах обстежених осіб.....	58
2.3. Терапевтичні підходи, що застосовувались у дослідженні	60
2.4. Методи статистичної обробки	66
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА СКАРГ, АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ І ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ	68
3.1. Особливості клінічної картини обстежених хворих.....	68
3.2. Особливості антропометричних показників обстежених пацієнтів	70
3.3. Рівень фізичної активності обстежених пацієнтів.....	73
3.4. Оцінка цитолітичного та холестатичного синдромів у обстежених осіб... 74	
3.5. Особливості структурного ураження печінки хворих досліджуваних груп	76

3.6. Стан ліпідного обміну обстежених пацієнтів	77
3.7. Особливості вуглеводного обміну хворих досліджуваних груп.....	83
3.8. Оцінка кардіоваскулярного ризику обстежених пацієнтів	85
3.9. Взаємозв'язок антропометричних і лабораторних показників у обстежених пацієнтів	87
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ.....	94
4.1. Динаміка антропометричних показників під впливом призначеного лікування	96
4.2. Оцінка фізичної активності пацієнтів за період проведення дослідження.....	103
4.3. Вплив програм комплексного лікування на вуглеводний обмін	104
4.4. Динаміка проявів диспепсичного синдрому під впливом призначеного лікування	116
4.5. Оцінка ефективності призначеного лікування на вираженість цитолітичного та холестатичного синдромів	121
4.6. Вплив призначеного лікування на ліпідний профіль	128
4.7. Зміна уражень печінки, за даними УЗД, під впливом лікування	142
4.8. Динаміка кардіоваскулярного ризику у ході комплексного лікування.....	144
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	147
ВИСНОВКИ.....	157
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	159
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	160
ДОДАТКИ.....	183

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

Апо-В – апопротеїн-В

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

ГПП – глюкозозалежний інсулінотропний пептид

ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1

ГГТ – γ -глутамілтрансфераза

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

ЕКГ – електрокардіографія

ЗХ – загальний холестерин

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ІМ – інфаркт міокарду

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

КВР – кардіоваскулярний ризик

КТ – комп'ютерна томографія

ЛНПГ – ліва ніжка пучка гіса

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛФ – лужна фосфатаза

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МС – метаболічний синдром

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

ООР – основний обмін речовин

ОС – об'єм стегон

ОТ – об'єм талії

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

РАІ-1 – плазміноген-1

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

УЗД ОЧП – ультразвукова діагностика органів черевної порожнини

ФПН- α – фактор некрозу пухлин- α

ЦД – цукровий діабет

ЦК-18 – цитокератин-18

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

FLI – Fatty Liver Index

METs (Metabolic Equivalents) – метаболічний еквівалент

TLC – Therapeutic Lifestyle Changes

ВСТУП

Актуальність роботи

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в даний час є найчастішою причиною хронічних захворювань печінки в багатьох розвинених країнах [70]. Дані епідеміологічних досліджень [116, 123] підтверджують тенденцію до збільшення захворюваності на НАЖХП у пацієнтів з резистентністю до інсуліну, що виникає на тлі ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2 типу та наявності метаболічного синдрому. А зв'язок між метаболічним синдромом (МС) та НАЖХП настільки сильний, що останню вважають печінковою маніфестацією метаболічного синдрому [6].

Вищеперераховані захворювання мають спільні патогенетичні фактори, які є причиною їх розвитку та прогресування, отже – можуть поєднуватися і потенціювати розвиток один одного [61]. 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 [76, 75]. 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 [44]. 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 [56, 29]. Так, жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу виявляється у 90% пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом та дисліпідемією [30].

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 [188, 67, 82].

Більшість терапевтичних підходів базуються на корекції глікемії та зменшенні інсулінорезистентності, використовуючи препарати, що входять в схеми лікування ЦД 2 типу [79, 199, 83]. З метою зниження ризику ССЗ у пацієнтів цієї групи призначають засоби, що впливають на окремі складові метаболічного синдрому [201, 45, 33].

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, термін виконання: до 1 січня 2020 року), де дисертантка є співвиконавцем.

Матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних, інструментальних досліджень та лікування пацієнтів відповідають вимогам норм біоетики (протокол № 1 від 10 травня 2016 року).

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 тлі 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 отриманих результатів 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 і додаванням ситагліптину 100 мг/д у хворих з цукровим діабетом 2 типу.

Практичне значення. 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.

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 дисертації. 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, один патент на корисну модель.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ
ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

1.1. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез НАЖХП

Протягом останніх років неалкогольну жирову хворобу печінки розглядають у контексті метаболічного синдрому та асоціюють із абдомінально-вісцеральним ожирінням, периферичною ІР, дисліпідемією та артеріальною гіпертензією [7, 21, 22, 23, 65, 37].

Майже у третини населення неалкогольна жирова хвороба печінки виявляється за допомогою візуалізаційних методів діагностики [171, 160], при цьому більшу частину (70% – 90%) становить неалкогольний стеатогепатоз. Тим не менш, 10% – 30% пацієнтів з НАЖХП мають неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який може прогресувати до цирозу, що значно підвищує ризик виникнення ускладнень зі сторони печінки [159, 168, 16]. Поширеність НАЖХП в рази більша у групах високого ризику. До них відносяться особи, які страждають ожирінням, пацієнти з цукровим діабетом 2 типу або метаболічним синдромом [105].

Згідно з епідеміологічними даними в 2030 році в світі налічуватиметься 366 млн хворих на цукровий діабет [136]. Пацієнти з ЦД 2 типу мають більш високий ризик розвитку тяжкого захворювання печінки, ніж пацієнти без діабету [108]. В той час, як у загальній популяції НАЖХП виявляється у 20% – 30% [112], вона досягає вражаючої частоти серед пацієнтів з ожирінням I ступеня та II-III ступеня – 75% [171, 173, 175] та 90% [104, 120] відповідно. НАЖХП виявляється у 90% пацієнтів з ЦД та гіперліпідемією [182].

При цьому поєднання ЦД 2 типу та НАЖХП в 2,0-2,5 рази підвищує ризик розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми і займає четверте місце серед причин летальності хворих з ЦД [182, 176]. У пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП частіше розвивається НАСГ. За даними ряду авторів, поширеність НАСГ серед пацієнтів з ЦД становить 12,2% в порівнянні з 4,7% - без діабету, а серед пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням частота НАСГ досягає 21-40% [116].

Ураження печінки, сьогодні відоме як НАЖХП, вперше описав J. Ludwig в 1980 р., виявивши в печінці пацієнтів, які не зловживали алкоголем, зміни, притаманні алкогольному гепатиту. Згодом це захворювання виділили в самостійну нозологічну одиницю і стали називати неалкогольною жировою хворобою печінки [162]. Термін «неалкогольна» підкреслює відокремленість цієї нозологічної одиниці від алкогольної хвороби печінки [46, 51].

Сучасне поняття НАЖХП охоплює спектр уражень печінки, що включає три основні форми: неалкогольний стеатогепатоз, неалкогольний стеатогепатит і цироз (як результат прогресуючого НАСГ). НАЖХП вважається захворюванням із високим розповсюдженням, труднощами діагностики та можливістю прогресування патологічного процесу [25]. Рідко результатом НАСГ може бути гепатоцелюлярна карцинома [85, 27].

Неалкогольний стеатогепатоз – захворювання, зумовлене жировою дистрофією гепатоцитів [109]. Стеатоз печінки являє собою перший прояв неалкогольної жирової хвороби печінки [105]. Характеризується патологічним внутрішньо- і (або) позаклітинним відкладенням жирових крапель. Морфологічним критерієм неалкогольного стеатогепатозу є вміст тригліцеридів у печінці понад 5-10% сухої маси [99].

Неалкогольний стеатогепатит – захворювання, для якого характерні підвищення активності ферментів печінки в крові та морфологічні зміни в біоптатах печінки, подібні до змін при алкогольному гепатиті – жирова дистрофія з запальною реакцією і фіброзом; при цьому, хворі з НАСГ не вживають алкоголь в кількостях, здатних викликати пошкодження печінки [109, 18, 14].

Розвитку НАЖХП можуть сприяти деякі ендогенні чинники: вроджені дефекти β -окиснення жирних кислот; дефіцит α_1 -антитрипсину; ідіопатичний гемохроматоз; хвороба Вільсона – Коновалова; ліподистрофія; синдром мальабсорбції, який виникає внаслідок хірургічного лікування при ожирінні (ілеоєюнальне шунтування, накладання біліарно-панкреатичної стоми; гастропластика, резекції тонкої кишки); синдром надмірного бактеріального росту (дисбактеріоз товстого кишечника, ендотоксемія) [103, 138, 57]. Крім того, ризик розвитку НАЖХП підвищують такі екзогенні чинники як: швидке зменшення маси тіла при лікуванні ожиріння; тривале парентеральне харчування; дія лікарських препаратів (естрогени, кортикостероїди, аналоги нуклеозидів, деякі високомолекулярні антибіотики, вітамін А та ін.); вплив гепатотоксичних хімічних речовин (сполуки ртуті, бору, барію, вуглецю, фосфору, хрому, талію) [8, 10, 11].

На сьогодні вважається, що вік, стать, расові та етнічні ознаки, вроджені та набуті метаболічні й генетичні порушення теж пов'язані з розвитком НАЖХП [4, 43, 1, 41, 12, 47]. В цілому, неалкогольний стеатоз і стеатогепатит мають доброякісний перебіг [2, 46]. Проте виявлено, що із віком НАЖХП має більш тяжкий перебіг і часто прогресує до тяжкого фіброзу та гепатоцелюлярної карциноми з летальними кінцем [128, 91], тоді як у молодших пацієнтів НАЖХП супроводжується лише більш високою активністю аланінамінотрансферази та інших печінкових ензимів [105].

Патогенез НАЖХП – складний багатофакторний процес. Представлені в літературі дані відображають взаємозв'язок розвитку НАЖХП з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, атерогенною дисліпідемією в умовах інсулінорезистентності [183, 195, 49]. Залучаючись до патологічного процесу, печінка стає не тільки органом-мішенню, а й сама посилює метаболічні порушення при інсулінорезистентності [32]. Було показано, що в печінці при жировому гепатозі порушуються розпад інсуліну та утилізація глюкози, створюються умови для синтезу атерогенних фракцій холестерину і тригліцеридів, що сприяє розвитку порушень вуглеводного та ліпідного

обмінів, ранній появі атеросклерозу і пов'язаних з ним серцево-судинних захворювань [39, 161, 174].

Патогенез НАСГ до кінця не вивчений. Основні компоненти гепатоцелюлярних ліпідів представлені тригліцеридами, субстратами для синтезу яких є жирні кислоти і гліцерофосфат. Накопичення жирових крапель у печінці може бути наслідком надмірного надходження вільних жирних кислот до печінки або посиленого їх синтезу самою печінкою з ацетилкоензиму А, особливо при надлишку останнього [72, 32]. Якщо утворення тригліцеридів превалює над синтезом ліпопротеїдів і секрецією останніх з гепатоцита у вигляді ліпопротеїдів дуже низької щільності, відбувається накопичення жиру в гепатоциті [135], що веде до посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів з накопиченням продуктів перекисного окиснення ліпідів і розвитком некрозу печінкових клітин [115, 13, 48].

Висококалорійне харчування, малорухливий спосіб життя у генетично схильних осіб викликає виражену постпрандіальну гіперліпідемію, а також активацію ліполізу і як наслідок – надмірне утворення вільних жирних кислот, що має пряму ліпотоксичну дію на β -клітини підшлункової залози та стимулює глікогеноліз в печінці [5]. Надмірна концентрація вільних жирних кислот і постпрандіальна гіперліпідемія є додатковими предикторами формування інсулінорезистентності [117, 55, 69], гіперінсулінемії і атеросклерозу [119].

Ліпотоксичність є характерним для інсулінорезистентності результатом активації ліполізу з утворенням великої кількості вільних жирних кислот, переважно насичених – стеаринової і пальмітинової [2, 9, 77]. Вільні жирні кислоти не володіють власною токсичністю, але призводять до оксидативного стресу та активації перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран мітохондрій, інших органел і зовнішньої клітинної мембрани внаслідок їх бурхливого метаболізму в тканинах-мішенях: скелетних м'язах, кардіоміоцитах, тромбоцитах і печінці [78, 31]. Безпосереднім результатом збільшення титрів вільних жирних кислот також є накопичення в організмі необхідних для їх транспорту ліпопротеїдів дуже низької і низької щільності, які одночасно

служать транспортними формами холестерину і активно беруть участь в атерогенезі [84]. НАЖХП призводить до розвитку «ліпідного квартету» – варіанту високоатерогенної дисліпідемії з високими титрами тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), низьким вмістом ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і великою концентрацією в плазмі небезпечних для ендотелію частинок – ліпопротеїдів проміжної щільності, молекулярна маса яких знаходиться між ЛПДНЩ і ЛПНЩ [19, 146, 150].

Інсулін є стимулятором ацетил-КоА карбоксилази і синтетази жирних кислот – основних ферментів, що ініціюють ліпогенез *de novo*, який призводить до стеатозу печінки [96, 38, 74]. Вільні жирні кислоти володіють прямою й опосередкованою оксидазною токсичністю. Їхня дія призводить до інгібування К / NaATФ-ази, пригнічення гліколізу, роз'єднання окисного фосфорилування, активації PPAR- α шляху утилізації надлишку вільних жирних кислот [88, 137]. При зниженні захисних властивостей мембрани гепатоцитів через токсичність вільних жирних кислот відбувається пряме або опосередковане окиснювальним стресом пошкодження мітохондрій, апоптоз і некроз гепатоцитів [88, 32, 38]. Взаємодія окиснювального стресу і цитокінів тягне за собою порушення функціонування зірчастих клітин печінки – основних продуцентів екстрацелюлярного колагенового матриксу, що веде до порушення рівноваги фіброгенез-фіброліза з активацією фіброгенеза [147, 79]. Продукти окисного стресу здатні індукувати синтез екстрацелюлярного матриксу навіть за відсутності значних пошкоджень гепатоцитів і запалення. Внаслідок повторних пошкоджень накопичення фібрилярного екстрацелюлярного матриксу веде до неможливості ефективного ремоделювання і регенерації [3, 66] .

Безпосереднє відношення до процесу має також порушення епітеліально-мезенхімальної взаємодії, що спостерігається при всіх проліферативних процесах, пов'язаних з пошкодженням холангіоцитів. При цьому проліферація клітин, що продукують позаклітинний матрикс і прогресування фіброгенеза,

відбувається узгоджено [56]. З клінічної точки зору ці процеси можуть стати причиною формування цирозу печінки [58].

Поширена модель патогенезу НАЖХП – теорія «двох ударів». Першим ударом служить розвиток стеатозу, другим – стеатогепатит. При ожирінні, особливо вісцеральному, збільшується надходження в печінку вільних жирних кислот і розвивається стеатоз печінки, що розглядається як «перший удар». В умовах інсулінорезистентності збільшується ліполіз у жировій тканині, надлишок вільних жирних кислот надходить у печінку [68]. Як наслідок, кількість жирних кислот у цитоплазмі гепатоцитів різко зростає, формується жирова дистрофія гепатоцитів. Одночасно або послідовно розвивається окиснювальний стрес – «другий удар» з формуванням запальної реакції і розвитком стеатогепатиту [21, 106].

Вісцеральна жирова тканина, на відміну від підшкірної, краще кровопостачається та іннервується [12]. Адипоцити вісцеральної жирової тканини, володіючи високою чутливістю до ліполітичної дії катехоламінів і низькою чутливістю до антиліполітичної дії інсуліну, секретують вільні жирні кислоти безпосередньо у ворітну вену. Високі концентрації останніх, з одного боку, стають субстратом для формування атерогенних ліпопротеїдів, з іншого - перешкоджають зв'язуванню інсуліну з гепатоцитами, що призводить до гіперінсулінемії і потенціює інсулінорезистентність [5, 87, 9, 86].

Таким чином, НАЖХП слід розглядати як динамічний процес, який відбувається на перехресті між периферичними і метаболічними змінами печінки, де стеатоз печінки та інсулінорезистентність потенціюють дію один одного [109].

Інсулін займає провідне місце в регуляції ліполізу і поділі в гепатоцитах мітохондріального β -окиснення і синтезу ЛПДНЩ [2]. Інсулінорезистентність відіграє принципову роль у патогенезі НАЖХП. Це послужило передумовою до вивчення взаємозв'язку інсулінорезистентності, компенсаторної гіперінсулінемії та НАЖХП [8, 35]. Різні медіатори (вільні жирні кислоти, фактор некрозу пухлини- α , адипонектин та ін.) активно секретуються в жировій

тканині і регулюють чутливість рецепторів до інсуліну, а також беруть участь в атерогенезі, що підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань.

Певну роль у прогресуванні НАСГ відіграє й ангіотензин II. Встановлено, що він, сприяючи проліферації міофібробластів, клітинної міграції, синтезу колагену і прозапальних цитокінів, активує процеси фіброгенезу в печінці, посилює інсулінорезистентність, окиснювальний стрес і перевантаження печінки залізом [190, 71]. В одному з досліджень показано, що експресія рецепторів ангіотензину II першого типу при НАСГ спостерігалася не тільки в гладком'язевих клітинах, а й в активізованих зірчастих клітинах і клітинах паренхіми печінки, хоча їх загальна експресія була знижена. Кількість рецепторів ангіотензину II першого типу корелювала з тяжкістю портальної гіпертензії. При цирозі в печінці посилювалася експресія ангіотензин-перетворюючого ферменту і хімази [133].

В умовах гіперглікемії, гіперінсулінемії і гіпертригліцеридемії підвищується експресія гена інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) в культурі гладком'язевих, жирових і печінкових клітин людини. PAI-1 інгібує тканинний і урокіназний активатори плазміногену, відіграє важливу роль у визначенні схильності до кардіоваскулярних захворювань. Підвищення вмісту PAI-1 в крові спостерігається при ЦД, ожирінні і НАЖХП, для яких характерні інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, а також при артеріальній гіпертензії. У пацієнтів з НАЖХП встановлено зниження ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії і збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії – маркерів раннього атеросклерозу [97, 52]. Доведено, що величина товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії менше 0,86 мм пов'язана з низьким ризиком ССЗ, а більше 1,10 – з високим. У пацієнтів з НАЖХП її значення становить в середньому 1,14 мм [134, 20]. При цьому зменшення ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії корелює зі ступенем морфологічних змін у печінці незалежно від статі, віку, інсулінорезистентності та інших компонентів МС [40]. Крім того, пацієнти з НАЖХП при відсутності ожиріння,

гіпертензії і діабету мають ехокардіографічні ознаки ранньої дисфункції лівого шлуночка [100, 21].

На підставі ряду досліджень встановлено, що підвищення рівня печінкових ферментів у сироватці крові, характерне для НАЖХП, вказує на наявність підвищеного ризику ССЗ [166, 101] незалежно від традиційних факторів ризику та наявності компонентів МС [28].

Виходячи з літературних даних щодо патогенезу НАЖХП, саму хворобу можна вважати незалежним фактором ризику ССЗ, оскільки доведений тісний зв'язок останньої з інсулінорезистентністю, а відтак і цукровим діабетом 2 типу, та дисліпідемією. Невирішеним при цьому залишається питання віднесення пацієнтів з предіабетом та НАЖХП до тієї чи іншої групи серцево-судинного ризику.

1.2. Клініка та діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки

Найчастіше перебіг НАЖХП безсимптомний, тоді як єдиною підставою підозрювати наявність цього захворювання може бути підвищена активність печінкових ензимів [1, 25].

Найчастіше хвороба виявляється випадково – на підставі лабораторних або інструментальних методів обстеження, що проводяться пацієнту з метаболічним синдромом. Симптоми НАСГ неспецифічні і відображають сам факт ураження печінки, але не корелюють зі ступенем його тяжкості. Астено - вегетативний синдром є характерною ознакою і виявляється у більшій половині пацієнтів з НАСГ; рідше відзначається не пов'язаний з чим-небудь дискомфортом у правому верхньому квадранті живота. Поява скарг на свербіж шкіри, анорексію, диспепсичний синдром поряд з розвитком жовтяниці і симптомокомплексу портальної гіпертензії свідчить про наявність НАСГ з давнім початком [7, 16, 17, 114].

Діагностичний пошук проводиться у зв'язку з виявленням у хворого таких ознак як [177]:

- безсимптомне підвищення рівня амінотрансфераз;
- незрозуміле існування постійної гепатомегалії;
- гепатомегалія при УЗД;
- виключення всіх інших причин, що призводять до гепатомегалії.

Нерідко підвищення активності амінотрансфераз або постійна «безсимптомна» гепатомегалія виявляються у хворих з ЦД 2 типу або пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози (30-50%), при жовчнокам'яній хворобі (10-15%), у осіб, які приймають гіполіпідемічні препарати (5-13%) [177]. Рідко у пацієнтів з НАСГ відзначаються такі ознаки хронічного захворювання печінки, як телеангіоектазії і пальмарна еритема [65, 64]. Ознаки НАЖХП виявляються й у 10-15% людей без клінічних проявів метаболічного синдрому .

Підступність НАЖХП полягає в тому, що частіше перебіг цього захворювання безсимптомний, а при наявності будь-яких симптомів зі сторони шлунково-кишкового тракту, вони є неспецифічними і не дозволяють диференціювати НАЖХП від інших захворювань [16, 26]. Провідними симптомами у хворих з НАЖХП, за даними деяких авторів, є нудота, біль, метеоризм та порушення стільця [30, 34].

Підтвердження цього діагнозу досить складне, зважаючи на необхідність виключення всіх інших причин, що викликають цитоліз, макровезикулярний стеатоз і запально-деструктивні зміни в печінці. Для верифікації діагнозу НАЖХП слід виключити вторинний характер ураження печінки, а також алкогольне ураження печінки, критерієм якого є кількість уживаного алкоголю на добу до 30 г - для чоловіків і до 20 г - для жінок [173].

При огляді хворих майже у 100% виявляється ожиріння ($IMT > 30$ кг/м²) або надлишок маси тіла, що корелюють зі ступенем стеатозу печінки [102, 127]. Зниження м'язевої маси має місце у 15-30% хворих, однак тяжко діагностується через ожиріння [37]. Біохімічні ознаки НАЖХП включають у себе показники синдромів цитолізу (підвищення рівня аланінамінотрансферази,

аспартатамінотрансферази) і холестази (підвищення рівня лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази, прямого білірубину, холестерину).

Існують предиктори, що дозволяють припустити високий ризик прогресування НАЖХП з розвитком стеатогепатиту і фіброзу, які були встановлені при проведенні статистичної обробки результатів великої кількості спостережень [127].

До них відносяться: вік старше 45 років; жіноча стать; індекс маси тіла (ІМТ) більше 28 кг / м²; збільшення активності АЛТ в два рази і більше; рівень тригліцеридів (ТГ) більше 1,7 ммоль / л; наявність артеріальної гіпертензії; ЦД 2 типу; індекс інсулінорезистентності (ІР) (НОМА-ІР) більше 5.

Виявлення більше двох із вказаних критеріїв свідчить про високий ризик фіброзу печінки [40, 110, 50]. Досліджується роль спадкової схильності. Відомо, що генетичні фактори (дефекти β -окислення, зміна структури мітохондріальної ДНК, наявність певних локусів антигенів системи HLA) можуть також зумовлювати прогресуючий перебіг НАЖХП. За деякими даними, серед пацієнтів з НАСГ частіше зустрічаються гетерозиготи по C282Y [40].

При лабораторному дослідженні для НАЖХП характерні такі зміни: підвищення активності АЛТ і АСТ не більше ніж у чотири-п'ять разів, індекс АСТ / АЛТ – не більше 1, частіше підвищена активність АЛТ; підвищення активності ЛФ і γ -глутамілтранспептидази, зазвичай не більш ніж до 2 норм [81]; гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія; гіперглікемія або ЦД 2 типу; гіпоальбумінемія, підвищення рівня білірубину, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу у пацієнтів із пізніми стадіями НАЖХП [160].

Печінково-клітинна недостатність розвивається лише при формуванні цирозу печінки, однак гіпоальбумінемія при НАСГ зустрічається у хворих з діабетичною нефропатією. У 10-25 % хворих виявляються гіпергамаглобулінемія і антинуклеарні антитіла, значення яких не вияснено [55].

Необхідно відзначити, що у хворих з НАЖХП з гістологічно верифікованою жировою дистрофією без запалення і пошкодження гепатоцитів практично відсутні будь-які клінічні та лабораторні ознаки захворювання печінки [62].

Основною диференційною відмінністю стеатогепатозу від стеатогепатиту, доступною в клінічній практиці, може бути вираженість біохімічного синдрому цитолізу [40]. При аналізі лабораторних даних, отриманих в спеціалізованих клініках, цитоліз описується у 50 - 90% хворих з НАСГ. Найчастіше активність АЛТ вище, ніж АСТ, але іноді, особливо у хворих з трансформацією в цироз печінки, активність АСТ переважає. На відміну від уражень печінки іншої природи, цитоліз при НАСГ постійний, хоча коливання рівня АЛТ можливі. Ступінь гіпертрансаміназемії не корелює з вираженістю стеатозу і фіброзу печінки [63].

За даними деяких досліджень, рівень АЛТ, поряд з іншими метаболічними факторами, є показником інсулінорезистентності, що передбачає можливість використання цього показника в якості додаткового маркера у пацієнтів з інсулінорезистентністю [170, 125, 126]. У той же час, за даними деяких досліджень [170], знижений рівень АЛТ в сироватці крові в поєднанні з високим ІМТ може свідчити про ймовірну наявність тяжкого фіброзу при НАСГ [170]. Таким чином, є ряд ознак, характерних для даного захворювання. Слід зазначити, однак, що відсутність змін лабораторних показників, які характеризують функціональний стан печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ, гама-глутамілтранспептидази), не виключає наявності запально-деструктивного процесу і фіброзу [178].

НАСГ характеризується апоптозом гепатоцитів, і на пізніх стадіях захворювання активовані каспази (зокрема каспази-3 і каспази-7) розщеплюють печінковий білок-філамент цитокератин-18 (ЦК-18). За даними одного з досліджень [143], вимірювання кількості фрагментів ЦК-18 дозволяє диференціювати НАСГ від стеатозу або нормальної печінкової тканини. Таким чином, рівень кількості фрагментів ЦК-18, вищий 395 Од/л, може свідчити про

наявність НАСГ. Специфічність і чутливість методу складає 99,9% і 85,7% відповідно [143]. Визначення підвищення активності каспаз в крові є сильним і незалежним предиктором НАСГ. Більше того, ступінь апоптозу корелює з тяжкістю стеатогепатиту і стадією фіброзу. Антитіла до уламків ЦК-18, утворених каспазами, є показником раннього апоптозу клітин [143]. Даний неінвазивний метод диференційної діагностики може допомогти у відборі пацієнтів для проведення біопсії печінки, а також у визначенні гістологічної тяжкості захворювання у хворих з НАЖХП, в оцінці прогресування захворювання та відповіді на лікування [163].

Італійський вчений G. Bedogni та група авторів розробили формулу, за даними якої можливо запідозрити наявність стеатозу печінки – Fatty Liver Index (FLI) - індекс ожиріння печінки [172]. Для розрахунку FLI враховуються рівень тригліцеридів та гама-глутамілтранспептидази сироватки крові, ІМТ та окружність талії. Значення даного індексу може дорівнювати від 0 до 100. При інтерпретації даного показника автори рекомендують вважати, що FLI від 0 до 30 повністю виключає наявність стеатозу, від 30 до 60 свідчить про невизначений (ймовірний, проте недостовірний) результат, в той час як FLI більше 60 – про високу ймовірність стеатозу. Таким чином, даний показник може використовуватися як скринінговий.

Проте «золотим стандартом» діагностики та визначення стадії розвитку НАЖХП залишається пункційна біопсія печінки [150]. Оскільки основні печінкові тести, що використовуються в клінічній практиці, неспецифічні і не завжди корелюють з гістологічними змінами (пошкодження, запалення, фіброз), біопсія печінки, точніше її адекватна оцінка, займає центральне місце в діагностиці НАСГ і визначенні ефективності терапевтичного впливу [193].

Обов'язковими показами до біопсії є: вік старше 45 років і хронічний цитоліз невстановленої етіології; поєднання хронічного цитолізу невстановленої етіології, принаймні з двома проявами МС, незалежно від віку [40].

Біопсія печінки не показана в тих випадках, коли рівень сироваткових амінотрансфераз у нормі [34].

Морфологічне дослідження дозволяє визначити ступінь активності НАСГ і стадію фіброзу печінки. Класифікація Brunt Є. (2002) дозволяє верифікувати НАЖХП найбільш точно і проводити диференційний діагноз НАСГ з іншими дифузними ураженнями печінки, у тому числі з тяжким алкогольним стеатогепатитом [200, 155].

За допомогою вищевказаної класифікації можна оцінити ступінь стеатозу, активність запалення і стадію фіброзу печінки на підставі вираженості тих чи інших морфологічних ознак, що має велике значення для постановки діагнозу практикуючим лікарем [41]. На основі існуючої класифікації була розроблена і запропонована шкала активності НАЖХП (NAFLD activity score - NAS), що представляє комплексну оцінку морфологічних змін в балах і об'єднує такі критерії, як стеатоз (0-3), лобулярне запалення (0-2) і балонна дистрофія гепатоцитів (0-2). Сума балів менше 3 дозволяє виключити НАСГ, а більше 5 свідчить про наявність у пацієнта стеатогепатиту [115]. Така шкала також незамінна для оцінки динаміки НАЖХП.

При відсутності у пацієнта клінічної симптоматики, виявленні відхилень функціональних печінкових тестів і при неможливості проведення гістологічного дослідження тканини печінки УЗД може служити недорогим і надійним методом для розпізнавання стеатозу печінки, особливо при наявності у хворого одного чи більше факторів ризику розвитку НАСГ, а також дозволяє стежити за динамікою захворювання.

Виділяють чотири основних ультразвукових ознаки стеатозу печінки: дистальне затухання ехосигналу; дифузна гіперехогенність паренхіми печінки («яскрава печінка»); збільшення ехогенності печінки в порівнянні з корою нирок; нечіткість судинного малюнка [67].

Результати досліджень, проведених японськими вченими, демонструють, що діагностика стеатозу печінки за допомогою ультразвукового дослідження має чутливість 94% та специфічність 84% [132] (табл. 1.1). В той час, як дані

S. Saadeh та колеги свідчать про 100% чутливість УЗД в підтвердженні наявності стеатозу за умови ураження понад 33% маси печінки [202]. В. Palmentieri та співавтори також підтверджують високу чутливість та специфічність даного методу в діагностиці стеатозу печінки: 91% та 89% відповідно [198].

Таблиця 1.1

Переваги та недоліки основних інструментальних методів діагностики
НАЖХП

Метод	Переваги	Недоліки	Чутливість	Специфічність
УЗД	Недорогий Легко- доступний	Чутливість зростає залежно від ступеня ожиріння Оператор-залежний	94%	84%
Транз'єнтна еластографія	Недорогий Простий у виконанні	Зменшення чутливості при ІМТ > 30кг/м ² на 25%, а ІМТ >40 кг/м ² – на 88%	87%	91%
КТ	Не є оператор-залежним методом Кількісний та якісний	Радіаційне навантаження, яке не дозволяє багаторазове виконання за короткий проміжок часу Нечутливий при стеатозі менше 30% Вартісний	73-100%	95-100%
МРТ	Відсутнє радіаційне навантаження Не є оператор-залежним методом Ідентифікує стеатоз при ураженні від 5%	Високовартісний Тривалий по часу виконання	80%	95-100%

Ще одним методом візуалізації є транз'єнтна еластографія. Під час еластографії на досліджувану ділянку, крім ультразвуку, діє і тиск за допомогою вбудованого в ультразвуковий датчик вібраційного пристрою. Дозволяє віддиференціювати простий стеатоз від стеатогепатиту та фіброзу [113].

Комп'ютерна томографія забезпечує точну та надійну візуалізацію печінки, проте цей метод діагностики є більш актуальним при вогнищевому ураженні органу [164]. Крім визначення топіки і поширеності патологічного процесу, дозволяє чітко візуалізувати структуру печінки, провести точний аналіз щільності паренхіми. Для КТ-діагностики стеатогепатозу характерне зниження атенуації, що вимірюється в одиницях Хаунсфілда і проявляється гіподенситометрією паренхіми печінки [164].

Перевагу над іншими інструментальними методами ранньої діагностики стеатогепатозу має МРТ. Для кількісної оцінки стеатозу за допомогою МРТ визначають співвідношення вмісту жиру і води в тканині печінки. МРТ здатна ідентифікувати зміни в паренхімі при накопиченні в ній жиру до 3 % [94].

Однак у хворих на НАЖХП найоптимальнішим методом візуалізації стеатозу вважається ультразвукова діагностика печінки [162, 171].

У той самий час існує думка, що сироваткові біомаркери дозволяють встановити діагноз НАЖХП в 75-80% випадків без проведення біопсії. Ідеологія використання неінвазивних методів діагностики НАЖХП знайшла реалізацію в розробці спеціальних біохімічних аналізів крові, на підставі результатів яких робляться обчислення, що дозволяють судити про наявність морфологічних змін печінки, що характерні для різних стадій НАЖХП. Для оцінки розрахункового ризику НАЖХП використовуються вік, стать, вага, зріст, а також співвідношення АСТ / АЛТ, гаптоглобін, альфа-2 макроглобулін, аполіпопротеїн А1, білірубін, гамма-глутамілтрансфераза, холестерин, тригліцериди, показник глікемії натще, гіалуронова кислота сироватки, НОМА індекс, гомоцистеїн плазми, адипонектин. Існує кілька різновидів цього тесту, які для зручності оцінки їх клінічної значущості згруповані в комплекси:

Стеатотест (наявність і ступінь стеатозу (жирової дистрофії), ASH-test: (алкогольний стеатогепатит у людей, що зловживають алкоголем), NASH-test (неалкогольний стеатогепатит у пацієнтів з надмірною масою тіла, резистентністю до інсуліну, гіперліпідемією, пацієнтів, хворих на цукровий діабет), Фібротест (визначення наявності та ступеня фіброзу), Актітест (активність некрозу і викликаного ним запального процесу в тканині печінки) та ін. Результати тестів оцінюються в цифрових значеннях і координуються зі шкалами гістологічних індексів, які широко використовуються для оцінки вираженості патологічного процесу [90, 165, 147].

Однією з таких шкал є шкала METAVIR, яка дозволяє інтерпретувати дані біопсії в балах від 0 до 4 (де F4 – цироз). Неінвазивним методом оцінки морфології печінки, який включає оцінку за всіма 5 шкалами, є тест ФіброМакс. Чутливість методу складає 70%, специфічність - 80% для F1 і 100% для F2, F3 і F4 [118].

Перевагами даного методу є можливість одночасного визначення наявності стеатозу, стеатогепатиту чи фіброзу, а також ступеня активності при відсутності побічних ефектів. Недоліком використання тесту ФіброМакс є низька інформативність у пацієнтів з гемолізом, синдромом Жильбера, гострим гепатитом, гострим запаленням, холестаазом, невисока прогностична цінність при визначенні суміжних стадій фіброзу.

Важливим облігатним фактором для верифікації НАЖХП є виключення алкогольної причини ураження печінки. Існують лабораторні маркери вживання алкоголю (підвищення рівнів сироваткової γ -глутамілтрансферази і аспарагінової трансамінази; співвідношення АСТ/АЛТ більше 1; рівень тригліцеридів, середній об'єм еритроцитів, рівень мітохондріальної АСТ).

Однак найбільш значущим вважається негативний результат при багаторазовому тесті на алкоголь у крові.

Таким чином, для діагностики НАЖХП використовуються три критерії:
1) гістологічна картина стеатогепатиту;

- 2) достовірні відомості про невживання або вживанні мінімальних доз алкоголю (<40 г на тиждень);
- 3) відсутність серологічного підтвердження вірусної етіології гепатиту та інших специфічних уражень печінки [90].

1.3. Сучасні погляди на лікування НАЖХП

Перший крок, який пропонується всім пацієнтам з НАЖХП, включає модифікацію способу життя: низькокалорійна дієта, підвищення фізичної активності та відмова від паління [159, 131, 73]. Медикаментозну терапію у пацієнтів з НАЖХП, ймовірно, слід розглядати при наявності НАСГ, а не простого стеатогепатозу, або ж у пацієнтів з ознаками кардіометаболічних порушень, таких як ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2 типу [82, 201, 111, 89, 6]. Однак турбує той факт, що дія деяких препаратів з позитивним впливом на печінку, супроводжується появою небажаних позапечінкових побічних ефектів [142, 60].

Модифікація способу життя. Редукція маси тіла значно знижує вираженість стеатозу печінки і некрозапальних змін у пацієнтів з НАЖХП [159, 151, 15]. Проте немає даних, що модифікація способу життя впливає на регрес фіброзу печінки. Цікаво, що фізичні вправи можуть зменшувати прояви стеатозу печінки і рівень печінкових ферментів у сироватці крові у пацієнтів з НАЖХП, незалежно від змін маси тіла [149, 181, 180, 123, 98]. Недавнє рандомізоване контрольоване дослідження продемонструвало, що 4 місяці аеробних тренувань ефективно знижують вміст жиру в печінці у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та НАЖХП [98, 93, 54].

Зміна способу життя призводить до зниження ризику серцево-судинних захворювань за рахунок впливу на фактори ризику (артеріальний тиск, глікемія і ліпідний профіль) та структуру і функцію міокарду [97, 191, 101]. Звертає на

себе увагу той факт, що фізична активність знижує загальну смертність та рівень смертності від ССЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу з помірно підвищеним рівнем С-реактивного білка в плазмі, тоді як цей позитивний ефект не спостерігається у пацієнтів з нормальним рівнем С-реактивного білка. Ймовірно, зниження смертності від серцево-судинних захворювань у фізично активних пацієнтів пов'язане із протизапальною дією регулярного фізичного навантаження, незалежно від традиційних факторів ризику ССЗ [166, 24]. До того ж, застосування бариатричної хірургії для лікування ожиріння теж продемонструвало позитивний вплив на ступінь стеатозу у пацієнтів з НАЖХП [179].

Сенсibilізатори інсуліну. Хоча метформін є вибором першої лінії для пероральної корекції глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, він лише помірно знижує ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [92, 156, 157] і незначно зменшує рівень амінотрансфераз сироватки крові, проте не покращує стан печінки на гістологічному рівні [157, 42].

Глітазони (особливо піоглітазон) зменшують інсулінорезистентність, рівень маркерів некротичного запалення та ступінь стеатозу печінки, але не впливають на фіброз печінки у пацієнтів з гістологічно підтвердженою НАЖХП [199, 154, 141]. На жаль, гепатопротекторні ефекти глітазонів зникають після припинення лікування, а ймовірність серйозних побічних ефектів зі сторони серцево-судинної системи різко обмежує їх застосування. Так, розиглітазон був знятий з ринку через підвищення ризику нефатального інфаркту міокарда [199]. Піоглітазон лише незначно знижує ризик ССЗ у осіб з цукровим діабетом 2 типу, але викликає значне збільшення ваги (через збільшення підшкірних жирових депо) і збільшує ризик застійної серцевої недостатності і переломів кісток [168]. Незначно підвищений ризик розвитку раку сечового міхура, викликаний піоглітазоном, також призвів до заборони його використання у Франції [167, 194]. Таким чином, потенційний позитивний ефект на печінку піоглітазонів не зменшує наслідки негативного впливу на стан серцево - судинної системи [191].

Відносно новим класом у лікуванні ЦД 2 типу стали препарати, дія яких заснована на інкретиновому ефекті, що продемонстрували не тільки ефективність відносно зниження рівня глікемії, а й низький ризик розвитку гіпоглікемії, відсутність збільшення ризику розвитку ССЗ, нейтральний вплив на масу тіла або зниження маси тіла на тлі їх застосування [59]. Інкретини - це біологічно активні речовини, гормони, які виробляються в клітинах кишечника у відповідь на прийом їжі і відповідають за 50-70% постпрандіальної секреції інсуліну у здорових осіб, що називається інкретиновим ефектом [167]. Найбільш значущу роль у секреції інсуліну і в обміні вуглеводів відіграють глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) і глюкозозалежний інсулінотропний пептид (ГІП). Останній секретується К-клітинами дванадцятипалої і тонкої кишки у відповідь на прийом їжі, багатой вуглеводами і жирами. ГІП приймає участь в метаболізмі ліпідів в адипоцитах і володіє проліферативним ефектом на β -клітини. ГПП-1 секретується L-клітинами клубової і товстої кишки, має різнонаправлену дію на обмін вуглеводів, включаючи глюкозозалежну стимуляцію секреції інсуліну, глюкозозалежне пригнічення секреції глюкагону, зниження апетиту і швидкості випорожнення шлунку, можливо, підвищення чутливості до інсуліну. Крім цього ГПП-1 збільшує транскрипцію гена інсуліну та приймає участь у всіх етапах біосинтезу цього гормону.

Дослідження на тваринах продемонстрували, що під дією ГПП-1 відбувається збільшення маси β -клітин і пригнічення процесів їх апоптозу [161]. Загальним недоліком обох інкретинів є те, що вони швидко піддаються інактивуванню ферментом дипептидилпептидазою типу 4 (ДПП-4), що розщеплює білки, які містять у своїй структурі аланін у другій позиції, що призводить до втрати ними біологічної активності. ДПП-4 широко представлена в багатьох тканинах організму людини, включаючи легені, головний мозок, нирки, надниркові залози, підшлункову залозу, кишечник і лімфоцити. Нейропептиди, фактори росту, цитокіни та хемокіни можуть бути потенційними субстратами для ДПП-4 [124]. Встановлено, що у пацієнтів з ЦД 2 типу інкретиновий ефект знижений, що може бути зумовлено порушенням

процесів секреції інкретинів, їх прискореним метаболізмом або нечутливістю клітинних рецепторів до їх дії, що дозволило розробити і впровадити в клінічну практику клас препаратів, цукрознижувальний механізм дії яких заснований на ефектах ГПП-1. Це агоністи або міметики ГПП-1 (володіють ефектами ГПП-1 на секрецію інсуліну і глюкагону, але при цьому стійкі до дії ферменту ДПП-4) та інгібітори ДПП-4, на тлі застосування яких відбуваються збільшення концентрації ендogenous ГПП-1, внаслідок чого відбувається глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну, а також пригнічення секреції глюкагону [141].

У той же час, рецептори до ГПП-1 експресуються не тільки в підшлунковій залозі, а також в серці, судинах, головному мозку, печінці та ін. [124]. Однак інгібітори ДПП-4 мають пригнічувальний ефект не тільки на цей фермент, але і на інші поліпептиди, що мають у передостанньому положенні пептидного ланцюжка пролін або аланін, в тому числі нейротрансмітерний поліпептид Y, речовина P, мозковий натрійуретичний пептид та ін., що зумовлює додаткові аспекти використання інкретинів. У даний час існує доказова база про ефективність інгібіторів ДПП-4 не тільки у відношенні їх основної цукрознижувальної дії, але і в аспекті неглікемічних ефектів [141].

Спочатку неглікемічні ефекти оцінювали в рандомізованих клінічних дослідженнях для підтвердження безпеки препарату та оцінки частоти розвитку епізодів гіпоглікемії, моніторингу показників ліпідного складу крові, біохімічних маркерів печінкового та ниркового метаболізму. Надалі були проведені рандомізовані клінічні дослідження, які оцінювали неглікемічні ефекти щодо зниження ризику розвитку ССЗ і можливості застосування їх у пацієнтів з указанням в анамнезі на перенесений гострий коронарний синдром або гострий інфаркт міокарда, а також в осіб похилого віку [156]. ГПП-1 володіє множинним впливом на ендокринну частину підшлункової залози, але його принциповою дією є потенціювання глюкозозалежної секреції інсуліну. Інсулінотропний ефект ГПП-1 носить глюкозозалежний характер, таким чином, ГПП-1 стимулює секрецію інсуліну тільки при високих значеннях глікемії (при рівні глюкози плазми до 4,5 ммоль / л інсулінстимулюючий ефект ГПП-1

нівелюється). В експериментальних роботах показано, що ГПП-1 діє на β -клітин стимулюючи їх проліферацію і неогенез, і блокує апоптоз. Стимуляція ГПП-1 в клубовій кишці забезпечує зниження моторики шлунково-кишкового тракту, уповільнення випорожнення шлунка і всмоктування глюкози. У результаті спостерігається зниження постпрандіальної гіперглікемії. Цей ефект носить назву «кишкове гальмо» [161]. У хворих на ЦД 2 типу, в осіб з абдомінальним ожирінням та інсулінорезистентністю спостерігається значне зниження інкретинового ефекту, тобто зниження секреції інсуліну у відповідь на пероральне навантаження глюкозою при збереженій його секреції у відповідь на внутрішньовенне навантаження глюкозою, що пов'язано з більш низькою секрецією ГПП-1 (при збереженій секреції ГПП). Таким чином, знижений інкретиновий ефект у пацієнтів з ЦД 2 типу є скоріше наслідком, а не причиною розвитку ЦД 2 типу [161, 122].

Залежно від впливу на ту чи іншу ланку описаного механізму, виділяють дві групи препаратів: речовини, що імітують дію ГПП-1 (міметики і аналоги ГПП-1); і речовини, що пролонгують дію ендogenous ГПП-1 (інгібітори ДПП-4). Основним шляхом подолання руйнівної дії ферменту ДПП-4 було створення його інгібіторів. Фермент ДПП-4 (відомий як CD26) існує як у формі, асоційованій з мембранами клітин (у тому числі ендотеліальних клітин, імунокомпетентних Т- і В-клітин та ін.), так і в розчинній формі, що циркулює в плазмі крові. Обидві форми ДПП-4 мають високу ферментативну активність [124]. Інгібітори ДПП-4 розрізняються за своєю молекулярною структурою та фармакологічними властивостями. Основними представниками препаратів цієї групи є ситагліптин і саксагліптин.

У 2006 році в клінічній діабетологічній практиці почали використовувати пероральний препарат ситагліптин – інгібітор ДПП-4, що пролонгує час активної дії нативного ГПП-1 людини від декількох хвилин до декількох годин. Препарат має високу спорідненість з ДПП-4, утворюючи з ферментом комплекс повільної дисоціації, що дозволяє ситагліптину не тільки зберігати інгібуючу дію відносно ферменту протягом 24 годин, але і продовжувати пригнічення

його активності *in vivo* навіть при різкому збільшенні концентрації ГПП-1. Ситагліптин призначають у дозі 100 мг на добу як у вигляді засобу монотерапії, так і в комбінації з метформіном, препаратами сульфосечовини, тіазолідиндіонами, а також інсуліном [197]. Як показали результати дослідження, застосування ситагліптину в дозі 50 мг на добу у пацієнтів з ЦД 2 типу призводить до збільшення постпрандіального рівня нативного ГПП-1 в 1,5- 3,0 рази, що сприяє не тільки стимуляції секреції інсуліну і як наслідок – зниженню рівня глікемії після прийому їжі, але і пригнічує секрецію глюкагону, що стимулює процеси гліколізу в печінці, і відповідно - призводить до зниження рівня глюкози натще.

Таким чином, механізм дії ситагліптину дозволяє контролювати і рівень глюкози плазми натще, і постпрандіальну глікемію, а також інтегральний показник рівня глюкози крові – глікозильований гемоглобін (HbA1c), тим самим забезпечуючи різносторонній глікемічний контроль. Встановлено, що у пацієнтів з НАЖХП в крові підвищений рівень ДПП-4 [145]. У пілотному дослідженні 30 пацієнтів монголоїдної раси з ЦД 2 типу та НАЖХП, які приймали саксагліптин у дозі 5 мг на добу протягом 16 тижнів, поряд з покращенням глікемічного контролю встановлено достовірне зниження активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ і γ -глутамілтранспептидази). Результати досліджень вивчення впливу саксагліптину на масу тіла показали, що призначення його пацієнтам на тлі прийому метформіну протягом 30 тижнів сприяло зниженню маси тіла на 0,8 кг, у той час як прийом глімепіриду викликав збільшення її на 1,2 кг [129].

У даний час одним з найважливіших критеріїв безпеки цукрознижувальних препаратів є відсутність негативного впливу на ризик розвитку ССЗ [157]. За результатами метааналізу восьми клінічних досліджень, встановлена кардіоваскулярна безпека саксагліптину, частота виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів склала 0,7%, що дозволило припустити кардіопротективний механізм дії препарату [129]. В даний час проводиться багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження IV фази

з включенням 12000 пацієнтів і періодом спостереження 5 років щодо оцінки впливу саксагліптіна на ризик розвитку ССЗ - SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Trial), результати якого, можливо, підтвердять кардіопротективний ефект препарату.

Статини та омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). Незважаючи на те, що статини не впливають на некро-запальні процеси та фіброз у пацієнтів з НАЖХП, вони представляють собою унікальний клас препаратів [185, 159, 158]. Доведено, що статини достовірно знижують ризик ССЗ у пацієнтів із НАЖХП [180, 117, 204]. Крім того, статини є найбільш ефективним класом гіполіпідемічних препаратів для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, а також первинної та вторинної профілактики гепатоцелюлярної карциноми [152, 130, 58]. Омега-3 ПНЖК використовуються для лікування легкої до помірної гіпертригліцеридемії, яка часто пов'язана з інсулінорезистентністю та НАЖХП. Проте оптимальна доза і тривалість цієї терапії потребують детального вивчення в майбутніх великих клінічних випробуваннях, перш ніж рекомендувати їх для лікування НАЖХП. Незважаючи на те, що омега-3 ПНЖК зменшують смертність від ССЗ та кількість випадків раптової серцевої смерті у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [153], їх роль у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань у хворих з високим ризиком не була підтверджена [143].

Блокатори рецепторів ангіотензину. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система бере участь у патогенезі інсулінорезистентності, неалкогольної жирової хвороби печінки та ураженні органів-мішеней [139]. Ангіотензин II збільшує резистентність до інсуліну, посилює системну запальну відповідь шляхом індукування активних форм кисню і запальних цитокінів та стимулює вивільнення вільних жирних кислот і тригліцеридів з печінки, тим самим збільшуючи інсулінорезистентність [192].

Ряд досліджень продемонстрували, що блокатори рецептора ангіотензину II зменшують рівень амінотрансфераз у сироватці крові та гістологічні ознаки НАЖХП. Зокрема, телмісартан сповільнює прогресування НАСГ у мишей,

пригнічуючи інфільтрацію макрофагів у печінці. Телмісартан також впливає на зменшення розміру адипоцитів і підвищення сироваткового адипонектину у цих тварин. Лікування лозартаном протягом 48 тижнів було пов'язано з певним покращенням гістологічної картини печінки в невеликій вибірці хворих на гіпертонічну хворобу з НАСГ [190].

Точно встановлено, що блокатори рецептора ангіотензину II зменшують артеріальний тиск, а також покращують толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну, тим самим сприяючи первинній профілактиці цукрового діабету 2 типу та зниженню ризику серцево-судинних подій [179, 121].

1.4. Особливості оцінки кардіоваскулярного ризику у коморбідних пацієнтів

Згідно із статистичними даними в 2012 році від серцево-судинних захворювань померло 17,5 млн людей, що склало 31% всіх випадків смерті в світі. З них 7,4 мільйона померли від ішемічної хвороби серця і 6,7 мільйона в результаті інсульту [203].

Загальновідомим є факт, що попередити легше, ніж лікувати. Тому важливо виділити фактори ризику розвитку ССЗ.

Існує кілька закономірностей у розвитку ССЗ. Так, доведено, що захворюваність залежить від статі і віку. Серед чоловіків незалежно від віку і етнічної приналежності випадки інфаркту міокарда та мозкового інсульту спостерігаються достовірно частіше, ніж серед жінок. Соціально-економічний фактор теж відіграє важливу роль у прогресуванні ССЗ: ризик значно вище в групі низькокваліфікованих робітників і безробітних [148].

У розвитку і прогресуванні ССЗ провідну роль відіграють фактори ризику. Поняття «фактор ризику» з'явилося у кінці 40-х років минулого століття. На сьогодні відомо більше 200 факторів ризику серцево-судинних

захворювань, і щороку їх кількість збільшується. Всі фактори ризику ділять на дві підгрупи: немодифіковані, впливати на які неможливо, і модифіковані, які піддаються як немедикаментозній, так і медикаментозній корекції [70].

До немодифікованих факторів ризику відносяться: стать (чоловіча), вік (старше 45 років у чоловіків і старше 55 років у жінок), обтяжений спадковий анамнез (ранній початок ІХС у найближчих родичів: інфаркт міокарда або раптова смерть у чоловіків <55 років, у жінок <65 років).

До основних модифікованих факторів ризику належать: дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, паління, порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу, абдомінальне ожиріння, вживання алкоголю, низька фізична активність, низький соціальний та освітній статус, психосоціальний стрес [28].

Раннє виявлення факторів ризику і вплив на них – основа профілактики ССЗ. Розроблено багато методів виявлення факторів ризику та шкал для прогнозування ризику виникнення серцево-судинних подій. Концепція загального серцево-судинного ризику з'явилась в 90-х роках минулого століття. В основу лягли результати масштабних проспективних досліджень тривалістю не менше 10 років [196]. Метою цих досліджень було визначення причинно-наслідкового зв'язку між факторами ризику та виникненням серцево-судинних подій (ІМ, мозковий інсульт і смертність від серцево-судинних ускладнень). Базуючись на результатах досліджень, було створено моделі, що дають можливість у пацієнтів з наявністю тих чи інших факторів прогнозувати ризик розвитку ССЗ та їх ускладнень. Отже, загальний серцево-судинний ризик – це сумарне значення поєднання тих чи інших факторів ризику, що демонструє рівень прогнозованого ризику розвитку смертельних і несмертельних серцево-судинних ускладнень, виражений у відсотках.

Існує кілька моделей оцінки загального серцево-судинного ризику. Нижче наведено короткий опис основних моделей.

Фрамінгемська шкала – це перша модель оцінки загального серцево-судинного ризику. Вона була розроблена вона на основі найтривалішого проспективного дослідження (Framingham Heart Study, 1949-1984 pp.), що

проводилось в американському місті Фрамінгем [24]. Дослідження включало 5209 чоловіків і жінок та дало можливість визначити фактори ризику ІХС, інсульту, раптової смерті і серцевої недостатності. Дана шкала ризику дозволяє прогнозувати смертельні і несмертельні випадки ІХС в найближчі 10 років як у чоловіків, так і у жінок. Фрамінгемська шкала знайшла застосування серед білих американців і афроамериканців, а також серед людей деяких інших регіонів, наприклад, Нової Зеландії. Прогнозований ризик має 2 градації: низький (<20%) і високий (> 20%). Значення 10-20% оцінюється як середній, а рівень більше 40% вважається дуже високим. Для розрахунку ризику враховуються 5 факторів: два немодифіковані (стать і вік) і три модифіковані (паління, рівень систолічного АТ і загальний холестерин). Фрамінгемська шкала використовувалась протягом 15-20 років як в Сполучених Штатах Америки, так і в країнах Європи. Та згодом з'явилися публікації європейських науковців, в яких йшлося про недоцільність застосування Фрамінгемської шкали серед європейського населення. Наприклад, використання даної шкали у British Regional Heart Study підтвердило завищення абсолютного ризику коронарної смерті на 47%, а сумарного показника фатальних і нефатальних коронарних подій - на 57% [160, 169].

Комп'ютерна програма PROCAM. Більш точну оцінку загального ризику дає математична модель PROCAM, що використовується у вигляді комп'ютерної програми CERCA (Coronary Events Risk Calculator) [196]. Основу цієї моделі складають результати проспективного дослідження PROCAM (Мюнстер, Німеччина). Дана модель визначає ризик розвитку ускладнень ІХС (ІМ, раптова коронарна смерть) в найближчі 8 років у чоловіків і у жінок у постменопаузальному періоді. Для розрахунку загального ризику використовуються наступні фактори ризику: 3 немодифіковані (вік, ІМ в анамнезі, спадкова обтяженість) і 6 модифікованих (статус паління, систолічний АТ, загальний холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, наявність ЦД). Низьким вважається ризик менше 20%, високим - понад 20%. До того ж на основі отриманих даних програма надає інформацію про цільові рівні ЛПНЩ,

тригліцеридів та ЛПВЩ. Дану шкалу більшою мірою застосовують у науково-дослідній сфері, оскільки вона більш інформативна, особливо у пацієнтів з множинними факторами ризику, наприклад, при метаболічному синдромі. Основним недоліком для широкого застосування цієї програми є те, що вона створена на підставі результатів дослідження, що проводилось лише в німецькій популяції. Поширення результатів цього дослідження на інші популяції є недоцільним, оскільки кожна нація має свої соціально-етнічні особливості. Це стало підставою для розробки модифікованих варіантів комп'ютерної програми PROCAM з урахуванням всіх європейських популяцій.

Європейська модель SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Ця шкала оцінки ризику розроблена експертами Європейського товариства кардіологів і базується на результатах проспективних досліджень, які проводились в 12 країнах Європи, за участю понад 205 тисяч хворих [122]. Початок дослідження припав на кінець 70-х рр., а його тривалість склала 27 років. Особливістю було те, що оцінювався 10-річний ризик розвитку смертельних випадків всіх захворювань, пов'язаних з атеросклерозом. Для розрахунку загального ризику аналогічно до Фрамінгемської шкали враховувалися 2 немодифікованих (стать, вік) і 3 модифіковані фактори ризику (статус паління, систолічний АТ, загальний холестерин). Низьким вважався ризик менше 5%, високим - 5-10%, дуже високим - понад 10%. На відміну від Фрамінгемського дослідження, в якому оцінювався 10-річний ризик розвитку смертельних і несмертельних коронарних подій, європейська модель SCORE визначає 10-річний фатальний ризик всіх подій, пов'язаних з атеросклерозом (тобто ІМ, мозковий інсульт та ураження периферичних артерій). Розроблено два варіанти шкал: для країн з низьким рівнем ризику ССЗ (Бельгія, Франція, Іспанія, Італія, Греція, Люксембург, Швейцарія, Португалія) і для країн з високим рівнем ризику (всі інші країни Європи, включаючи Україну) [122].

Згідно із Європейськими рекомендаціями з профілактики ССЗ (2012 р.) до категорії з дуже високим ризиком належать особи з наявністю таких захворювань і станів: документоване за допомогою інвазивних або

неінвазивних методів дослідження (коронарографія, стрес-ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія, каротидні бляшки при ультразвуковому дослідженні) ССЗ, перенесений інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, коронарна реваскуляризація (черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування) та інші артеріальні реваскуляризуючі процедури, ішемічний інсульт, захворювання периферичних артерій; цукровий діабет 1 або 2 типу з наявністю одного або більше факторів ризику ССЗ або наявністю ознак ураження органів-мішеней (таких як мікроальбумінурія 30 – 300 мг/добу); тяжкі хронічні захворювання нирок (розрахована швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²); ризик за шкалою SCORE > 10 %.

До категорії з високим ризиком належать особи з наявністю таких захворювань і станів: значна вираженість одного з факторів ризику, таких як спадкова дисліпідемія або тяжка гіпертензія; цукровий діабет 1 або 2 типу без наявності факторів ризику серцево-судинних захворювань або ознак ураження органів-мішеней; хронічні захворювання нирок середньої тяжкості (розрахована швидкість клубочкової фільтрації 30– 59 мл/хв/1,73 м²); ризик за шкалою SCORE > 5 і < 10 % при оцінці вірогідності фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років.

До категорії з помірним ризиком належать особи з ризиком за шкалою SCORE ≥ 1 і < 5 % при оцінці вірогідності фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років.

До категорії з низьким ризиком належать особи з ризиком за шкалою SCORE < 1 % і відсутністю чинників, що сприяють переходу цих осіб в групу помірною ризику [32].

На сьогодні рекомендовано здійснювати [32] розрахунок кардіоваскулярного ризику за допомогою Risk calculator (ACC/AHA ASCVD Risk Calculator), який охоплює шкали SCORE, Framingham, PROCAM та DRS, а сам калькулятор є безкоштовним та легкодоступним у мережі «Internet».

Отже, підсумувавши літературні дані щодо лікування неалкогольної жирової хвороби печінки за наявності предіабету чи ЦД 2 типу у світлі тісного

зв'язку цих патологій з інсулінорезистентністю та підвищеним КВР, можна зробити висновки:

- Питання раціонального лікування НАЖХП на даний час залишається відкритим, оскільки немає загальноприйнятих рекомендацій;
- Необхідним є удосконалення діагностики НАЖХП у хворих з предіабетом та ЦД 2 типу;
- Актуальним є питання раціонального вибору шкали оцінки ризику ССЗ у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом чи ЦД 2 типу.

Беручи до уваги низку невирішених задач та протиріччя в опублікованих роботах стосовно цих питань, авторкою зроблено власне дослідження, яке описане в основній частині даної дисертації.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

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

2. 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*).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

У роботі представлено результати комплексного обстеження 141 хворого 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 післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «УжНУ».

Набір пацієнтів проводився протягом 2014-2015 років. Спостереження та лікування осіб, включених у дослідження, тривало 12 місяців.

Критеріями включення в дослідження були наступні параметри:

1. Пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці більше 18 років з ознаками предіабету.
2. 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.
3. Відсутність прийому гіполіпідемічних препаратів протягом 6 тижнів до початку дослідження.
4. Відсутність клінічних форм ІХС.
5. Відсутність гіпертонічної хвороби III стадії.
6. Відсутність гострих ускладнень ЦД.
7. Відсутність захворювань ШКТ із проявами мальабсорбції, фіброзу печінки.
8. Відсутність в анамнезі вірусних, токсичних, медикаментозних гепатитів, вроджених метаболічних захворювань печінки.

9. Відсутність різкого схуднення протягом останніх декількох місяців до включення у дослідження, а також парентерального харчування протягом 2 тижнів та більше.

10. Можливість особи виконувати всі інструкції та рекомендації, що стосуються дизайну дослідження.

11. Інформована згода пацієнта на участь у даному дослідженні.

Діагноз цукрового діабету 2 типу підтверджували згідно із рекомендаціями Наказу МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу»». Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки встановлювали згідно із Наказом МОЗ України від 06 листопада 2014 року № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах», а саме: «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит»».

Предіабет і ЦД діагностували згідно з критеріями експертного комітету з діагностики та класифікації цукрового діабету (2012) [186]:

- 1) підвищення глюкози натще: глюкоза плазми натще 5,6 - 6,9 ммоль/л;
- 2) порушення толерантності до глюкози: глюкоза плазми натще $\leq 7,0$ ммоль/л, постпрандіальна глікемія через 2 години 7,8 - 11,0 ммоль/л, HbA1c 5,7 - 6,4%;
- 3) діабет: HbA1c $> 6,5$ %, глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л, постпрандіальна глікемія через 2 години $\geq 11,0$ ммоль/л.

Серед обстежених пацієнтів частка чоловіків склала 44,7% (63/141), а жінок – 55,3% (78/141). Розподіл пацієнтів за віком та статтю представлений у таблиці 2.1.

Згідно із результатами клініко-лабораторного та інструментального обстеження у 117 із 141 пацієнта було діагностовано НАЖХП. Діагноз неалкогольного стеатогепатозу встановлювали, опираючись на дані УЗД, в той

час як на наявність НАСГ вказували підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АСТ, АЛТ) додатково до змін, виявлених за даними УЗД ОЧП.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених пацієнтів за віком та статтю (n; %)

Вік	Група обстежених пацієнтів (n=141)			
	чоловіки		жінки	
	n	%	n	%
40-49 років	31	49,20	39	50,0
50-59 років	27	42,86	32	41,03
60-69 років	5	7,94	7	8,97
Всього	63	44,7	78	55,3

У хворих з ІМТ<30 кг/м² діагноз НАЖХП підтверджувався еластографією. При необхідності проводилось МРТ і/або КТ. Крім того, всім обстеженим пацієнтам проводили визначення індексу ожиріння печінки (FLI). Хворі, у яких результати визначення даного індексу не співпадали із даними УЗД, не були включені у другий етап дослідження.

Визначення індексу ожиріння печінки паралельно з проведенням ультразвукової діагностики дозволило оцінити інформативність методу щодо скринінгу пацієнтів зі стеатозом. Так, у 8,33% пацієнтів із FLI<30 за даними УЗД, були ознаки стеатозу. Поряд із цим, у 16,27% хворих індекс ожиріння печінки вказував на можливий стеатоз печінки (FLI>60), а ультразвукова діагностика не виявляла жодних змін, характерних для гепатостеатозу. Отже, чутливість індексу ожиріння печінки у обстежених нами хворих на НАЖХП складала 75,4%.

Таким чином, частота виявлення НАЖХП у пацієнтів з предіабетом становила 70,5% (55/78), серед пацієнтів з ЦД 2 типу НАЖХП зустрічалась у 98,4% (62/63) випадків (табл.2.2).

Частота виявлення НАЖХП серед пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу за даними УЗД та FLI (%)

Стан печінки	Група обстежених хворих			
	Пацієнти з предіабетом		Пацієнти з ЦД 2 типу	
	n	%	n	%
НАЖХП	55	70,5	62	98,4
Без НАЖХП	23	29,5	1	1,6
Всього	78	100	63	100

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі.

У подальшому пацієнти з НАЖХП були розділені на 2 групи:

I група (n = 55) – пацієнти з НАЖХП та предіабетом;

II група (n = 64) – пацієнти з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу.

Для порівняння використано контрольну групу практично здорових осіб (n = 30).

Вік пацієнтів, включених у дослідження, коливався від 40 до 65 років (середній вік становив $(50,08 \pm 6,50)$ років). Найбільша кількість пацієнтів I групи знаходилась у віковому діапазоні від 40 до 49 років (56,4%), в той час як серед осіб II групи найбільшу частку склали пацієнти віком від 50 до 59 років (56,5%). Такий розподіл пацієнтів свідчить про те, що з віком прогресують порушення вуглеводного обміну. Близько третини пацієнтів I групи були у віці від 50 до 59 років – 30,9%, серед пацієнтів II групи 35,4% склали особи віком від 40 до 49 років. Найменшу частку пацієнтів як в групі I, так і в групі II становили пацієнти віком від 60 до 69 років – 12,7% та 8,1% відповідно. Це пояснюється тим, що дизайн дослідження виключав хворих з ІХС, а відтак кількість пацієнтів з віком більше 60 років була значно меншою. Середній вік пацієнтів I групи становив $(49,64 \pm 7,25)$ років, а пацієнтів II групи – $(50,47 \pm 5,78)$ років (табл. 2.3). Середній вік осіб контрольної групи склав $(49,47 \pm 5,54)$ років.

Гендерний і віковий склад пацієнтів обох дослідних груп та контрольної групи практично здорових осіб достовірно не відрізнявся ($p>0,05$).

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів в залежності від статі та віку (n; %)

Показник	Група обстежених пацієнтів					
	I група (n=55)		II група (n=62)		III група (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Чоловіки	26	47,3	28	45,2	14	46,7
Жінки	29	52,7	34	54,8	16	53,3
40-49 років	31	56,4	22	35,4	12	40
50-59 років	17	30,9	35	56,5	18	60
60-69 років	7	12,7	5	8,1	0	0
Середній вік:						
чоловіки	48,04±6,39		50,46±6,24		49,86±5,59	
жінки	51,07±7,77		50,47±5,47		49,13±5,67	
всього	49,64±7,25		50,47±5,78		49,47±5,54	
Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі.						

Серед пацієнтів I групи 92,7% (51/55) склали хворі з порушенням толерантності до глюкози і лише 7,3% (4/55) – пацієнти з підвищеним рівнем глюкози натще (рис.2.1).

На рисунку 2.2 проілюстровано розподіл пацієнтів II групи за тривалістю ЦД 2 типу. Дані вказують на те, що найбільшу кількість пацієнтів II групи склали пацієнти з тривалістю ЦД 2 типу 6-10 років – 48,4% (30/62). Оскільки одним із критеріїв включення у дослідження була відсутність ускладнень ЦД, то хворих з тривалістю ЦД більше 15-ти років не було. Це пояснюється тим, що хворі з таким тривалим анамнезом по ЦД 2 типу вже мають ускладнення останнього. Кількість пацієнтів цієї групи з тривалістю цукрового діабету від

6 місяців до 1 року склала 1,6% (1/62), від 1 року до 5 років – 45,2% (28/62), а від 11 до 15 років – 4,8% (3/62).

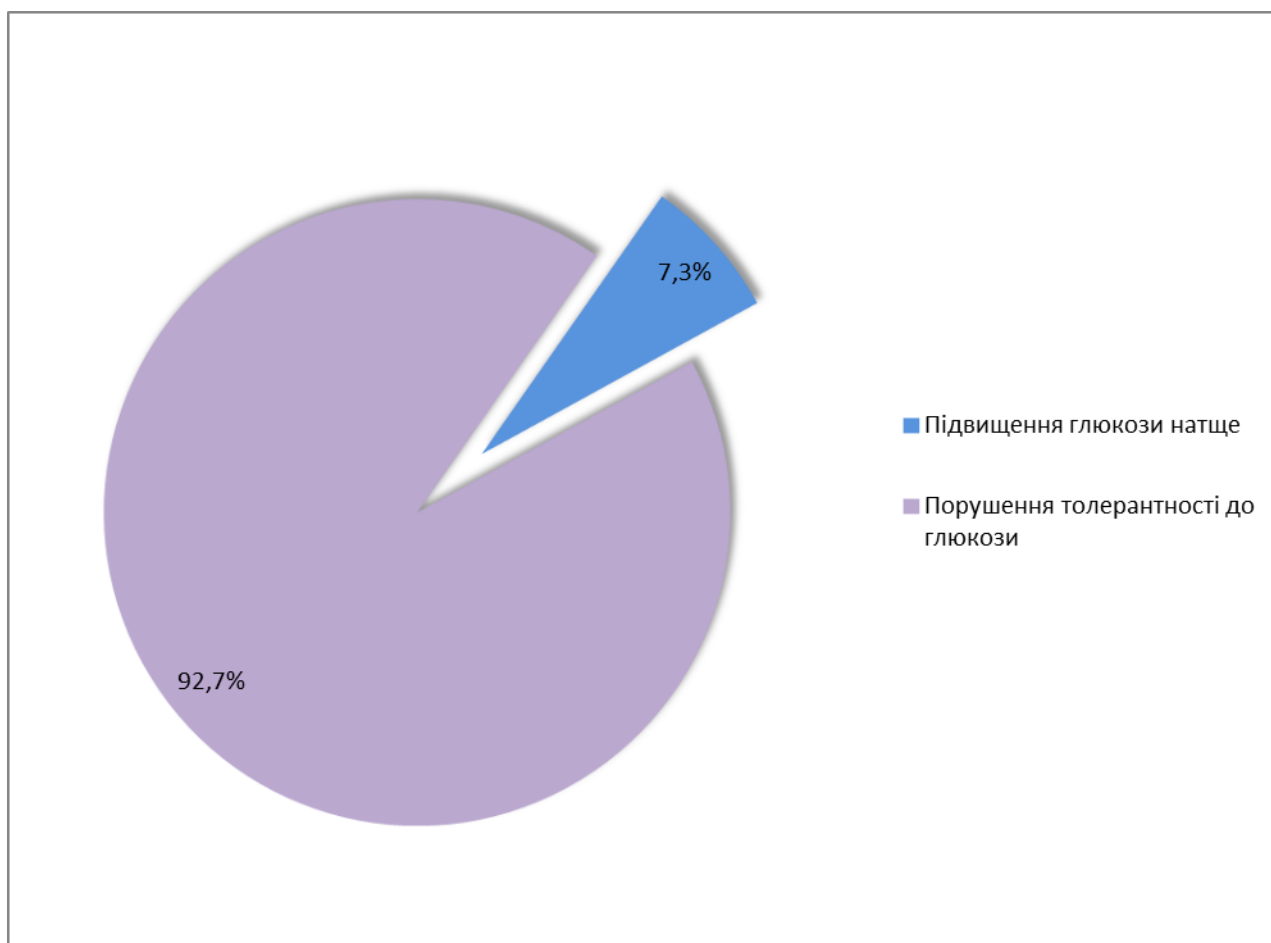


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів I групи в залежності від порушень вуглеводного обміну (%)

У залежності від рівня глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів II групи було визначено стадію компенсації цукрового діабету 2 типу (рис.2.3).

Більшу частку пацієнтів II групи склали хворі з субкомпенсованим ЦД 2 типу – 54,8% (34/62). Компенсований ЦД 2 типу спостерігався тільки у 11,3% (7/62) пацієнтів, натомість декомпенсованим ЦД 2 типу страждали 33,9% (21/62) хворих.

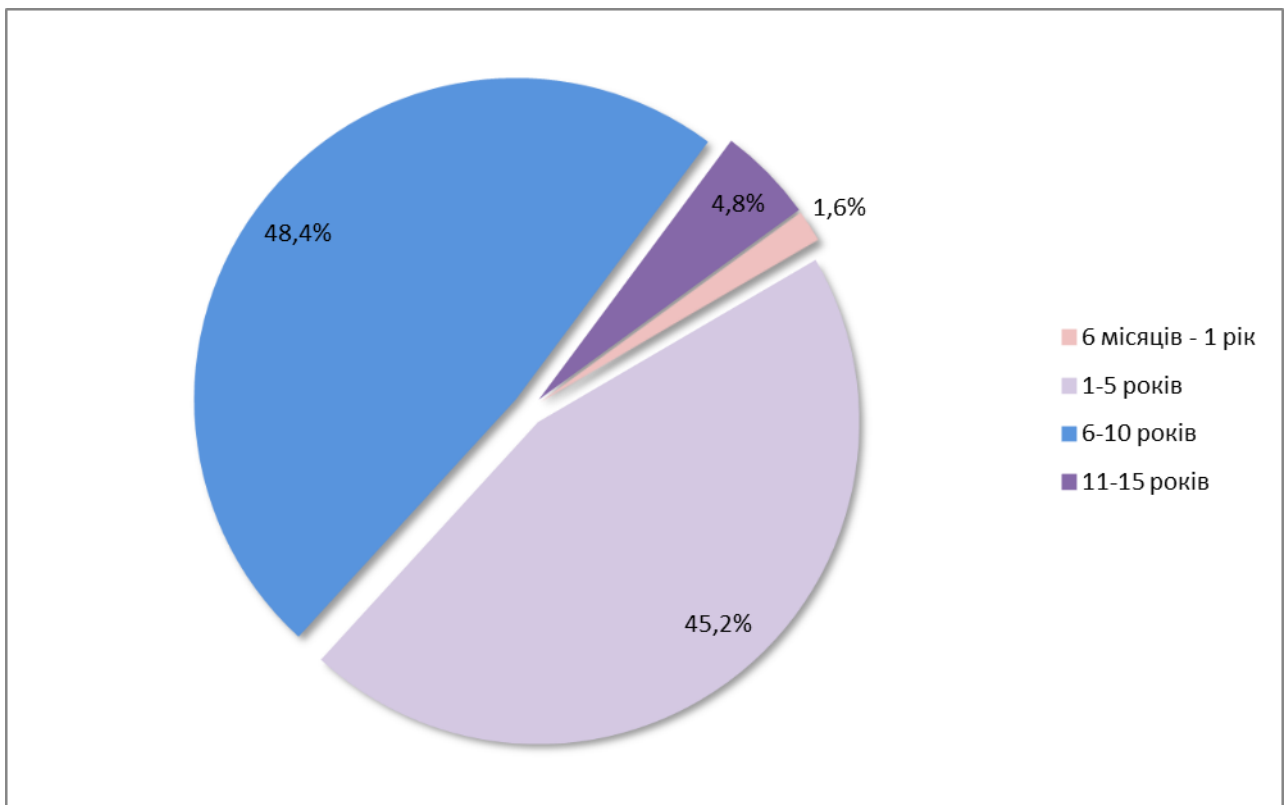


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів II групи за тривалістю ЦД 2 типу (%)

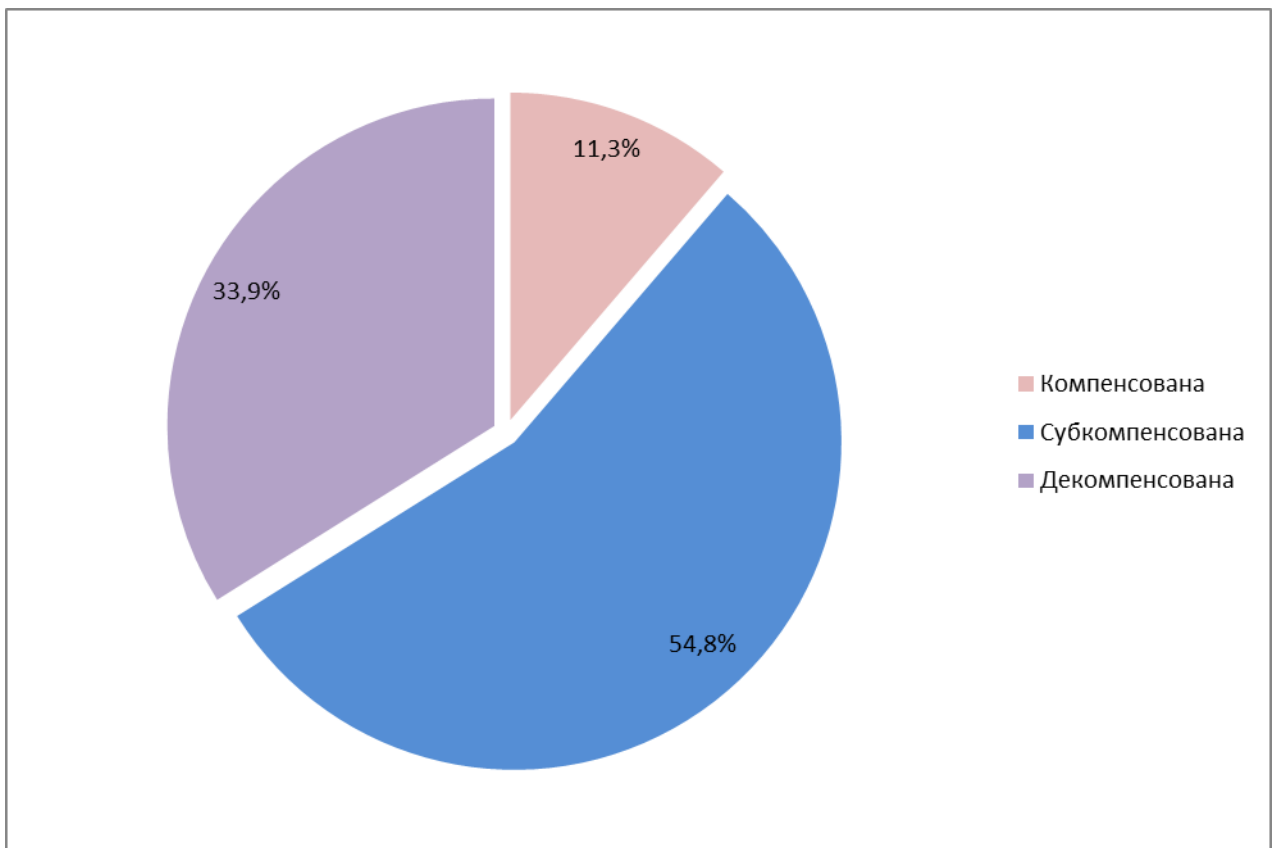


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів II групи за стадією компенсації ЦД 2 типу (%)

Серед обстежених пацієнтів у структурі частоти супутньої соматичної патології переважала артеріальна гіпертензія (31,62%), та хронічний гастрит (13,68%). Враховуючи те, що клінічні форми ІХС були критерієм виключення, серед обстежених пацієнтів стенокардію не виявлено, проте у 30,91% хворих І групи та у 32,26% пацієнтів ІІ групи за допомогою ультразвукового дуплексного дослідження екстракраніального відділу сонних артерій було діагностовано субклінічний атеросклероз. Частота реєстрування виразкової хвороби шлунку та/або 12-палої кишки склала 6,84%, хронічного простатиту – 4,27%, ЖКХ – 3,42%, а фіброміоми матки – 2,56% (рис. 2.4). Хронічний панкреатит зустрічався у 0,85% обстежених пацієнтів.

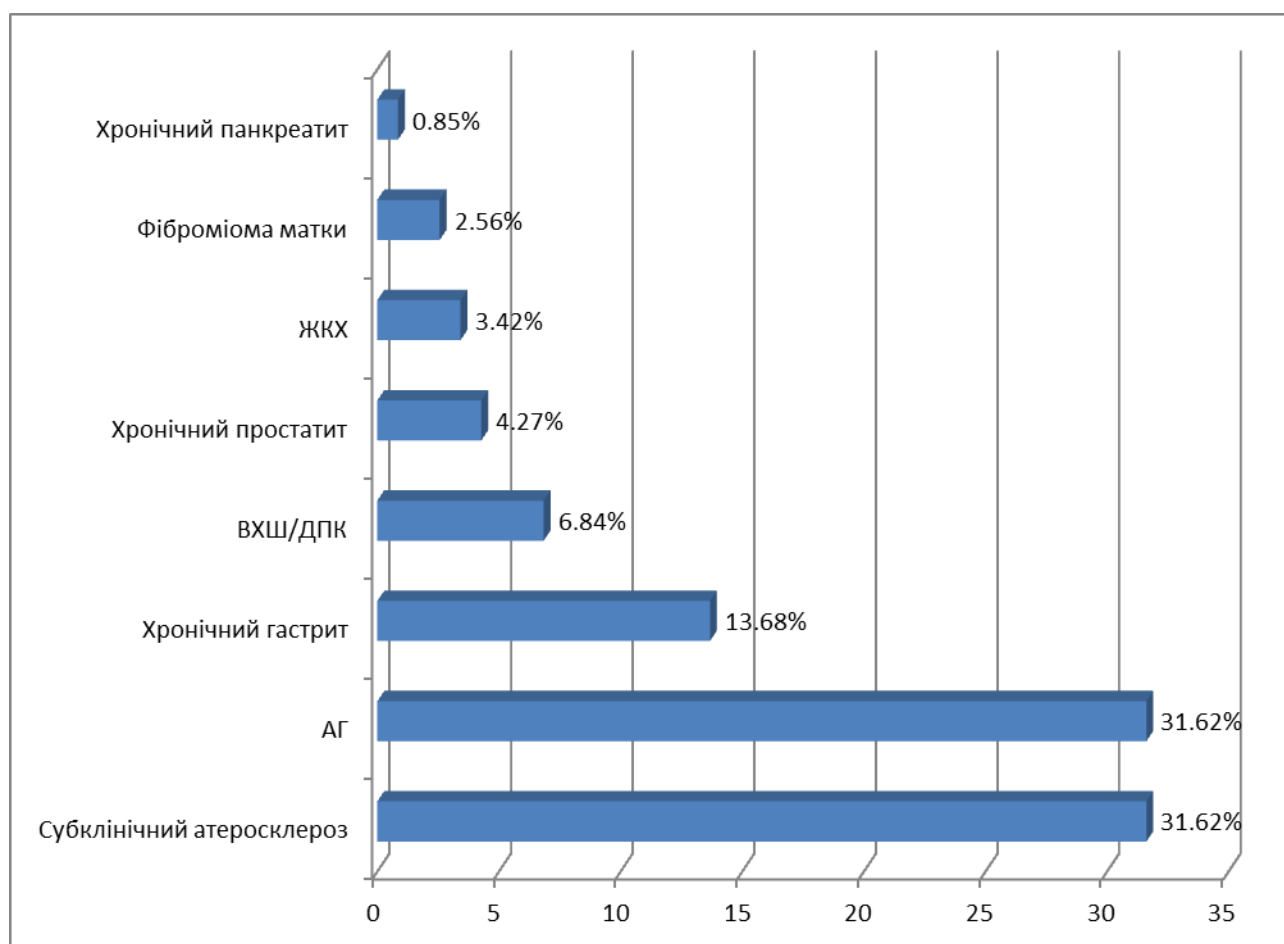


Рис. 2.4. Частота та структура супутньої патології у обстежених хворих з НАЖХП (%)

Порівняльний аналіз структури супутньої патології між групою I та групою II не виявив достовірної різниці ні по одній із супутніх нозологій ($p > 0,05$) (табл.2.4).

Таблиця 2.4

Частота та структура супутньої патології у обстежених пацієнтів по групам (%)

Нозологія	Кількість хворих у групах досліджень				p
	I група (n=55)		II група (n=62)		
	n	%	n	%	
Хронічний простатит	2	3,64	3	4,84	0,75
Фіброміома матки	1	1,82	2	3,23	0,63
ЖКХ	1	1,82	3	4,84	0,37
Хронічний панкреатит	1	1,82	0	0	0,29
Хронічний гастрит	9	16,36	8	12,90	0,59
Артеріальна гіпертензія	17	30,91	20	32,26	0,88
Субклінічний атеросклероз	17	30,91	20	32,26	0,88
ВХШ / ДПК	3	5,45	5	8,06	0,58

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; ВХШ/ДПК – виразкова хвороба шлунку/12-палої кишки.

2.2. Дизайн дослідження та методи обстеження, що використовувались у дослідженні

Дизайн дослідження (рис. 2.5) включав два етапи: метою першого етапу було вивчити поширеність неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у хворих

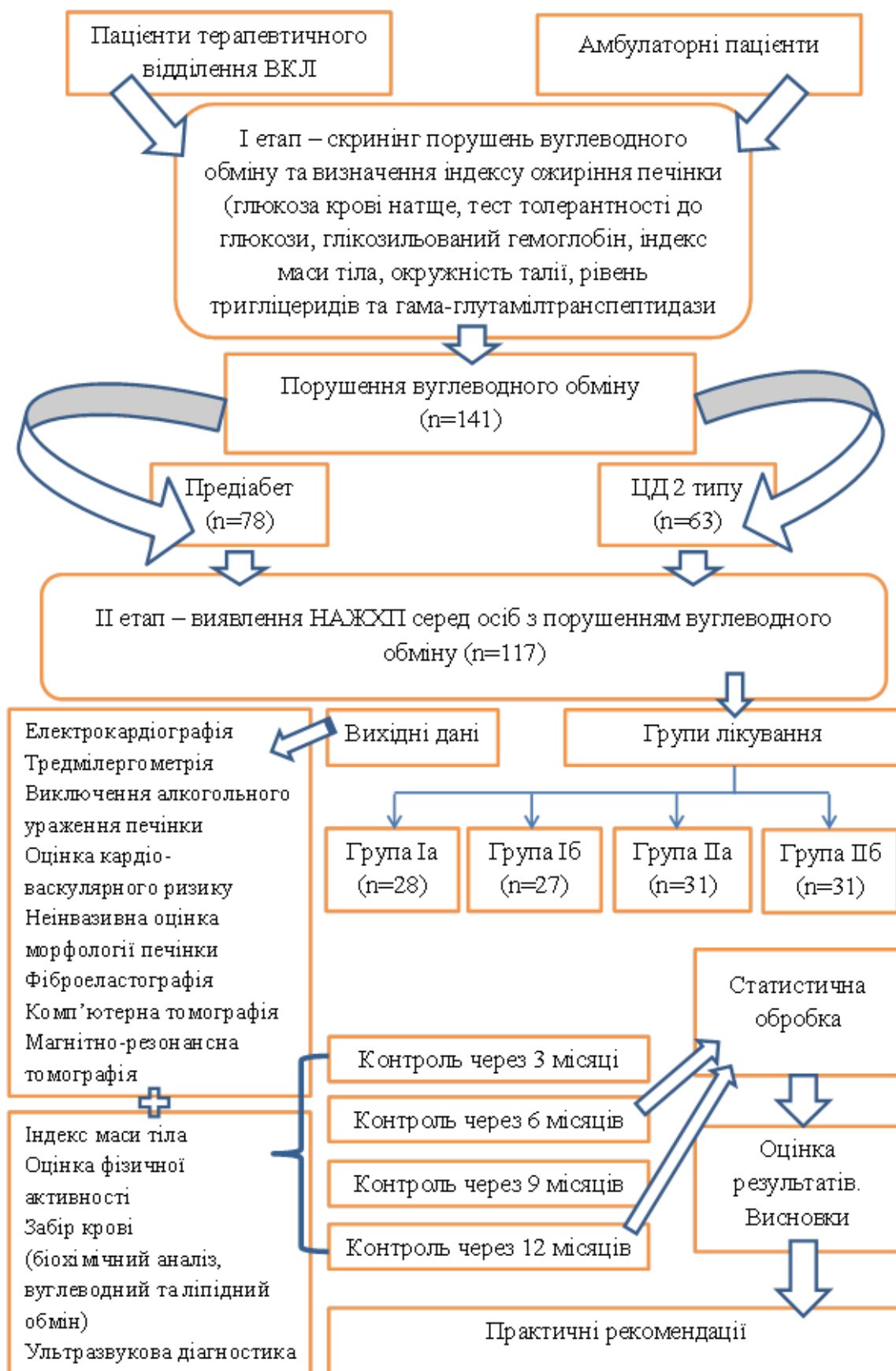


Рис.2.5. Дизайн дослідження

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.

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.

2.2.1. Діагностика цукрового діабету 2 типу

Для діагностики порушень вуглеводного обміну використовували визначення рівня глюкози капілярної крові натще, глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR, а також проводили тест толерантності до глюкози.

Визначення толерантності до глюкози проводили в 2 етапи. Першим етапом було визначення рівня цукру крові натще глюкозооксидазним ферментативним методом використовуючи капілярну кров з пальця, після чого пацієнт випивав 75 г сухої глюкози, розчиненої в 250 мл питної води. Другий етап даного тесту полягав у визначенні рівня цукру крові через 120 хв після навантаженням глюкозою.

Відомо, що визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) дає можливість судити про стадію компенсації цукрового діабету. Так, рівень HbA1c менше 7,0% вказує на стадію компенсації, від 7,0 до 7,5% – на субкомпенсовану стадію, більше 7,5% – на декомпенсовану стадію.

Розроблено велику кількість різноманітних індексів для оцінки IR, в основу яких покладено розрахунок співвідношення концентрацій інсуліну

натще та глікемії у сироватці крові натще. Найвідоміший із них — індекс IP НОМА-IR (мала модель гомеостазу), запропонований D.R. Matthews і співавт. 1985 року [4, 36], який розраховують за формулою:

(2.1)

$$\text{НОМА-IR} = \text{інсулін сироватки (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза плазми (ммоль/л)} / 22,5$$

Чим вищий індекс НОМА-IR, тим нижча чутливість до інсуліну та відповідно більша IP. Значення індексу НОМА-IR понад 2,27 оцінюється як IP.

2.2.2. Методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки

У даній роботі діагноз НАЖХП встановлювали на основі таких ознак:

- а) наявність жирової дистрофії печінки, виявленої за допомогою УЗД та індексу ожиріння печінки, еластографії, КТ чи МРТ;
- б) відсутність споживання алкоголю більше 40 г етанолу/д;
- в) відсутності інших можливих причин розвитку жирової дистрофії печінки;
- г) відсутності супутніх факторів для розвитку іншого хронічного захворювання печінки.

Загальний алгоритм діагностики НАЖХП включав збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження та лабораторно-інструментальне обстеження хворих.

При опитуванні пацієнтів звертали увагу на такі скарги, як немотивоване зниження або втрата апетиту, немотивована підвищена стомлюваність, нудота, погана переносимість жирної їжі, дискомфорт та болі у правому підребер'ї, гіркота у роті, зниження працездатності, жовте забарвлення шкіри та білків очей. Під час опитування пацієнтів проводили реєстрацію суб'єктивних симптомів всіх обстежених.

Під час фізикального обстеження проводили огляд шкіри, склер та видимих склер на предмет наявності жовтяниці, судинних зірочок на шкірі

передньої поверхні грудної клітки та черевної стінки, плечового пояса, червоних долоней та/або яскравого червоного «лакованого» язика, тремору пальців рук, кровоточивості ясен. ІМТ розраховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)} \quad (2.2)$$

ІМТ від 18,5 до 24, 99 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, ІМТ від 25 до 29, 99 кг/м² – як надмірну масу тіла, від 30,1 до 35,0 кг/м² – як ожиріння першого ступеня, від 35,1 до 40,0 кг/м² – як ожиріння другого ступеня, від 40,1 кг/м² та більше – як ожиріння третього ступеня.

При оцінці лабораторних показників біохімічного аналізу крові враховували рівні АЛТ, АСТ, індекс АСТ/АЛТ, лужної фосфатази та гама-глутамілтрансферази. З метою виключення наявності вірусної етіології патології печінки проводилось визначення маркерів вірусних гепатитів В та С (HBsAg, Anti-HCV).

УЗД органів черевної порожнини проводили за допомогою апарату ESAOTE з метою визначення стану печінки, селезінки та порталльної системи, виключення органічних і функціональних захворювань жовчного міхура (механічної жовтяниці), підшлункової залози.

Ультразвукове дослідження печінки дає можливість оцінити положення, форму, розміри, контури, структуру печінки, її рухомість при дихальних рухах, стан судинної системи та внутрішньопечінкових жовчних проток. У нормі ехоструктура печінки дрібнозерниста та рівномірна. Внутрішньопечінкові протоки не візуалізуються. Винятком є ділянка злиття лівої і правої печінкових проток діаметром до 3 мм, яка розташована над місцем розгалудження ворітної вени на праву та ліву гілки. Діаметр ворітної вени в нормі не перевищує 14 мм, нижньої порожнистої – 25 мм, вен печінки – 10 мм [39, 80]

УЗД критеріями стеатозу печінки вважали наявність гепатомегалії, гіперехогенності («яскравості») паренхіми внаслідок дифузної жирової інфільтрації, дрібно- чи середньозернистого ущільнення, дорзального затухання ультразвукового сигналу (рис. 2.6).

Так, при стеатозі печінки виявляється збільшення розмірів печінки, дифузне, однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка»), ефект дистального затінювання, підвищення ехогенності печінки в порівнянні з ехогенністю нормальних нирок або поперекового м'яза, а також гіпоехогенність портальних судин. Іноді на тлі жирової інфільтрації можуть візуалізуватися ділянки зниженої ехогенності, що відповідають незмінній паренхімі печінки.



Рисунок 2.6. УЗД картина стеатозу печінки

Під час УЗД органів черевної порожнини всім пацієнтам робився стандартний знімок печінки із зазначенням прізвища пацієнта та дати обстеження. В подальшому дані кожного наступного УЗД також зберігались у вигляді стандартного знімку, що давало можливість порівнювати зміни стану печінки кожного пацієнта. Всі УЗД проводились одним лікарем за допомогою одного апарату – «ESAOTE».

Транз'єнтна еластографія проводилась за допомогою апарату «Фіброскан» (Echosens, Франція) у пацієнтів з ІМТ <30 кг/м², враховуючи дані, що в осіб з ІМТ понад 30 кг/ м² застосування даного методу діагностики НАЖХП є недостовірним [171]. Обстеження виконувалось у положенні хворого на спині із правою рукою за головою. Проводили 10 повних вимірів, медіана всіх повних вимірів використовувалась в якості остаточного показника жорсткості печінки. Значення визначались у кілопаскалях. За норму вважались вимірювання печінки в діапазоні від 1,5 кПа до 3,5 кПа.

Що стосується комп'ютерної томографії, то діагноз стеатозу підтверджували за наявності наступних критеріїв:

- 1) зниження рентген-щільності печінки, яка в нормі становить 50-75 одиниць;
- 2) менша рентген-щільність печінки в порівнянні з рентген-щільністю селезінки;
- 3) візуалізація внутрішньопечінкових судин, ворітної і нижньої порожнистої вен як більш щільних структур у порівнянні з печінковою тканиною.

МРТ – діагностика стеатозу полягала у визначенні протонної щільності жирової фракції печінки, що відображалось у відсотковому співвідношенні частки жиру та води у печінці.

В якості неінвазивної оцінки морфології печінки було застосовано тест ФіброМакс (рис.2.7).

Для виконання даного тесту проводили забір венозної крові з наступним визначенням АСТ, аполіпропротеїну А1, АЛТ, гама-глутамілтранспептидази, глюкози, загального білірубіну, тригліцеридів, загального холестерину, гаптоглобіну та альфа-2-макроглобуліну з урахуванням ІМТ, віку та статі пацієнта. Результати тесту оцінювали за 5 шкалами, представлених графічно (ступінь фіброзу (шкала FibroTest), ступінь запалення (шкала ActiTest), наявність жирового гепатозу (шкала SteatoTest) та алкогольного або неалкогольного стеатогепатиту (шкали NashTest і AshTest).

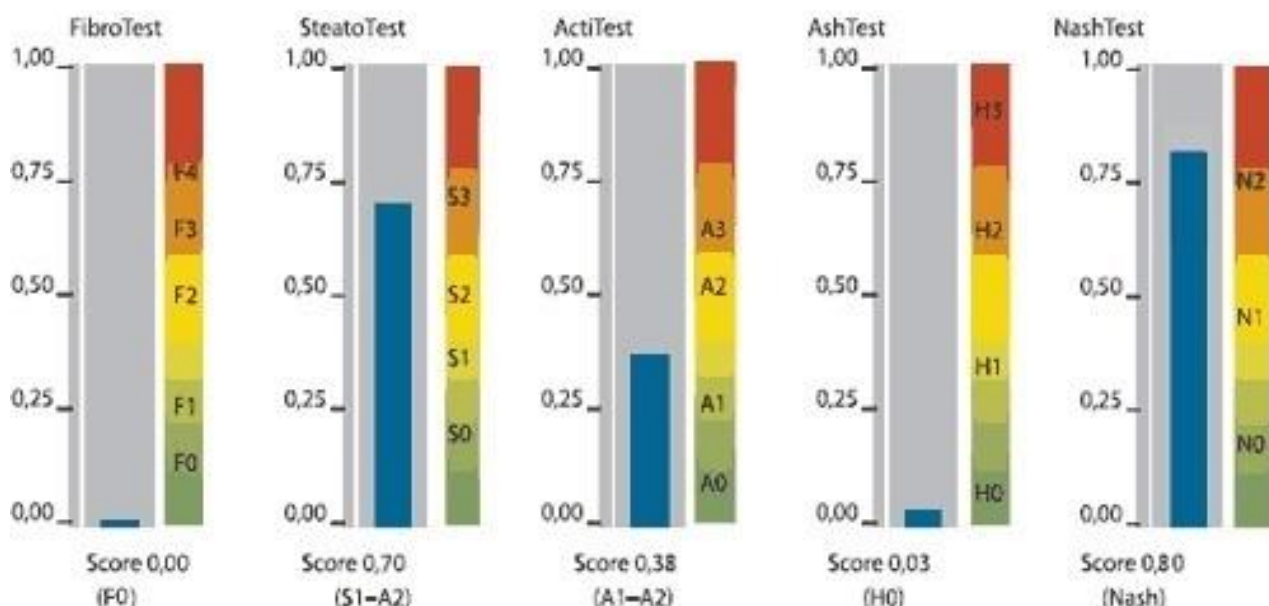


Рисунок 2.7. Графічне відображення результатів тесту ФіброМакс

Інтерпретація результатів проводилась згідно критеріїв представлених в табл. 2.5. Пацієнтів із F1- F4 та H1-H3 не включали в дослідження.

Таблиця 2.5

Інтерпретація результатів тесту ФіброМакс

FibroTest (ступінь фіброзу за шкалою Metavir):	F0 відсутність фіброзу F1 портальний фіброз без утворення септ F2 портальний фіброз з поодинокими септами F3 множинні порто-центральні септи F4 цироз
ActiTest:	A0 активність відсутня A1 мінімальна активність A2 помірна активність A3 висока активність
SteatoTest	S0 стеатоз відсутній (<1%) S1 мінімальний стеатоз (1-5%) S2 помірний стеатоз (6-32%) S3 виражений стеатоз (>32%)
NashTest	N0 немає НАСГ N1 можливий НАСГ N2 НАСГ
AshTest	H0 немає АСГ H1 мінімальний АСГ H2 помірний АСГ H3 виражений АСГ

2.2.3. Діагностика алкогольного ураження печінки

Враховуючи важливість виявлення пацієнтів із алкогольним ураженням печінки та проведення диференційної діагностики з неалкогольним ураженням органу, проводили:

- мічиганський скринінг – тест (опитувальник GAGE, україномовний варіант), згідно із яким два бали та більше свідчили про наявність клінічно значимих проблем, обумовлених вживанням алкоголю;
- опитувальник AUDIT, за яким вісім балів та більше для чоловіків до 60 років та 4 бали й більше для жінок та чоловіків після 60 років розцінювались як позитивний результат (подані у додатку А).

2.2.4. Методики дослідження серцево-судинної системи у групах дослідження

З метою виключення наявності в осіб, включених у дослідження, клінічних форм ішемічної хвороби серця всім пацієнтам, окрім збору скарг та анамнезу зі сторони серцево-судинної системи, проводилось зняття стандартної ЕКГ у 12 відведеннях, а також проба з дозованим фізичним навантаженням (третмілєргометрія). До того ж, з метою діагностики субклінічного атеросклерозу проводилось ультразвукове дуплексне дослідження екстракраніального відділу сонних артерій.

Зняття ЕКГ виконували після 10 хв. відпочинку лежачи, на апараті CONTEC 300G. За 30 хвилин до зняття ЕКГ пацієнти не палили, не пили кави чи міцного чаю.

При оцінці ЕКГ особливо звертали увагу на такі зміни сегмента ST, як депресія, елевація або псевдонормалізація.

Тредмілєргометрїя проводилась за допомогою апарату CONTEC 8000S Wireless Stress ECG за стандартним протоколом Брюса. Розпочинали проведення тредмілєргометрїї із зняття ЕКГ у 12 відведеннях в положеннях лежачи та стоячи. Зняття ЕКГ у двох положеннях дає можливість реєструвати позиційні зміни, що можуть з'являтися у хворих при переході з горизонтального положення у вертикальне. За час перебування пацієнта лежачи та стоячи проводилось також вимірювання АТ з метою виявлення можливих порушень судинного тонусу. При реєстрації останніх хворим не проводили тредмілєргометрїю з метою уникнення розвитку гіпотензії під час і після проби з навантаженням. Хворим рекомендували не напружувати м'язи верхнього поясу, не переносити вагу тіла на руки, спираючись на поручні бігової доріжки, не жестикулювати, а також не робити зайвих рухів руками чи головою з метою зменшення кількості артефактів. Пацієнтам наголошували, що у випадку виникнення будь-яких змін у самопочутті під час тредмілєргометрїї слід інформувати про це лікаря.

Наприкінці кожного етапу проби, тобто кожні 2-3 хвилини, проводилось вимірювання АТ. Під час цього хворого просили зафіксувати руку, на якій знаходилась манжетка тонометра, у максимально розігнутому положенні і не здійснювати рухів у ліктьовому суглобі.

За умов досягнення пацієнтом субмаксимальної або максимальної ЧСС навантажувальна проба припинялась.

Максимальна частота серцевих скорочень розраховується за формулою:

$$\text{ЧСС} = 220 - \text{вік обстежуваного} \quad (2.3)$$

Субмаксимальна ЧСС становить 85% від максимальної ЧСС.

Ефективним вважався протокол, при якому пацієнти досягали субмаксимальної ЧСС за 6-12 хв. Адже за період часу менше 6 хв хворий може не встигнути адаптуватися до навантаження, за час більше 12 хв – перевтома пацієнта може стати на заваді досягненню цільового рівня ЧСС.

Проба вважалась позитивною і дозволяла діагностувати ІХС у обстежуваних пацієнтів при наявності на ЕКГ депресії чи елевації сегмента ST.

При відсутності адекватного підвищення систолічного АТ чи виникненні порушень серцевого ритму і провідності, які не супроводжувались появою об'єктивних критеріїв ішемії міокарду, пробу з дозованим фізичним навантаженням припиняли. Проте в таких випадках немає достатніх підстав вважати пробу позитивною і є необхідність проведення подальшої диференційної діагностики ІХС.

Ультразвукове дуплексне дослідження екстракраніального відділу сонних артерій проводили на апараті HDI 5000 SonoCT («Philips», Голандія) з використанням імпульсного кольорового доплера і тканинного доплера. Використовували лінійні датчики (5 і 7,5 мГц) та конвексний датчик – 3,5 мГц.

Оцінка кардіоваскулярного ризику здійснювалась за допомогою Risk calculator (ACC/AHA ASCVD Risk Calculator), який охоплює шкали SCORE, Framingham, PROCAM та DRS.

Згідно із Європейськими рекомендаціями з профілактики серцево-судинних захворювань (2012 р.), пацієнти групи II, тобто хворі з цукровим діабетом 2 типу, належать до групи з дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Що стосується хворих з предіабетом, то немає чітких вказівок вважати цих пацієнтів групою з дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

При аналізі показників ліпідного обміну порушенням вважали: загальний холестерин вище 5,2 ммоль/л; ліпопротеїди високої щільності менше 1,45 ммоль/л; ліпопротеїди низької щільності вище 3,34 ммоль/л; ліпопротеїди дуже низької щільності вище 1,04 ммоль/л; тригліцериди вище 2,26 ммоль/л; коефіцієнт атерогенності вище 3,0.

2.3. Терапевтичні підходи, що застосовувались у дослідженні

Модифікація способу життя. Всім хворим було доступно роз'яснено основні моменти патогенезу НАЖХП, а відтак важливість модифікації

способу життя. Адже зміна способу життя, здорове харчування, ліквідація гіподинамії та зменшення ваги тіла значно покращує прогноз життя у даної категорії хворих. Доведено, що зменшення маси тіла на 5-10 % зменшує ступінь стеатозу, а на 10% і більше – некро-запальні явища в печінці [159, 151].

Основу дієтичних рекомендацій для пацієнтів склала дієта TLC (Therapeutic Lifestyle Changes – терапевтичні зміни способу життя) [107]. Проте з огляду на наявність у хворих поданої патології, в тому числі порушення вуглеводного обміну, дієту дещо модифіковано.

Основними принципами дієтичних рекомендацій для всіх пацієнтів були:

- 1) кількість прийомів їжі – 5 (3 основні прийоми та 2 перекуси) в один і той самий час;
- 2) спосіб приготування їжі: парова обробка, тушіння, запікання;
- 3) обмежити вживання легкозасвоюваних, або простих, вуглеводів, які містяться в цукрі, меді, цукерках та інших солодощах, джемах і варенні, здобі, а також в солодких ягодах і фруктах;
- 4) обмежити вживання жирної їжі: сардельки, сосиски, жирне м'ясо, сири, ковбаси, сметана, майонез;
- 5) дотримуватись адекватного питного режиму: 1,5-2,0 л/д;
- 6) рекомендували вживати:
 - хліб житній, білково-висівковий або білково-пшеничний, пшеничний хліб з борошна другого сорту, борошняні вироби не здобні;
 - супи, в основному овочеві. Супи приготовлені на слабкому рибному або м'ясному бульйоні можна їсти не більше двох разів на тиждень.
 - нежирні сорти м'яса або птиці, риби;
 - страви і гарніри із різних круп (вівсяна, гречана, пшоняна, перлова, рисова) чи бобових. Макаронні вироби із твердих сортів пшениці до 2-3 разів/тиждень. Від манної крупи пацієнтам рекомендували відмовитись.

- зелень та овочі. Моркву, буряк і картоплю рекомендується приймати в сумі не більше 200 г/добу. Інша зелень (крім прянощів) і овочі (редиска, капуста, салат, кабачки, огірки, помідори) дозволяється майже без обмежень, як в сирому, так і у вареному вигляді;

- не більше двох яєць некруто;

- фрукти і ягоди кислих і кисло-солодких сортів (апельсини, яблука, лимони, червону смородину, журавлину тощо);

- кисломолочні продукти (несолодкий йогурт, кисле молоко, кефір) — 1-2 склянки на добу;

- домашній сир можна їсти щодня (до 200 г) у натуральному вигляді або готуючи з нього сирники чи запіканку;

- можна пити чорний або зелений чай, навіть з молоком, німечну каву, ягідні і фруктові соки з кислих сортів, томатний сік.

Енергетичну цінність добового раціону розраховували індивідуально для кожного пацієнта. Для цього обчислювали основний обмін речовин.

Основний (базовий) обмін речовин (ООР) – це обмін, що відбувається в організмі людини в стані абсолютного спокою, коли калорії витрачаються тільки на фізіологічні процеси.

Розрахунок основного обміну речовин проводили за формулою Маффіна-Джеора:

Для жінок:

$$\text{ООР} = 9,99 \times \text{вага (кг)} + 6,25 \times \text{зріст (см)} - 4,92 \times \text{вік} - 161 \quad (2.4)$$

Для чоловіків:

$$\text{ООР} = 9,99 \times \text{вага (кг)} + 6,25 \times \text{зріст (см)} - 4,92 \times \text{вік} + 5 \quad (2.5)$$

Для розрахунку кількості калорій, необхідних на добу для підтримання сталої ваги тіла, необхідно врахувати рівень фізичної активності протягом доби:

$$\text{Добовий калораж} = \text{ООР} \times \text{КА}, \text{ де} \quad (2.6)$$

ООР – основний обмін речовин,

КА – коефіцієнт активності (табл. 2.6).

З метою стимулювання процесу схуднення у пацієнтів з надмірною вагою та ожирінням від розрахованого добового калоражу було відраховано 15% ккал. Доведено, що саме такий дефіцит добового калоражу вважається безпечним, при цьому ефективним і забезпечує щотижневе зменшення ваги тіла приблизно на 800 – 1200 г.

Виходячи з того, що 1 г жиру = 9 ккал, 1 г білків та вуглеводів = 4 ккал, було розраховано необхідну кількість білків, жирів та вуглеводів на день [24]. Пропорції використовували наступні: білки – 30 - 35% від калорій/день; жири – 15 - 20% від калорій/день; вуглеводи – 45 - 50% від калорій/день.

Таблиця 2.6

Коефіцієнт активності в залежності від фізичного навантаження

Фізична активність	Коефіцієнт активності
Мінімальне навантаження (сидяча робота)	1,20
Легка денна активність і легкі вправи 1-3 рази на тиждень	1,38
Робота середньої важкості або тренування 4-5 разів на тиждень	1,46
Інтенсивні тренування 4-5 разів на тиждень	1,55
Щоденні тренування	1,64
Щоденні інтенсивні тренування або тренування 2 рази на день	1,73
Важка фізична робота або інтенсивні тренування 2 рази на день	1,90

Пацієнтам наводили для прикладу приблизне меню на день, пояснювали величину порцій, акцентували увагу на кратності прийомів їжі.

Для оцінки фізичної активності пацієнтів використовували глобальний опитувальник з фізичної активності, розроблений ВООЗ (поданий у додатку Б).

Даний опитувальник складається з трьох блоків:

- 1) фізична активність на роботі;

- 2) фізична активність під час пересування;
- 3) фізична активність під час дозвілля.

Результати анкетування розраховувались в METs. METs від англійського Metabolic Equivalents (метаболічний еквівалент) – це одиниця виміру фізичного навантаження. METs відображає активність метаболічних процесів в організмі, а саме споживання O₂ при певному фізичному навантаженні. За вихідну величину (1 METs) прийнято рівень метаболізму в спокої. При будь-якому збільшенні навантаження метаболізм зростає, відповідно збільшується й METs.

Згідно із рекомендаціями ВООЗ, впродовж тижня дорослі повинні виконувати принаймні: 150 хвилин помірної інтенсивності фізичної активності або 75 хвилин високої інтенсивності фізичної активності або поєднання середньої і високої інтенсивності фізичної активності в еквіваленті принаймні 600 METs/тиж.

Для підтримання достатнього рівня фізичної активності пацієнтам було рекомендовано щоденні 30-хвилинні прогулянки. Причому інтенсивність ходьби рекомендували підбирати таку, щоб ЧСС становила 60–70 % від максимальної ЧСС.

Вважається, що саме такий діапазон пульсу належить до так званої «жироспалювальної» зони. За такої ЧСС 50% «спалених» калорій витрачається саме з жирових депо. «Жироспалюючу» зону ЧСС для кожного хворого було визначено індивідуально.

Медикаментозне лікування тематичних пацієнтів. Всі пацієнти з ЦД 2 типу, які були включені у дослідження, в якості базового препарату отримували метформін в дозі 1000 мг/д. Власне прийом метформіну був одним із критеріїв включення для хворих з ЦД 2 типу. Хворі з предіабетом гіпоглікемічних препаратів не приймали.

До того ж однією з вимог для включення хворих у дослідження, була відсутність прийому гіполіпідемічних препаратів протягом останніх шести тижнів до включення у дослідження. Метою включення у дослідження

пацієнтів, які не приймають гіполіпідемічні препарати, було адекватно оцінити ліпідний профіль та ефективність запропонованого лікування.

Метою лікувальної тактики даного дослідження було вплинути на якомога більше механізмів патогенезу як НАЖХП, так і предіабету та цукрового діабету 2 типу. Адже всі ці нозології нерозривно пов'язані між собою глибокими порушеннями метаболічного обміну. Для реалізації цієї мети було вирішено застосовувати, окрім базової цукрознижувальної терапії, препарат ситагліптин в дозі 100 мг/д.

У зв'язку з наявністю порушень ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП патогенетично обґрунтованим є призначення статинів. Статини вважаються безпечними препаратами, опираючись на досвід застосування їх у великого числа пацієнтів [60, 27]. Статини володіють протизапальним, антиоксидантним та антитромботичним ефектами незалежно від гіполіпідемічної дії [140, 187]. Так, в одному із проведених досліджень з лікування хворих з гіперліпідемією та гістологічно підтвердженим НАСГ спостерігалась нормалізація рівня трансаміназ на тлі застосування розувастатину в дозі 10 мг/д протягом 8 місяців [184]. Тому їх було запропоновано для лікування НАЖХП, оскільки запалення та окисний стрес відіграють важливу роль у патогенезі даного захворювання.

З цієї причини всі пацієнти, включені в дослідження, приймали розувастатин в дозі 10 мг/д. Однак дане дослідження було направлене на пошук всестороннього впливу на дисліпідемію. Для цього було застосовано препарат омега-3 ПНЖК, який був обраний за рахунок його гіпотригліцеридемічних властивостей. Препарат приймали по 1000 мг/д щодня.

Враховуючи, що урсодезоксихолева кислота є антиапоптозним, цитопротекторним, імуномодулюючим та протизапальним агентом, що широко використовується при захворюваннях печінки [95], до запропонованого автором комплексного лікування НАЖХП було включено й цей препарат в дозі 10 мг/кг/добу в один прийом за 2 години до нічного сну.

Спільним для всіх пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії був прийом антигіпертензивного препарату кандесартан у дозі 8 мг/д.

2.4. Методи статистичної обробки

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 Стьюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Пірсона для виявлення зв'язків між отриманими показниками. За мінімальний поріг вірогідності приймали значення $p < 0,05$. Перевірку нормальності розподілу параметричних характеристик здійснювали за критерієм Шапіро – Вілкса.

При оцінці сили кореляційного зв'язку застосовували наступну градацію [53]:

- $|r| \leq 0,20$ – дуже слабка кореляція;
- $0,21 < |r| < 0,49$ – слабка кореляція;
- $0,50 < |r| < 0,69$ – середня кореляція;
- $0,70 < |r| < 0,89$ – сильна кореляція;
- $|r| \geq 0,90$ – дуже висока кореляція.

Отже, комплекс використаних у дослідженні методів і методик був достатнім для отримання вірогідних результатів. Інструментальне забезпечення проводилось з використанням сучасної апаратури, на рівні достатньому для наукових досліджень. Весь комплекс обстежень відповідав вимогам по біоетиці з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (1964-2000 р.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Основні положення цього розділу висвітлені у наступних публікаціях:

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. 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).

3. 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 провела набір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення результатів, а також підготовку тез до друку)

4. 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, 2014. – С. 293–295. (здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написання та підготовку тез до друку)

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА СКАРГ, АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ І ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ

3.1. Особливості клінічної картини обстежених хворих

Підступність НАЖХП полягає в тому, що частіше перебіг цього захворювання безсимптомний, а при наявності будь-яких симптомів зі сторони шлунково-кишкового тракту, вони є неспецифічними і не дозволяють диференціювати НАЖХП від інших захворювань. Провідними симптомами у хворих з НАЖХП, за даними деяких авторів, є нудота, біль, метеоризм та порушення стільця [30, 34].

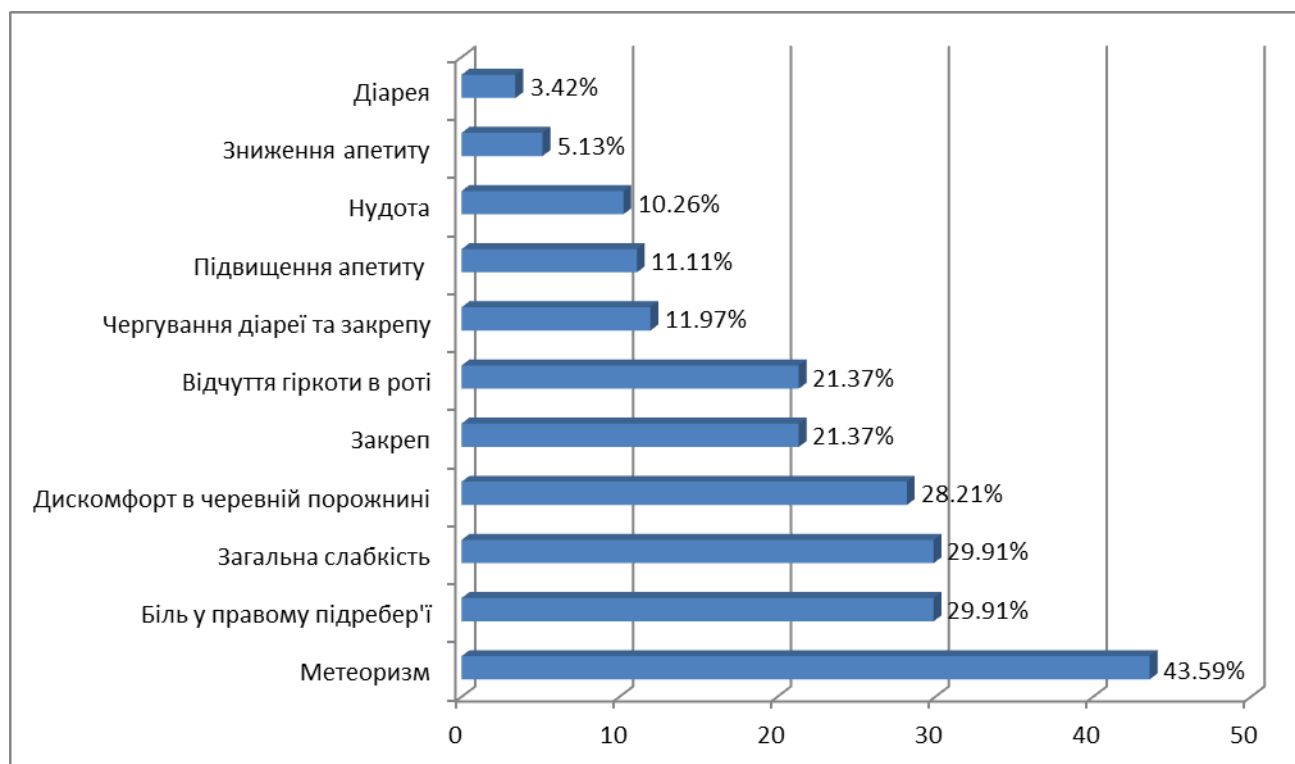


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів за скаргами (%)

Аналіз скарг зі сторони шлунково – кишкового тракту обстежених пацієнтів виявив, що найчастіше пацієнтів обох груп турбував метеоризм (43,59%) (рис. 3.1).

Таблиця 3.1

Структура скарг зі сторони шлунково – кишкового тракту у обстежених пацієнтів (%)

Скарги з боку ШКТ	Група обстежених пацієнтів					
	Група I (n=55)	Група II (n=62)	Група III (n=30)			
	n(%)	n(%)	n(%)	pI-II	pI-III	pII-III
Зниження апетиту	2(3,6)	4(6,5)	1(3,3)	0,48	0,94	0,52
Підвищення апетиту	4(7,3)	9(14,5)	2(6,7)	0,17	0,91	0,28
Метеоризм	18(32,7)	33(53,2)	2(6,7)	0,03*	<0,01*	<0,01*
Діарея	1(1,8)	4(6,5)	0(0)	0,21	0,53	0,15
Закреп	12(21,8)	13(20,9)	3(10)	0,89	0,17	0,19
Чергування діареї та закрепу	5(9,1)	9(14,5)	1(3,3)	0,40	0,32	0,11
Відчуття гіркоти в роті	7(12,7)	18(29,0)	2(6,7)	0,04*	0,39	0,02*
Нудота	1(1,8)	11(17,8)	0(0)	<0,01*	0,46	0,01*
Біль у правому верхньому квадранті живота	14(25,5)	21(33,9)	0(0)	0,32	<0,01*	<0,01*
Загальна слабкість	7(12,7)	29(46,8)	0(0)	<0,01*	0,04*	<0,01*
Дискомфорт в черевній порожнині	16(29,1)	17(27,4)	2(6,7)	0,84	0,02*	0,02*
Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p – достовірність різниці показників відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.						

Загальна слабкість і біль у правому верхньому квадранті зустрічались у 29,9% пацієнтів, включених у дослідження. Деяко менша кількість хворих скаржилась на дискомфорт в черевній порожнині (28,21%), на закреп та відчуття гіркоти в ротовій порожнині – 21,37%. На діарею, зниження апетиту та нудоту скаржилось відповідно 3,42%, 5,13% та 10,26% пацієнтів відповідно. Підвищення апетиту відмічали 11,11% обстежених осіб, а чергування діареї та закрепів – 11,97%.

У межах груп розподіл пацієнтів за скаргами був неоднорідним (табл. 3.1). Достовірно значимі відмінності між пацієнтами I та II групи були виявлені тільки за такими скаргами як: метеоризм, загальна слабкість, відчуття гіркоти в ротовій порожнині та нудота.

При цьому, було виявлено достовірно більшу кількість пацієнтів I групи зі скаргами на метеоризм ($p < 0,01$), біль у правому верхньому квадранті живота ($p < 0,01$), загальну слабкість ($p = 0,04$) та дискомфорт в черевній порожнині ($p = 0,02$), ніж осіб контрольної групи.

При порівнянні кількості хворих II групи та контрольної групи вірогідною виявилась різниця кількості пацієнтів з такими скаргами як: метеоризм ($p < 0,01$), відчуття гіркоти в роті ($p = 0,02$), нудота ($p = 0,01$), біль у правому верхньому квадранті живота ($p < 0,01$), загальна слабкість ($p < 0,01$) та дискомфорт в черевній порожнині ($p = 0,02$).

Таким чином, особливостями клінічної картини НАЖХП є олігосимптомність, коморбідність та переважання диспепсичного синдрому.

3.2. Особливості антропометричних показників обстежених пацієнтів

Всі хворі, включені в дане дослідження, були поділені на 2 групи: до I групи ввійшли пацієнти з предіабетом та НАЖХП ($n = 55$), до II групи – пацієнти з ЦД 2 типу та НАЖХП ($n = 62$). Групу контролю (група III) склали 30

практично здорових осіб. Достовірної різниці за гендерним і віковому складом виявлено не було ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз антропометричних даних осіб I, II та III груп представлений в табл. 3.2.

Встановлено, що як чоловіки, так і жінки всіх груп не відрізнялись за зростом ($p > 0,05$). При цьому, маса тіла та індекс маси тіла вірогідно відрізнялись у пацієнтів I та II груп та в осіб контрольної групи ($p < 0,01$). Найменша маса тіла, а відтак й ІМТ, спостерігався в групі контролю, найбільша – у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП. Цікаво, що середнє арифметичне ІМТ як у чоловіків, так і у жінок з ЦД 2 типу вказувало на наявність у них ожиріння I ступеня ($33,85 \pm 0,82$ та $32,42 \pm 1,25$ відповідно), у хворих з предіабетом та НАЖХП – надмірної маси тіла ($27,26 \pm 2,70$ та $29,97 \pm 2,47$ відповідно). В осіб контрольної групи спостерігалась нормальна маса тіла за показником середнього арифметичного ІМТ ($24,33 \pm 1,47$ у чоловіків та $23,73 \pm 2,31$ у жінок). Показник абдомінального ожиріння оцінювався за об'ємом талії та відношенням об'єму талії до об'єму стегна. Середнє арифметичне ОТ та ОС у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП було вірогідно вищим при порівнянні з відповідними показниками пацієнтів з предіабетом та НАЖХП та осіб контрольної групи ($p < 0,01$). В той час, як середнє арифметичне ОТ у пацієнтів I групи статистично вірогідно перевищувало середнє арифметичне ОТ осіб контрольної групи, середнє арифметичне ОС – вірогідно не відрізнялось ($p = 0,07$ у чоловіків та $p = 0,94$ у жінок). Середнє арифметичне відношення об'єму талії до об'єму стегна чоловіків та жінок I групи статистично вірогідно не відрізнялось від відповідних показників пацієнтів з II групи ($p = 0,05$ у чоловіків та $p = 0,17$ у жінок). Проте, середні арифметичні ОТ/ОС як у чоловіків, так і у жінок груп I та II були вірогідно вищими, ніж середнє арифметичне ОТ/ОС у чоловіків та жінок контрольної групи ($p < 0,01$).

Таким чином, вищенаведені дані свідчать не тільки про наявність у пацієнтів досліджуваних груп надмірної ваги та ожиріння, але й про переважання саме абдомінального типу ожиріння.

Таблиця 3.2

Антропометричні дані обстежених пацієнтів ($M \pm m$)

Антропометричний показник		Група обстежених хворих			Показник достовірності					
		Група I (n=55)	Група II (n=62)	Група III (n=30)	tI-II	pI-II	tI-III	pI-III	tII-III	pII-III
Зріст, м	чоловіки	1,78±0,06	1,78±0,04	1,77±0,06	-0,32	0,75	0,64	0,52	1,19	0,24
	жінки	1,67 ±0,04	1,68±0,03	1,67±0,05	-1,46	0,15	0,20	0,84	1,40	0,17
Маса тіла, кг	чоловіки	86,19±8,71	107,76±5,75	76,12±7,66	-10,81	<0,01*	3,63	<0,01*	15,02	<0,01*
	жінки	83,37±7,48	91,71±5,20	65,67±5,91	-5,19	<0,01*	8,15	<0,01*	15,81	<0,01*
ІМТ, кг/м ²	чоловіки	27,26±2,70	33,85±0,82	24,33±1,47	-12,32	<0,01*	3,75	<0,01*	27,02	<0,01*
	жінки	29,97±2,47	32,42±1,25	23,73±2,31	-5,08	<0,01*	8,29	<0,01*	17,29	<0,01*
ОТ, м	чоловіки	1,10±0,12	1,20±0,06	0,82±0,05	-3,83	<0,01*	8,32	<0,01*	19,50	<0,01*
	жінки	0,92±0,09	1,15±0,09	0,76±0,07	-10,58	<0,01*	6,09	<0,01*	15,77	<0,01*
ОС, м	чоловіки	0,85±0,07	0,99±0,04	0,81±0,05	-8,66	<0,01*	1,88	0,07	12,18	<0,01*
	жінки	1,06±0,10	1,27±0,04	1,06±0,09	-10,84	<0,01*	-0,08	0,94	11,45	<0,01*
ОТ/ОС, Од	чоловіки	1,30±0,19	1,22±0,09	1,01±0,06	2,00	0,05*	5,47	<0,01*	7,75	<0,01*
	жінки	0,87±0,13	0,91±0,08	0,72±0,86	-1,39	0,17	4,19	<0,01*	7,36	<0,01*

Примітка: n – кількість хворих; tI-II, tI-III, tII-III – критерій Стьюдента при порівнянні відповідних груп;
pI-II, pI-III, pII-III – достовірність різниці показників відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.

3.3. Рівень фізичної активності обстежених пацієнтів

За допомогою глобального опитувальника з фізичної активності було виявлено, що практично всі пацієнти як групи I, так і групи II, вели гіподинамічний спосіб життя, не виконуючи навіть мінімальних рекомендацій щодо фізичного навантаження (табл. 3.3 та табл. 3.4).

Таблиця 3.3

Кількісний аналіз груп порівняння за рівнем фізичної активності (%)

Показник фізичної активності	Група обстежених осіб					
	I група (n=55)		II група (n=62)		III група (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
4 - 599 METs/тиж.	48	87,3	60	96,8*	2	6,7 * #
> 600 METs/тиж.	7	12,7	2	3,2	28	93,3

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні I та II груп ($p < 0,05$); * – статистично вірогідна різниця при порівнянні I та III груп ($p < 0,01$); # – статистично вірогідна різниця при порівнянні II та III груп ($p < 0,01$).

Більш виражена гіподинамія спостерігалась серед пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП порівняно з хворими з предіабетом та НАЖХП ($p < 0,05$) і практично здоровими особами ($p < 0,01$).

Однак і у пацієнтів з предіабетом та НАЖХП середнє арифметичне METs/тиж. було вірогідно нижчим, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,01$) (табл. 3.3).

Враховуючи антропометричні показники хворих обох груп, виявлені результати анкетування з оцінки фізичної активності були прогнозованими. Адже, як у пацієнтів групи I, так і в пацієнтів групи II, було діагностовано надмірну вагу та ожиріння першого ступеня відповідно, причиною яких, з поміж інших причин, була гіподинамія.

Аналіз за рівнем фізичної активності (METs/тиж.)

Показник фізичної активності (METs/тиж.)	Група обстежених осіб			Показник достовірності	
	I група (n=55)	II група (n=62)	III група (n=30)	t	p
Середня кількість METs/тиж.	574,73 ±120,31	522,74 ±75,08	762,67 ±218,77	tI-II=2,84 tI-III=-5,12 tII-III=-7,78	pI-II<0,05* pI-III<0,01* pII-III<0,01*
Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; tI-II, tI-III, tII-III – критерій Стьюдента при порівнянні відповідних груп; pI-II, pI-III, pII-III – достовірність різниці показників відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.					

3.4. Оцінка цитолітичного та холестатичного синдромів у обстежених пацієнтів

Результати проведення біохімічного аналізу досліджуваних пацієнтів представлені в табл. 3.5. Виявлено, що середні значення показників АЛТ та АСТ у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП був вірогідно вищим, ніж середні значення відповідних показників у пацієнтів з предіабетом та НАЖХП та в практично здорових осіб ($p < 0,01$). В той же час, середні значення показників АЛТ та АСТ у пацієнтів з предіабетом та НАЖХП теж було вірогідно вищим, ніж у практично здорових осіб ($p < 0,01$).

Вірогідної різниці між середніми значеннями рівня ГГТ у пацієнтів I, II та III груп не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 3.5

Оцінка цитолітичного та холестатичного синдромів у обстежених пацієнтів (M±m)

Показник цитолізу та холестазау	Група обстежених осіб									Показник достовірності		
	Група I чоловіки (n=26)	Група I жінки (n=29)	Група I (n=55)	Група II чоловіки (n=28)	Група II жінки (n=34)	Група II (n=62)	Група III чоловіки (n=14)	Група III жінки (n=16)	Група III (n=30)	pI-II	pI-III	pII-III
АЛТ, МОд/л	42,23 ±13,20	33,47 ±10,58	37,61 ±12,58	54,04 ±18,56	41,80 ±15,10	47,33 ±17,71	28,29 ±6,88	27,73 ±6,15	27,99 ±6,39	0,001*	<0,01*	<0,01*
АСТ, МОд/л	39,82 ±16,11	32,12 ±10,00	35,76 ±13,68	51,72 ±17,55	40,39 ±16,16	45,51 ±17,60	30,95 ±6,25	27,61 ±4,75	29,17 ±5,66	0,001*	0,014*	<0,01*
ГГТ, МОд/л	59,08 ±4,13	37,30 ±2,87	47,59 ±11,51	61,90 ±10,67	37,03 ±5,01	48,26 ±14,82	51,72 ±6,56	36,46 ±3,74	43,58 ±9,30	0,79	0,11	0,12

Примітка: n – кількість хворих; pI-II – достовірність різниці середніх значень показників пацієнтів I та II груп; pI-III – достовірність різниці середніх значень показників пацієнтів I та III груп; pII-III – достовірність різниці середніх значень показників пацієнтів II та III груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.

3.5. Особливості структурного ураження печінки хворих досліджуваних груп

Всім пацієнтам проведено ультразвукове дослідження печінки, за результатами якого встановлювався діагноз НАЖХП. Однак, у 12 пацієнтів з предіабетом та у 16 хворих на ЦД 2 типу також виконано КТ і/або МРТ печінки. До того ж, 6 пацієнтам з предіабетом та 9 з ЦД 2 типу здійснено тест ФіброМакс. Результати проведених лабораторно-інструментальних досліджень, зокрема УЗД, КТ, МРТ печінки та тесту ФіброМакс, не відрізнялись між собою. У подальшому для контролю ефективності лікування використовувались тільки дані УЗД печінки.

У структурі уражень печінки обстежених пацієнтів, за даними УЗД та біохімічними показниками, переважав стеатоз (69,23%). Частка пацієнтів з лабораторними проявами НАСГ склала 30,77%. При порівняльному аналізі структури уражень печінки виявлено, що кількість пацієнтів II групи зі стеатогепатитом була достовірно вищою, ніж у пацієнтів групи I ($p=0,0004$). В той час, як кількість пацієнтів II групи зі стеатозом була достовірно нижчою порівняно з кількістю хворих зі стеатозом I групи ($p=0,0005$) (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Структура уражень печінки у пацієнтів I та II груп (n,%)

Рівень структурного ураження печінки	Група обстежених хворих				p
	I група (n=55)		II група (n=62)		
	n	%	n	%	
Стеатоз	47	85,45	34	54,84	0,0005*
Стеатогепатит	8	14,55	28	45,16	0,0004*

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p – достовірність різниці показників відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами ($p<0,05$).

3.6. Стан ліпідного обміну обстежених пацієнтів

Ожиріння, ЦД 2 типу та гіперліпідемія окремо або ж в поєднанні відіграють провідну роль у патогенезі НАЖХП, оскільки всі вищеперераховані стани пов'язані з інсулінорезистентністю [144].

Дані, отримані в результаті обстеження пацієнтів з НАЖХП, підтверджують зв'язок між наявністю НАЖХП та порушеннями ліпідного обміну. Так, у всіх пацієнтів з НАЖХП, які були включені у дослідження, було діагностовано дисліпідемію. До того ж, показники ліпідного обміну, окрім ЛПВЩ, пацієнтів з НАЖХП порівняно з відповідними показниками осіб контрольної групи були вірогідно вищими ($p \leq 0,01$). Рівень ЛПВЩ хворих на НАЖХП був статистично вірогідно нижчим, ніж у практично здорових осіб ($p \leq 0,01$) (табл. 3.7).

Хоча середнє значення рівня загального холестерину в групі I ($5,18 \pm 1,06$) ммоль/л не перевищувало рекомендованого рівня, все ж таки дисліпідемія мала місце. Так, середнє значення рівня ЛПВЩ у пацієнтів I групи становило $1,23 \pm 0,35$ ммоль/л, що вказувало на середній ризик атеросклерозу; в межах безпечного рівня знаходились середні значення ЛПНЩ та ЛПДНЩ у пацієнтів I групи та склали $3,12 \pm 0,50$ ммоль/л та $1,04 \pm 0,32$ ммоль/л відповідно. Середнє значення рівня тригліцеридів хворих цієї групи знаходилось в межах граничного рівня – $3,80 \pm 1,45$ ммоль/л. Незважаючи на те, що середнє значення ЛПНЩ та ЛПДНЩ у осіб I групи не перевищувало норми, за рахунок зниженого рівня ЛПВЩ спостерігався помірний ризик атеросклерозу за показником коефіцієнта атерогенності. Середнє значення коефіцієнта атерогенності у пацієнтів I групи склало $3,19 \pm 0,56$, що вірогідно ($p < 0,01$) більше, ніж в осіб контрольної групи – $2,15 \pm 0,43$.

У пацієнтів II групи спостерігались більш виражені порушення ліпідного профілю порівняно з пацієнтами I групи та контрольної групи ($p \leq 0,01$). Середнє значення рівня загального холестерину та ЛПВЩ у хворих II групи склало.

Таблиця 3.7

Показники дисліпідемії у обстежених пацієнтів (M±m)

Параметр ліпідного профілю	Група обстежених хворих			Показник достовірності					
	Група I (n=55)	Група II (n=62)	Група III (n=30)	tI-II	pI-II	tI-III	pI-III	tII-III	pII-III
Загальний холестерин, ммоль/л	5,18±1,06	5,75±0,83	4,03±0,66	-3,27	<0,01*	5,42	<0,01*	9,96	<0,01*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,35	1,04±0,34	2,27±1,76	2,97	<0,01*	-2,77	<0,01*	-3,47	0,01*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,12±0,50	4,28±0,49	2,71±0,34	-12,70	<0,01*	3,99	<0,01*	15,80	<0,01*
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,04±0,32	1,34±0,55	0,83±0,13	-3,51	0,01*	3,58	0,01*	5,04	<0,01*
Тригліцериди, ммоль/л	3,80±1,45	4,65±1,45	1,84±0,26	-3,15	<0,01*	7,33	<0,01*	10,49	<0,01*
Коефіцієнт атерогенності	3,19±0,56	4,10±0,56	2,15±0,43	-8,85	<0,01*	8,89	<0,01*	16,83	<0,01*

Примітка: n – кількість хворих; tI-II, tI-III, tII-III – критерій Стьюдента при порівнянні відповідних груп; pI-II, pI-III, pII-III – достовірність різниці показників відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами (p<0,05).

(5,75±0,83) ммоль/л та (1,04±0,34) ммоль/л відповідно, що вказувало на середній ризик атеросклерозу. Проте всі інші показники ліпідного обміну пацієнтів цієї групи були в межах високого ризику атеросклерозу. Не дивно, що коефіцієнт атерогенності пацієнтів цієї групи був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів групи I – 4,10±0,56 ($p<0,01$) та вказував на високий ризик атеросклерозу.

Показники ліпідного обміну обстежених пацієнтів в залежності від клінічної стадії НАЖХП представлені у табл. 3.8. Середнє значення загального холестерину у пацієнтів I групи зі стеатозом та стеатогепатитом та у хворих II групи з стеатозом не відрізнялось, але було вірогідно вищим, ніж у практично здорових осіб (III група) ($p>0,05$). При цьому середнє значення даного показника у пацієнтів II групи зі стеатогепатитом було вірогідно вищим при порівнянні з середніми значеннями загального холестерину всіх інших груп ($p<0,01$). Середнє значення ЛПВЩ вірогідно не відрізнялось як у пацієнтів I групи зі стеатозом та стеатогепатитом ($p=0,26$), так і у хворих I та II груп зі стеатозом ($p=0,38$). Не спостерігалось вірогідної різниці і між середнім значенням ЛПВЩ пацієнтів I групи зі стеатогепатитом та II групи зі стеатозом ($p=0,52$). В той час, як середнє значення ЛПВЩ було вірогідно вищим у пацієнтів з ЦД 2 типу та стеатогепатитом порівняно з усіма іншими групами ($p<0,01$). Проте середнє значення ЛПВЩ контрольної групи біло вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів I та II груп ($p<0,05$).

Середнє значення ЛПНЩ у пацієнтів I групи зі стеатозом було вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів I групи та стеатогепатитом та у пацієнтів II групи ($p<0,01$). При цьому середнє значення ЛПНЩ у хворих I групи зі стеатозом було вірогідно вищим при порівнянні відповідних показників практично здорових осіб ($p=0,03$). Не спостерігалось вірогідної різниці між середнім значенням ЛПНЩ у пацієнтів I групи з стеатозом та II групи зі стеатозом ($p=0,06$). Середнє значення ЛПНЩ у пацієнтів II групи з стеатогепатитом було вірогідно вищим при порівнянні відповідних показників пацієнтів інших груп ($p<0,01$).

Характеристика ліпідного профілю обстежених хворих в залежності від клінічної стадії НАЖХП ($M \pm m$)

Група обстежених пацієнтів	Показник ліпідного профілю					
	Заг.ХС, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	КА
I група Стеатоз (n=47)	5,12 ±0,95	1,25 ±0,35	3,01 ±0,45	1,02 ±0,29	3,75 ±1,38	3,16 ±0,48
I група Стеатогепатит (n=8)	5,54 ±1,56	1,10 ±0,37	3,76 ±0,14	1,16 ±0,44	4,11 ±1,87	3,36 ±0,90
II група Стеатоз (n=34)	5,19 ±0,65	1,18 ±0,32	3,95 ±0,26	1,11 ±0,51	4,21 ±1,25	3,68 ±1,28
II група Стеатогепатит (n=28)	6,43 ±0,37	0,86 ±0,26	4,69 ±0,39	1,61 ±0,47	5,17 ±1,52	4,61 ±0,26
III група (n=30)	4,03 ±0,66	2,27 ±1,76	2,71 ±0,34	0,83 ±0,13	1,84 ±0,26	2,15 ±0,43
p(IC-IG)	0,3	0,26	<0,01*	0,26	0,52	0,34
p(IC-III)	0,72	0,38	<0,01*	0,31	0,12	<0,01*
pIC-IIГ	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*
pIC-III	<0,01*	<0,01*	0,03*	<0,01*	<0,01*	<0,01*
pIG-IIС	0,31	0,52	0,06	0,81	0,85	0,11
pIG-IIГ	<0,01*	0,05	<0,01*	0,02*	<0,01*	<0,01*
pIG-III	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*
pIIС-IIГ	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*
pIIС-III	<0,01*	0,03*	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*
pIIГ-III	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*

Примітка: n – кількість хворих; С – група пацієнтів зі стеатозом; Г – група пацієнтів зі стеатогепатитом; p – достовірність різниці показників відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами ($p < 0,05$).

Середнє значення ЛПДНЩ у пацієнтів I групи зі стеатозом вірогідно не відрізнялось від середніх значень даного показника пацієнтів I групи з стеатогепатитом та пацієнтів II групи з стеатозом ($p>0,05$), проте було вірогідно вищим, ніж у практично здорових людей ($p<0,01$). Не відмічалось вірогідної різниці й між середнім значенням ЛПДНЩ пацієнтів I групи з стеатогепатитом та II групи зі стеатозом ($p=0,81$). Середнє значення ЛПДНЩ у пацієнтів II групи та стеатогепатитом було вірогідно вищим, ніж у всіх інших групах ($p<0,01$).

Середнє значення рівня тригліцеридів у хворих I групи зі стеатозом вірогідно не відрізнялось від відповідних показників пацієнтів цієї ж групи з стеатогепатитом та хворих II групи зі стеатозом ($p=0,52$ та $p=0,12$ відповідно).

Проте, середнє значення рівня тригліцеридів у цих пацієнтів було вірогідно вищим, ніж у практично здорових осіб ($p<0,01$). В той же час, не спостерігалось вірогідної різниці між середнім значенням рівня тригліцеридів у пацієнтів I групи з стеатогепатитом та у пацієнтів II групи з стеатозом ($p=0,85$). Середнє значення рівня тригліцеридів у пацієнтів II групи з стеатогепатитом було вірогідно вищим при порівнянні з відповідними показниками всіх інших груп ($p<0,01$).

Середнє значення рівня коефіцієнта атерогенності у пацієнтів I групи зі стеатозом було вірогідно вищим, ніж у практично здорових осіб, проте не відрізнялось від відповідних показників хворих з стеатогепатитом цієї ж групи ($p=0,34$). Середнє значення рівня КА у пацієнтів I групи з стеатозом було вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів II групи зі стеатозом ($p<0,01$). В той час, як середнє значення рівня КА у пацієнтів I групи з стеатогепатитом та пацієнтів II групи зі стеатозом статистично не відрізнялось ($p=0,11$). Пацієнти II групи з стеатогепатитом мали вірогідно вище середнє значення рівня КА, ніж хворі всіх інших груп ($p<0,01$).

Кількість пацієнтів з атерогенними змінами ліпідного обміну I та II груп була вірогідно вищою, ніж кількість осіб з відхиленням показників ліпідного обміну в контрольній групі ($p<0,01$) (табл. 3.9).

Розподіл пацієнтів в залежності від стану ліпідного профілю

Показник ліпідного профілю	Група остежених осіб			Показник достовірності		
	I група (n=55)	II група (n=62)	III група (n=30)	p		
	n (%)	n (%)	n (%)	pI-II	pI-III	pII-III
Підвищення рівня загального ХС	32 (58,18)	39 (62,90)	2 (6,7)	0,60	<0,01*	<0,01*
Зниження рівня ЛПВЩ	17 (30,91)	30 (48,39)	1 (3,3)	0,06	0,0045*	<0,01*
Підвищення рівня ЛПНЩ	29 (52,73)	41 (66,13)	1 (3,3)	0,14	<0,01*	<0,01*
Підвищення рівня ЛПДНЩ	27(49,09)	34 (54,84)	0 (0)	0,54	<0,01*	<0,01*
Підвищення рівня ТГ	25 (45,45)	42 (67,74)	1 (3,3)	0,02*	0,0001*	<0,01*
Підвищення КА	32 (58,18)	59 (95,16)	0 (0)	<0,01*	<0,01*	<0,01*

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p – достовірність різниці показників відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами (p<0,05).

При цьому серед пацієнтів II групи кількість осіб, у яких рівень тригліцеридів та коефіцієнта атерогенності виходили за межі норми, була достовірно вищою, й ніж у I групі (p<0,01).

Отримані дані засвідчили, що вираженість дисліпідемії залежить від стадії НАЖХП та стану вуглеводного обміну: при наявності НАСГ та ЦД 2 типу показники ліпідного профілю достовірно вищі.

Таким чином, наявність більш виражених порушень обміну глюкози та ураження печінки взаємопов'язані із станом ліпідного обміну.

3.7. Особливості вуглеводного обміну хворих досліджуваних груп

Порівняльний аналіз показників вуглеводного обміну пацієнтів всіх груп виявив наявність достовірної різниці між рівнями глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну та індексом інсулінорезистентності ($p < 0,01$) (табл 3.10).

Таблиця 3.10

Показники вуглеводного обміну пацієнтів I та II груп ($M \pm m$)

Показник вуглеводного обміну	Група обстежених хворих			Показник достовірності		
	I група (n=55)	II група (n=62)	III група (n=30)	pI-II	pI-III	pII-III
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,76±0,58	10,72±0,84	4,08±0,59	<0,01*	<0,01*	<0,01*
HbA1c,%	6,32±0,28	8,66±0,80	5,13±0,44	<0,01*	<0,01*	<0,01*
НОМА-IR	12,89±0,62	24,87±0,78	1,49±0,25	<0,01*	<0,01*	<0,01*
Примітка: n – кількість хворих; p – достовірність різниці показників відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.						

Найвище середнє значення рівня глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності спостерігалось у пацієнтів II групи в порівнянні з пацієнтами I групи та контрольної групи ($p < 0,01$). В той час, як середні значення вищевказаних показників вуглеводного обміну були вірогідно вищими й у пацієнтів I групи в порівнянні з практично здоровими особами (група III) ($p < 0,01$).

Показники вуглеводного обміну пацієнтів I та II груп в залежності від клінічної стадії НАЖХП (M±m)

Показник вуглеводного обміну	Група обстежених осіб					Показник достовірності
	I група		II група		III група	
	Стеатоз (n=47)	Стеатогепатит (n=8)	Стеатоз (n=34)	Стеатогепатит (n=28)		III група (n=30)
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,62 ±0,50	7,58 ±0,20	10,08 ±0,56	11,49 ±0,33	4,08 ±0,59	p (IC-IG)<0,01*; p(IC-IC)<0,01*; p(IC-IIIГ)<0,01*; p(IC-III)<0,01*; p(IG-IC)=0,03*; p(IG-IIIГ)<0,01*; p(IG-III)<0,01*; p(IIIС-IIIГ)<0,01*; p(IIIС-III)<0,01*; p(IIIГ-III)<0,01*
НbA1c,%	6,27 ±0,26	6,65 ±0,23	8,10 ±0,64	9,33 ±0,29	5,33 ±0,44	p(IC-IG)<0,01*; p(IC-IC)<0,01*; p(IC-IIIГ)<0,01*; p(IC-III)<0,01*; p(IG-IC)<0,01*; p(IG-IIIГ)<0,01*; p(IG-III)<0,01*; p(IIIС-IIIГ)<0,01*; p(IIIС-III)<0,01*; p(IIIГ-III)<0,01*
НОМА-IR	12,74 ±0,54	13,77 ±0,37	24,31 ±0,57	25,55 ±0,32	1,49 ±0,25	p(IC-IG)<0,01*; p(IC-IC)<0,01*; p(IC-IIIГ)<0,01*; p(IC-III)<0,01*; p(IG-IC)<0,01*; p(IG-IIIГ)<0,01*; p(IG-III)<0,01*; p(IIIС-IIIГ)<0,01*; p(IIIС-III)<0,01*; p(IIIГ-III)<0,01*
Примітка: n – кількість хворих; С – група пацієнтів зі стеатозом; Г – група пацієнтів зі стеатогепатитом; t – критерій Стюдента при порівнянні відповідних груп; p – достовірність різниці показників відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.						

Цікавим виявилось те, що середні значення рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності було вірогідно вищим у пацієнтів з стеатозом I та II груп порівняно з пацієнтами контрольної групи, а також підвищення середнього значення вищевказаних показників спостерігалось у пацієнтів зі стеатогепатитом порівняно із хворими зі стеатозом ($p < 0,01$) (табл. 3.11).

Вірогідно найвищими були середні значення показників вуглеводного обміну у пацієнтів II групи зі стеатогепатитом порівняно з таким у пацієнтів II групи з стеатозом ($p < 0,01$) і хворих I групи зі стеатозом ($p < 0,01$) та стеатогепатитом ($p < 0,01$). При цьому середні значення показників вуглеводного обміну у пацієнтів II групи зі стеатозом були вірогідно вищі, ніж у пацієнтів I групи зі стеатозом ($p < 0,01$) та стеатогепатитом (глюкоза крові натще – $p = 0,03$; HbA1c та НОМА-IR – $p < 0,01$). Вірогідно найменшими були середні показники глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності у пацієнтів I групи зі стеатозом в порівнянні з хворими I групи зі стеатогепатитом ($p < 0,01$) та хворими II групи з стеатозом ($p < 0,01$) та стеатогепатитом ($p < 0,01$).

Наведені вище результати підтверджують наявність звязку між інсулінорезистентністю та НАЖХП. До того ж, отримані дані демонструють залежність показників вуглеводного обміну від стадії НАЖХП: у пацієнтів з НАСГ виявлено більш виражені порушення вуглеводного обміну, ніж у хворих на стеатоз.

3.8. Оцінка кардіоваскулярного ризику обстежених пацієнтів

Для математичної оцінки та порівняння кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу важливо визначити саме кількісну оцінку ризику серцево-судинних подій. Таку можливість нам дало

використання онлайн-калькулятора Risk calculator, що базується на ACC/ANA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk (2013).

Для достовірності результатів нами також було розраховано серцево-судинний ризик у пацієнтів з предіабетом, але без НАЖХП. Ці пацієнти (n=23) склали контрольну групу по відношенню до хворих з предіабетом та НАЖХП.

Згідно із даними отриманими за допомогою даного калькулятора, пацієнти групи I мали вірогідно нижчий КВР, ніж хворі II групи, але вищий, ніж пацієнти III групи та хворі з предіабетом без НАЖХП (p<0,01) (табл. 3.12). У пацієнтів II групи виявлено вірогідно вищий кардіоваскулярний ризик порівняно з усіма іншими групами (p<0,01).

Таблиця 3.12

Оцінка кардіоваскулярного ризику протягом 10 років за допомогою Risk calculator (%)

Група порівняння	КВР, %	p
Група I (n=55)	10,70±1,07	p(I-II)<0,01; p(I-III) <0,01;
Група II (n=62)	25,05±3,56	p(I-IV) <0,01; p(II-III) <0,01;
Група III (n=30)	1,02±0,24	p(II-IV) <0,01;
Пацієнти з предіабетом без НАЖХП (n=23)	4,85±1,12	p(III-IV) <0,01
Примітка: n – кількість хворих; КВР – кардіоваскулярний ризик; p – достовірність різниць показника КВР при порівнянні відповідних груп; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.		

До того ж, у хворих на цукровий діабет 2 типу та НАЖХП кардіоваскулярний ризик у 2,5 рази більший, ніж у пацієнтів з предіабетом та НАЖХП (p<0,01).

Отже, пацієнтів з предіабетом та НАЖХП можна віднести до категорії осіб з дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Причому, враховуючи той факт, що у хворих з предіабетом без НАЖХП кардіоваскулярний ризик

достовірно нижчий, то саме наявність супутньої НАЖХП можна вважати предиктором дуже високого КВР.

3.9. Взаємозв'язок антропометричних і лабораторних показників у обстежених пацієнтів

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 АСТ ($r=0,52$ при $p<0,01$) (рис. 3.2), між індексом маси тіла та показником АЛТ ($r=0,55$ при $p<0,01$) (рис. 3.3) та між індексом маси тіла та індексом інсулінорезистентності ($r=0,50$ при $p<0,01$).

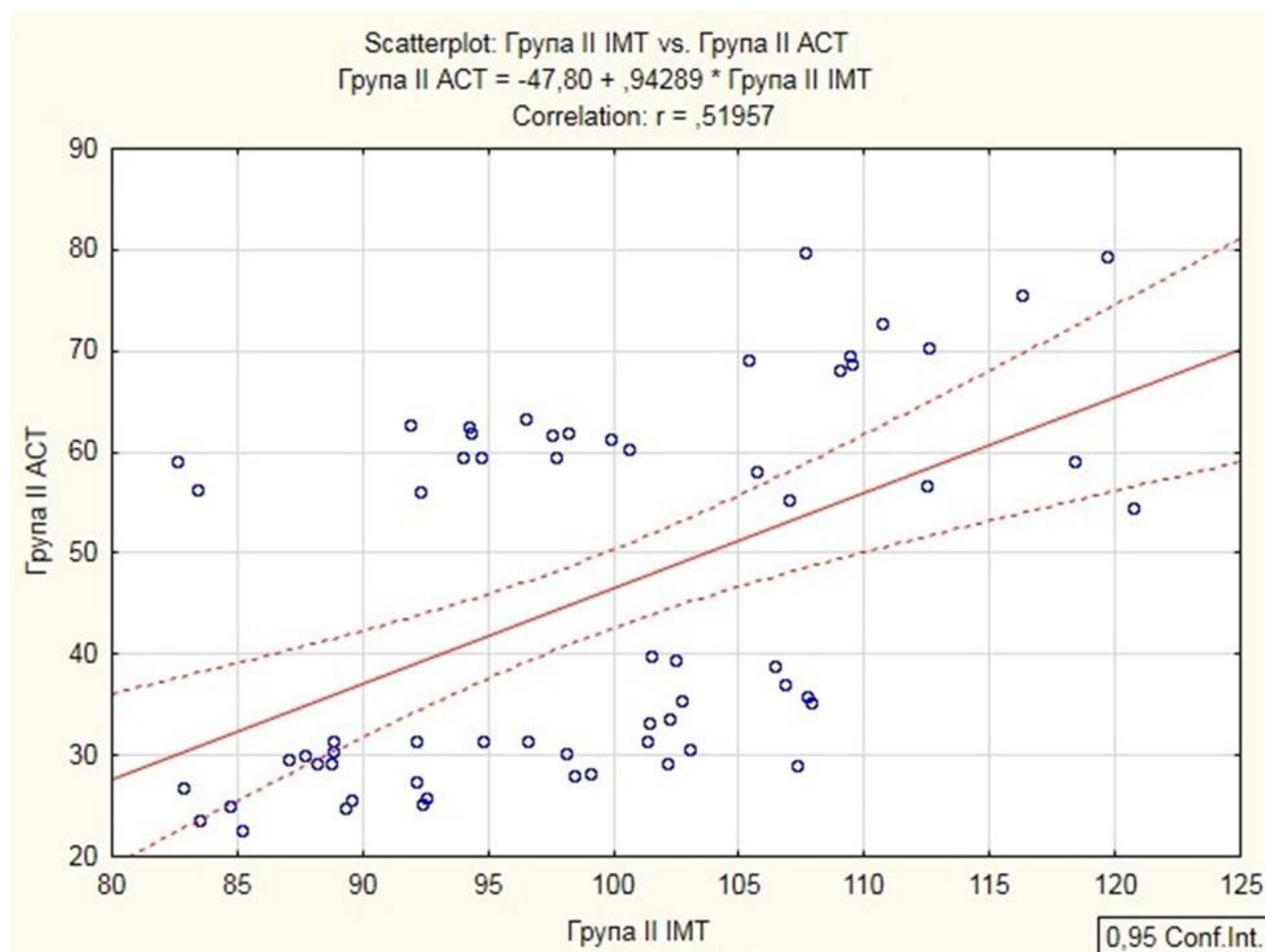


Рис. 3.2. Аналіз кореляційного зв'язку між ІМТ та показником АСТ у хворих II групи ($p<0,01$)

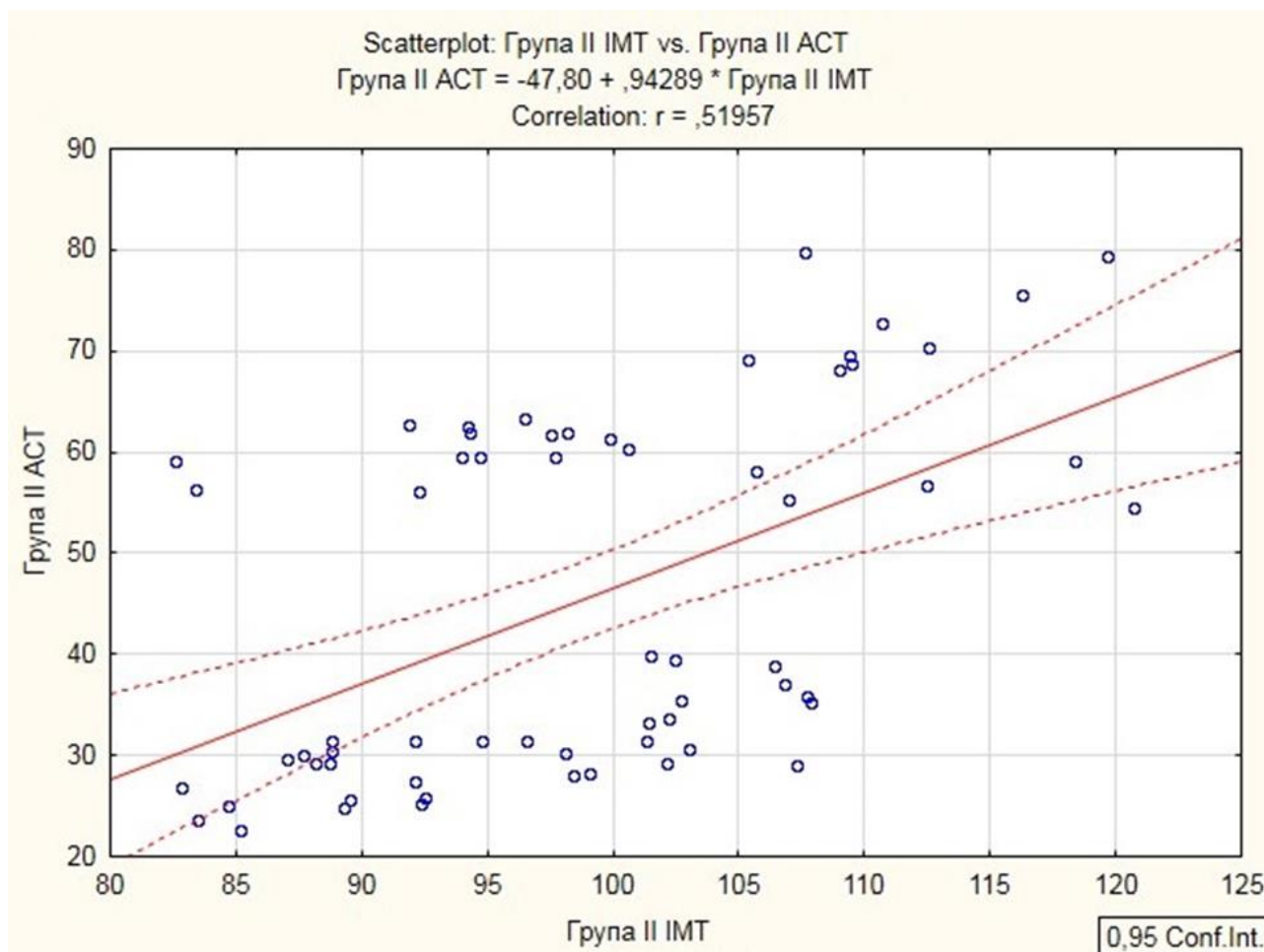


Рис. 3.3. Аналіз кореляційного зв'язку між ІМТ та показником АСТ у хворих II групи ($p < 0,01$)

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 $p=0,02$) (табл. 3.13).

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 $p=0,002$), між індексом маси тіла та показником АЛТ ($r=0,39$ при $p=0,003$) та між індексом маси тіла та показником АСТ ($r=0,40$ при $p=0,003$). 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 ($r = -0,26$, $p = 0,044$).

Таблиця 3.13

Кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та деякими показниками крові обстежених пацієнтів

Показник цитолізу, обміну глюкози та ліпідів	Показник ІМТ у групах дослідження		
	Група I (n=55)	Група II(n=62)	Група III(n=30)
	Індекс маси тіла		
АЛТ	$r=0,39$ $p=0,003^*$	$r=0,55$ $p<0,01^*$	$r=0,03$ $p=0,90$
АСТ	$r=0,40$ $p=0,003^*$	$r=0,52$ $p<0,01^*$	$r=0,13$ $p=0,51$
НОМА-IR	$r=0,40$ $p=0,002^*$	$r=0,50$ $p<0,01^*$	$r= -0,09$ $p=0,63$
Тригліцериди	$r=0,55$ $p<0,01^*$	$r=0,29$ $p=0,02^*$	$r= -0,16$ $p=0,42$
ЛПВЩ	$r= -0,56$ $p<0,01^*$	$r= -0,26$ $p=0,044^*$	$r=0,24$ $p=0,21$
Примітка: n – кількість хворих; p – достовірність кореляції; r-коефіцієнт кореляції; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.			

Відмінності між коефіцієнтами кореляції за силою зв'язку у хворих I та II свідчать про те, що збільшення ІМТ суттєво впливає на вираженість цитолітичного синдрому та збільшення резистентності до інсуліну. В той час, як у хворих з предіабетом спостерігається тісніший кореляційний зв'язок між ІМТ та показниками тригліцеридів, що підкреслює важливість корекції маси тіла у даних категорій хворих.

Достовірний прямий слабкої сили кореляційний зв'язок виявлено між індексом інсулінорезистентності та показниками цитолізу у пацієнтів I та II груп ($p < 0,01$) (табл.3.14). Між індексом інсулінорезистентності та рівнем тригліцеридів спостерігався достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок як у пацієнтів I групи, так і у хворих II групи ($p < 0,01$). Достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок встановлено між індексом інсулінорезистентності та показником ЛПВЩ у хворих I та II груп ($p < 0,01$), що вказує на актуальність ранньої діагностики та корекції інсулінорезистентності з метою попередження розвитку дисліпідемії ще на стадії предіабету.

Таблиця 3.14

Кореляційний зв'язок між індексом інсулінорезистентності та деякими показниками крові обстежених пацієнтів

Показник цитолізу та ліпідного обміну	Показник інсулінорезистентності у групах дослідження		
	Група I (n=55)	Група II (n=62)	Група III (n=30)
	НОМА-IR		
АЛТ	r=0,36 p=0,007*	r=0,46 p<0,01*	r= -0,18 p=0,34
АСТ	r=0,38 p=0,005*	r=0,49 p<0,01*	r= -0,21 p=0,26
Тригліцериди	r=0,62 p<0,01*	r=0,63 p<0,01*	r=0,22 p=0,25
ЛПВЩ	r= -0,52 p<0,01*	r= -0,56 p<0,01*	r=0,08 p=0,67
Примітка: n – кількість хворих; p – достовірність кореляції; r – коефіцієнт кореляції; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.			

У таблиці 3.15 представлено кореляційні зв'язки між показниками цитолізу та показниками ліпідного обміну. Виявлено достовірний прямий слабкої сили кореляційний зв'язок між АСТ та тригліцеридами у пацієнтів I та II груп ($p < 0,05$). При цьому, достовірний прямий слабкої сили кореляційний

зв'язок між АЛТ та тригліцеридами виявлено тільки у пацієнтів II групи ($p=0,003$). Між АСТ та ЛПВЩ у пацієнтів I та II груп спостерігався достовірний зворотній слабкої сили кореляційний зв'язок ($p=0,042$ та $p<0,01$ відповідно). У пацієнтів II групи виявлено також достовірний зворотній слабкої сили кореляційний зв'язок між АЛТ та ЛПВЩ ($p=0,001$). Достовірного кореляційного зв'язку між показниками цитолізу та показниками ліпідного обміну у практично здорових осіб не виявлено ($p>0,05$).

Таблиця 3.15

Кореляційний зв'язок між показниками цитолізу та деякими показниками ліпідного профілю обстежених пацієнтів

Показник ліпідного обміну	Показник цитолізу у групах дослідження					
	Група I (n=55)	Група II (n=62)	Група III (n=30)	Група I (n=55)	Група II (n=62)	Група III (n=30)
	АЛТ			АСТ		
Тригліцериди	r=0,25 p=0,07	r=0,37 p=0,003*	r=0,23 p=0,23	r=0,29 p=0,035*	r=0,41 p=0,001*	r= -0,01 p=0,97
ЛПВЩ	r= -0,25 p=0,06	r= -0,40 p=0,001*	r= -0,30 p=0,11	r= -0,28 p=0,042*	r= -0,44 p<0,01*	r=0,15 p=0,43
Примітка: n – кількість хворих; p – достовірність кореляції; r – коефіцієнт кореляції; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.						

Коефіцієнти кореляції (r), отримані при кореляційно-регресійному аналізі взаємозв'язків між показниками цитолізу та ліпідограми (табл. 3.15) пацієнтів з НАЖХП на тлі предіабету та у групі, що мали НАЖХП та явний ЦД 2 типу, свідчать про те, що при ЦД зміни ліпідного профілю більш суттєво залежать від АЛТ та АСТ, а відтак – зміни в печінці більш виражені. І, навпаки, більш виражені зміни в печінці пов'язані з посиленням дисліпідемічних змін.

Графічне відображення кореляційних зв'язків між різними показниками обстежених пацієнтів подано у додатку 3.

Аналіз клінічної картини НАЖХП у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу встановив наявність скарг, спільних для обох груп хворих. Проте хворі на НАЖХП та ЦД 2 типу, окрім метеоризму, загальної слабкості, болю у правому квадранті живота та дискомфорту у черевній порожнині, відмічали нудоту та гіркоту в роті, чого не було у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом.

Аналіз антропометричних показників продемонстрував наявність у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом надмірної ваги, а у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу – ожиріння першого ступеня. Середні значення показників ОТ та ОТ/ОС підтвердили наявність абдомінального типу ожиріння у хворих обох груп. Всі пацієнти вели гіподинамічний спосіб життя, не виконуючи навіть мінімальних рекомендацій щодо фізичного навантаження.

Вираженість цитолітичного синдрому у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу була суттєвішою, ніж у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом ($p < 0,01$). В усіх пацієнтів досліджуваних груп діагностовано дисліпідемію. Встановлено залежність порушень ліпідного профілю від стадії НАЖХП та стану вуглеводного обміну: при наявності НАСГ та ЦД 2 типу показники ліпідного профілю були достовірно вищими ($p < 0,05$). В той же час, виявлено погіршення й показників вуглеводного обміну в залежності від стадії НАЖХП ($p < 0,01$).

Вищенаведене підтверджується й виявленими статистично достовірними кореляційними зв'язками між показниками цитолізу, ліпідного, вуглеводного обмінів та антропометричними показниками. Відмінності між коефіцієнтами кореляції за силою зв'язку у хворих на НАЖХП та предіабет/ЦД 2 типу свідчать про те, що збільшення ІМТ суттєво впливає на вираженість цитолітичного синдрому та збільшення резистентності до інсуліну. В той час, як у хворих з предіабетом спостерігається тісніший кореляційний зв'язок між ІМТ та показниками тригліцеридів. Встановлений достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між індексом інсулінорезистентності та рівнем тригліцеридів у пацієнтів обох груп підкреслює актуальність ранньої діагностики та корекції інсулінорезистентності з метою попередження розвитку дисліпідемії ще на стадії предіабету. Виявлено дуже високий КВР у пацієнтів з

НАЖХП та предіабетом ($(10,70 \pm 1,07)\%$) та в 2,5 рази вищий – у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу ($p < 0,01$).

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. 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) .

2. 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) .

3. 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) .

4. 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).

5. Zdolność adaptacyjna do uregulowania ciśnienia krwi i tetna pacjentów z otyłością po dozowanym wysiłku 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).

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ

З метою вивчення можливих шляхів лікування НАЖХП у хворих з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу пацієнти обох груп ділилися на 2 підгрупи, які були співставимі за віком, статтю, компенсованістю ЦД 2 типу та стадією НАЖХП, наявністю артеріальної гіпертензії. Поділ пацієнтів на групи проводився в довільному порядку, шляхом випадкових чисел. Розподіл пацієнтів по групам залежно від призначеного лікування видно на схемі (рис. 4.1).

Оскільки при первинному обстеженні пацієнтів з предіабетом та НАЖХП було виявлено їх приналежність до категорії осіб з дуже високим кардіоваскулярним ризиком, всім пацієнтам було призначено розувастатин в дозі 10 мг/д.

Таким чином, пацієнти групи Ia (n=28) в якості гіполіпідемічної терапії приймали розувастатин 10 мг/д в комбінації з омега-3 ПНЖК в дозі 1000 мг/д та урсодезоксихолеву кислоту з розрахунку 10 мг/кг/д.

Пацієнти Ib групи (n=27) склали групу порівняння та, окрім розувастатину, не приймали лікарських засобів, проте дотримувались дієтичних рекомендацій та виконували дозоване фізичне навантаження.

Аналогічно з групою I, було поділено й пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та НАЖХП.

Хворим групи IIa (n=31) до основної терапії метформіном з приводу цукрового діабету 2 типу було додано ситагліптин в дозі 100 мг/д, крім цього вони приймали розувастатин 10 мг/д, омега-3 ПНЖК по 1000 мг/д та урсодезоксихолеву кислоту з розрахунку 10 мг/кг/д.

Пацієнти групи IIb (n=31) приймали метформін 1000 мг/д в якості цукрознижувального препарату та розувастатин 10 мг/д.

Хворим обох груп, у яких було діагностовано АГ II стадії, рекомендували прийом кандесартану (8 мг/д).

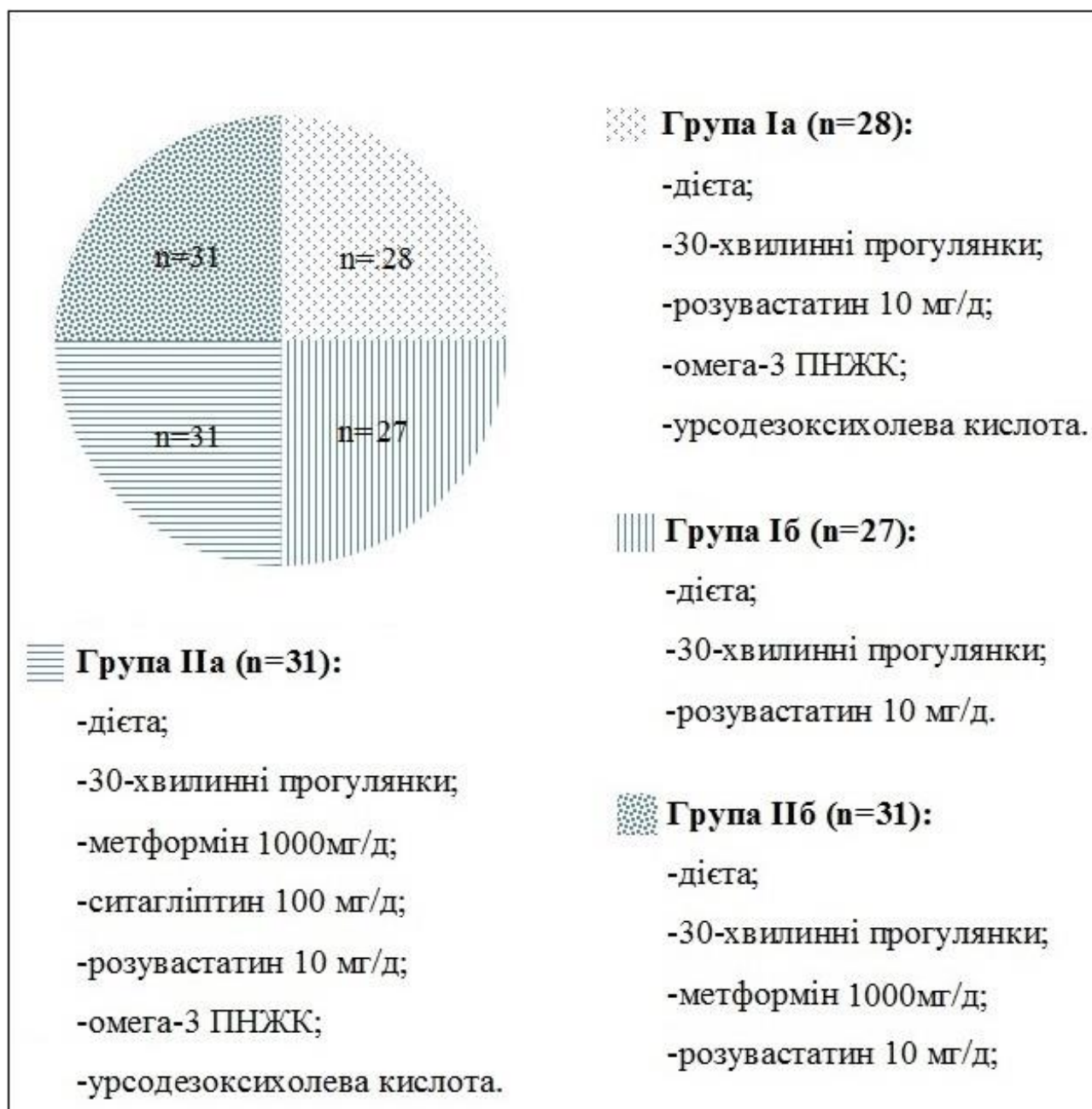


Рис. 4.1. Розподіл пацієнтів по групам залежно від призначеного лікування

Окрім цього, всім пацієнтам було роз'яснено про важливість дотримання дієтичних рекомендацій та виконання дозованих фізичних навантажень з метою корекції ваги тіла.

Оцінку ефективності лікування проводили через 6 та 12 місяців після початку терапії.

4.1. Динаміка антропометричних показників під впливом призначеного лікування

У таблиці 4.1 представлено зміну антропометричних показників пацієнтів групи Ia, у яких застосовували запропонований комплексний підхід щодо лікування НАЖХП.

За даними статистичного аналізу, у пацієнтів цієї групи було виявлено вірогідну зміну антропометричних показників ($p < 0,05$).

Так, під впливом лікування середнє значення маси тіла через 6 місяців зменшилось на 8,52% через 12 місяців – на 18,63% ($p < 0,01$). Зменшення середнього значення маси тіла через 12 місяців порівняно з середнім значенням через 6 місяців лікування склало 11,05% ($p < 0,01$). Середнє значення ІМТ тіла через 6 місяців лікування зменшилось на 8,91%, через 12 місяців – на 18,98% ($p < 0,01$). Середнє значення ІМТ через 12 місяців лікування зменшилось на 11,05% порівняно з даними через 6 місяців лікування ($p < 0,01$). Зменшення середнього значення ОТ виявилось вірогідним тільки через 12 місяців лікування та склало 18,18% порівняно з вихідними даними ($p = 0,0005$). Вірогідної зміни середнього значення ОС у пацієнтів Ia групи не виявлено ($p > 0,05$). При цьому спостерігалось вірогідне зменшення середнього значення відношення ОТ до ОС через 12 місяців лікування і становило 17,76% ($p = 0,03$).

При порівнянні середніх значень антропометричних показників пацієнтів Ia групи через 12 місяців лікування з відповідними показниками III групи статистично вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$), що вказує на позитивний ефект запропонованої терапевтичної схеми щодо покращення антропометричних показників.

Антропометричні показники хворих Ib групи, які дотримувались дієтичних рекомендацій, виконували дозоване фізичне навантаження, а також приймали розувастатин в дозі 10 мг/д, представлені в таблиці 4.2. Середнє значення маси тіла вірогідно зменшилось тільки через 12 місяців лікування

порівняно з вихідними даними та даними через 6 місяців лікування (на 10,40% ($p=0,0003$) та на 6,81% ($p=0,02$) відповідно).

Таблиця 4.1

Динаміка антропометричних показників пацієнтів Іа групи під впливом призначеного лікування ($M \pm m$)

Група порівняння		Антропометричний показник				
		Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, м	ОС, м	ОТ/ОС, Од
Група Іа (n=28)	До лікування	85,79 ±7,85	28,82 ±1,30	0,99 ±0,15	0,95 ±0,12	1,07 ±0,26
	Через 6 місяців	78,48 ±7,57	26,25 ±1,22	0,91 ±0,18	0,94 ±0,14	0,97 ±0,17
	Через 12 місяців	69,81 ±6,65	23,35 ±1,51	0,81 ±0,21	0,92 ±0,16	0,88 ±0,19
Група ІІІ (n=30)		70,54 ±8,52	24,01 ±1,96	0,79 ±0,16	0,95 ±0,15	0,86 ±0,16
p0-6		0,0008*	<0,01*	0,08	0,78	0,94
p0-12		<0,01*	<0,01*	0,0005*	0,43	0,03*
p6-12		<0,01*	<0,01*	0,06	0,62	0,07
p12-ІІІ		0,72	0,16	0,68	0,46	0,67
Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів Іа до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іа до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іа через 6 та 12 місяців лікування; p12-ІІІ – достовірність різниці показників пацієнтів Іа через 12 місяців лікування та пацієнтів ІІІ групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.						

Середнє значення ІМТ через 12 місяців лікування вірогідно зменшилось порівняно з даними до лікування на 10,31% ($p=0,03$). Вірогідним виявилось зменшення ОТ у пацієнтів Іб групи через 12 місяців лікування на 8,91%

($p=0,04$), в той час, як вірогідної зміни середнього значення ОС та ОТ/ОС не виявлено ($p>0,05$).

Таблиця 4.2

Динаміка антропометричних показників пацієнтів Іб групи під впливом призначеного лікування ($M\pm m$)

Група порівняння		Антропометричний показник				
		Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, м	ОС, м	ОТ/ОС, Од
Група Іб (n =27)	До лікування	83,58 ±8,42	28,55 ±3,96	1,01 ±0,13	0,97 ±0,15	1,08 ±0,28
	Через 6 місяців	80,42 ±8,01	27,45 ±4,02	0,96 ±0,23	0,96 ±0,19	1,00±0,20
	Через 12 місяців	74,96 ±7,81	25,58 ±2,92	0,92 ±0,18	0,95 ±0,21	0,97 ±0,19
Група ІІІ (n=30)		70,54 ±8,52	24,01 ±1,96	0,79 ±0,16	0,95 ±0,15	0,86 ±0,16
p0-6		0,16	0,32	0,33	0,83	0,23
p0-12		0,0003*	0,03*	0,04*	0,69	0,10
p6-12		0,02*	0,06	0,48	0,86	0,58
p12-ІІІ		0,04*	0,02*	0,006*	1,00	0,02*
Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів Іб до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іб до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іб через 6 та 12 місяців лікування; p12-ІІІ – достовірність різниці показників пацієнтів Іб через 12 місяців лікування та пацієнтів ІІІ групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці та з показниками пацієнтів ІІІ групи.						

Не дивлячись на те, що середні значення маси тіла, ІМТ та ОТ через 12 місяців лікування вірогідно зменшились, при порівнянні даних показників з відповідними показниками практично здорових осіб (група ІІІ) виявлено статистично вірогідну різницю ($p<0,05$). Вірогідно не відрізнялось тільки

середнє значення ОС у пацієнтів Іб групи через 12 місяців лікування та у практично здорових осіб ($p=1,00$), проте відношення ОТ до ОС у пацієнтів цих груп статично вірогідно відрізнялось ($p=0,02$).

Таким чином, можна вважати, що дотримання пацієнтами Іб групи дієтичних рекомендацій, виконання щоденних 30-хвилинних прогулянок та прийом розувастатину не було достатньо ефективним щодо редукції маси тіла.

За період проведення дослідження пацієнти Па групи продемонстрували достовірне зниження середніх значень антропометричних показників (табл. 4.3). Так, середнє значення маси тіла вірогідно зменшилось через 6 та 12 місяців лікування на 11,70% ($p<0,01$) та 24,54% ($p<0,01$) відповідно. Зменшення середнього значення маси тіла через 12 місяців лікування порівняно з даними через 6 місяців лікування виявилось статистично вірогідним і склало 14,54% ($p<0,01$). Середнє значення ІМТ теж вірогідно зменшилось через 6 (на 11,67%, $p<0,01$) та 12 місяців (24,52%, $p<0,01$) порівняно до вихідних даних, а також через 12 місяців порівняно до даних через 6 місяців лікування (на 14,55%, $p<0,01$). Середнє значення ІМТ теж вірогідно зменшилось через 6 (на 11,67%, $p<0,01$) та 12 місяців (24,52%, $p<0,01$) порівняно до вихідних даних, а також через 12 місяців порівняно до даних через 6 місяців лікування (на 14,55%, $p<0,01$). Зменшення середнього значення ОТ у пацієнтів Па групи виявилось вірогідним тільки через 12 місяців лікування і склало 27,11% порівняно з вихідними даними ($p=0,02$). Вірогідних змін середнього значення ОС у хворих цієї групи не виявлено ($p>0,05$). Зменшення середнього значення ОТ/ОС через 12 місяців лікування виявилось статистично вірогідним та склало 15,24% ($p=0,02$).

При порівнянні середніх значень антропометричних показників пацієнтів Па групи через 12 місяців лікування з відповідними показниками практично здорових осіб вірогідної різниці не виявлено ($p>0,05$), що демонструє ефективність обраної схеми лікування НАЖХП у хворих з цукровим діабетом 2 типу щодо редукції маси тіла.

Динаміка антропометричних показників пацієнтів Па групи під впливом
призначеного лікування ($M \pm m$)

Група порівняння		Антропометричний показник				
		Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, м	ОС, м	ОТ/ОС, Од
Група Па (n=31)	До лікування	98,44 ±9,25	32,91 ±1,45	1,18 ±0,17	1,14 ±0,15	1,05 ±0,16
	Через 6 місяців	86,92 ±8,36	29,07 ±1,22	1,02 ±0,57	1,08 ±0,49	0,95 ±0,53
	Через 12 місяців	74,28 ±7,52	24,84 ±1,31	0,86 ±0,71	0,97 ±0,62	0,89 ±0,22
Група III (n=30)		70,54 ±8,52	24,01 ±1,96	0,79 ±0,16	0,95 ±0,15	0,86 ±0,16
p0-6		<0,01*	<0,01*	0,14	0,51	0,31
p0-12		<0,01*	<0,01*	0,02*	0,14	0,02*
p6-12		<0,01*	<0,01*	0,33	0,44	0,69
p12-III		0,07	0,06	0,60	0,87	0,55
Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів Па до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Па до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Па через 6 та 12 місяців лікування; p12-III – достовірність різниці показників пацієнтів Па через 12 місяців лікування та пацієнтів III групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.						

Зміна середніх значень антропометричних показників пацієнтів Пб представлена в таблиці 4.4. Відмічалось достовірне зменшення середнього значення маси тіла на 8,29% порівняно з вихідними даними тільки через 12 місяців лікування ($p=0,0007$), а середнього значення ІМТ – на 8,16% ($p=0,03$). Вірогідних змін середніх значень ОТ, ОС та відношення ОТ до ОС у пацієнтів Пб групи не виявлено ($p>0,05$). До того ж, при порівнянні середніх значень

антропометричних показників через 12 місяців лікування пацієнтів Пб групи з відповідними показниками практично здорових осіб виявлено статистично вірогідну різницю ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4

Динаміка антропометричних показників пацієнтів Пб групи під впливом призначеного лікування ($M \pm m$)

Група порівняння		Антропометричний показник				
		Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, м	ОС, м	ОТ/ОС, Од
Група Пб (n=31)	До лікування	99,48 ±10,25	33,22 ±1,11	1,17 ±0,19	1,14 ±0,15	1,05 ±0,19
	Через 6 місяців	94,42 ±9,77	31,58 ±7,61	1,12 ±0,42	1,10 ±0,22	1,02 ±0,36
	Через 12 місяців	91,23 ±7,68	30,51 ±6,32	1,08 ±0,53	1,06 ±0,21	1,02 ±0,31
Група ІІІ (n=30)		70,54 ±8,52	24,01 ±1,96	0,79 ±0,16	0,95 ±0,15	0,86 ±0,16
p0-6		0,06	0,24	0,55	0,41	0,68
p0-12		0,0007*	0,03*	0,38	0,09	0,65
p6-12		0,16	0,55	0,74	0,47	1,00
p12-ІІІ		<0,01*	<0,01*	<0,01*	0,02*	0,01*
Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів Пб до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Пб до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Пб через 6 та 12 місяців лікування; p12-ІІІ – достовірність різниці показників пацієнтів Пб через 12 місяців лікування та пацієнтів ІІІ групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці та з показниками пацієнтів ІІІ групи.						

Отже, терапія, застосована у хворих Пб групи, виявилась менш ефективною щодо редукції маси тіла.

За вищевказаними результатами можна зробити висновки, що запропонований автором комплексний підхід, який включав корекцією добового раціону та фізичної активності, а також застосування урсодезоксихолевої кислоти, розувастатину та омега-3 ПНЖК й ситагліптину (у хворих з ЦД), є більш ефективним у відношенні редукції маси тіла (рис.4.2).

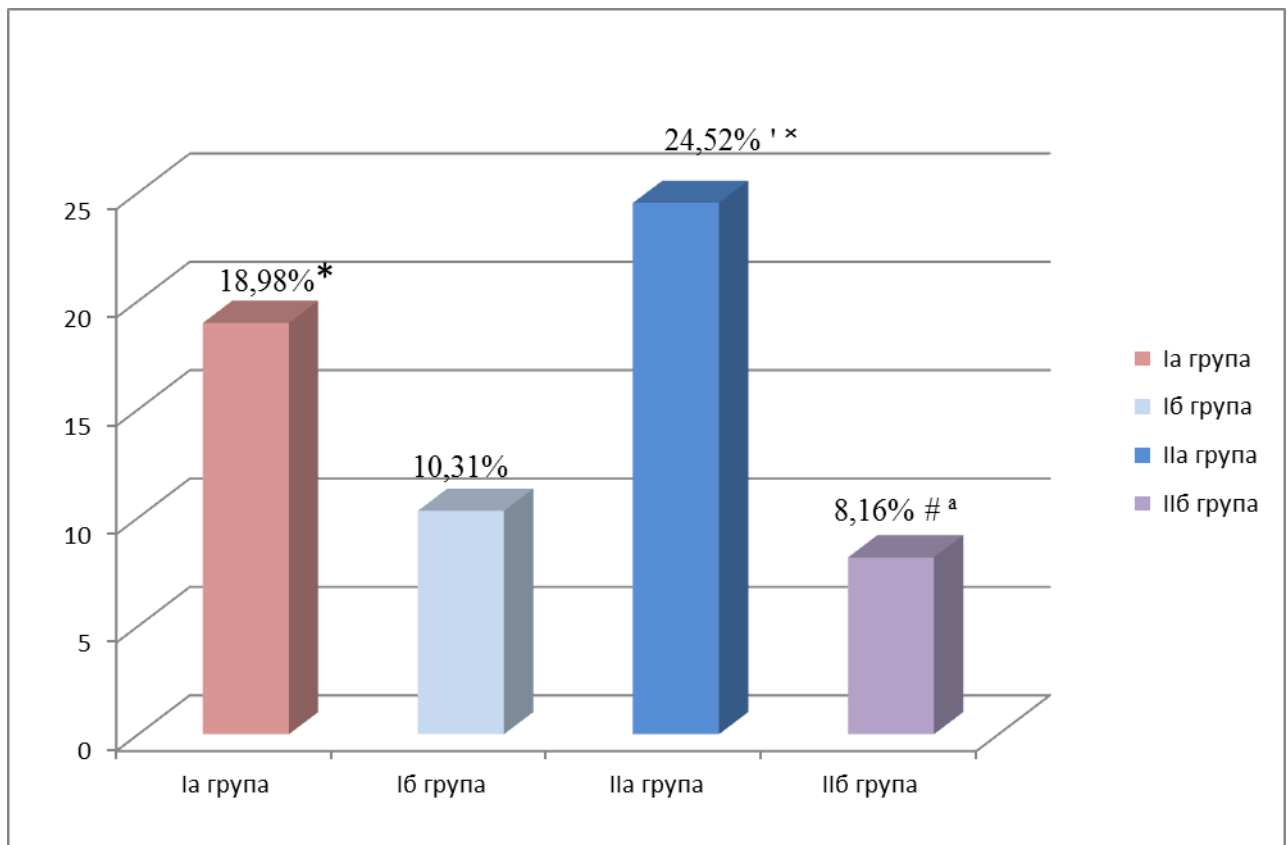


Рис.4.2. Зменшення індексу маси тіла пацієнтів через 12 місяців лікування (%)

Примітка: * – статистично вірогідна різниця при порівнянні зміни ІМТ між групами Ia та Ib ($p=0,0004$); ' – статистично вірогідна різниця при порівнянні зміни ІМТ між групами Ia та IIa ($p<0,01$); * – статистично вірогідна різниця при порівнянні зміни ІМТ між групами Ib та IIa ($p<0,01$); # – статистично вірогідна різниця при порівнянні зміни ІМТ між групами Ia та IIб ($p=0,008$); ^a – статистично вірогідна різниця при порівнянні зміни ІМТ між групами IIa та IIб ($p<0,01$).

Адже у пацієнтів Ia групи та IIa групи, спостерігалось більш виражене зменшення ІМТ порівняно з пацієнтами Ib та IIб груп ($p<0,01$). До того ж, у хворих Ia та IIa груп середні значення антропометричних показників

наблизились до таких у практично здорових осіб (група III) та статистично не відрізнялись від них ($p > 0,05$).

Причому найбільший відсоток зменшення маси тіла відзначався у пацієнтів Па групи порівняно з пацієнтами всіх інших груп ($p < 0,01$), що, ймовірно, зумовлено більшим ступенем ожиріння у пацієнтів цієї групи порівняно з хворими Іа групи. Відсоток зменшення ІМТ у пацієнтів Іб порівняно з пацієнтами Іб груп не був статистично вірогідним ($p = 0,82$). А відсоток зменшення ІМТ у хворих Іа групи був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів Па групи ($p < 0,01$), проте вірогідно вищим, ніж у пацієнтів Іб та Іб груп ($p = 0,0004$ та $p = 0,008$ відповідно).

4.2. Оцінка фізичної активності пацієнтів за період проведення дослідження

Опираючись на дані глобального опитувальника з фізичної активності, можна відмітити, що всі пацієнти, які приймали участь у дослідженні, дотримувались рекомендацій щодо фізичного навантаження (табл. 4.5). Так, середнє значення виконаних METs/тиж серед пацієнтів Іа групи вірогідно збільшилось через 12 місяців порівняно з даними до лікування на 32,00% ($p < 0,01$), у пацієнтів Іб групи спостерігалось вірогідне збільшення рівня фізичної активності як через 6 місяців на 25,74%, так і через 12 місяців на 37,72% ($p < 0,01$). Подібна картина відмічалась і серед пацієнтів Па та Іб груп: виявлено статистично вірогідне збільшення середнього значення METs/тиж через 6 (на 38,69% та 25,58% відповідно) та 12 місяців в обох групах (51,10% та 48,58% відповідно) ($p < 0,01$).

До того ж, середнє значення виконаних METs/тиж в усіх групах статистично не відрізнялось від середнього значення виконаних METs/тиж в групі практично здорових осіб (група III) ($p > 0,05$).

Рівень фізичної активності пацієнтів в динаміці (M±m)

Група	Рівень фізичної активності (METs/тиж)			Показник достовірності			
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p0-6	p0-12	p6-12	p12-III
Група Ia (n=28)	597,86 ±152,13	638,44 92,18±	789,22 ±96,21	0,23	<0,01*	<0,01*	0,56
Група Ib (n=27)	550,74 ±69,67	692,51 ±54,12	758,48 ±74,82	<0,01*	<0,01*	0,0005*	0,93
Група IIa (n=31)	528,39 ±92,56	732,84 ±82,74	798,39 ±98,12	<0,01*	<0,01*	0,006*	0,41
Група IIб (n=31)	517,10 ±53,18	649,38 ±61,52	768,29 ±76,44	<0,01*	<0,01*	<0,01*	0,89
Група III (n=28)	762,67±218,77						
Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; p12-III – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 12 місяців лікування та пацієнтів III групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.							

4.3. Вплив програм комплексного лікування на вуглеводний обмін

Динаміка показників вуглеводного обміну пацієнтів Ia групи представлена в таблиці 4.6. На початку дослідження середнє значення рівня глюкози крові натще склало (6,81±0,55) ммоль/л, через 12 місяців

спостерігалось вірогідне зменшення середнього значення даного показника на 12,19% порівняно з вихідними даними ($p < 0,01$).

Таблиця 4.6

Динаміка показників вуглеводного обміну пацієнтів Іа групи під впливом призначеного лікування ($M \pm m$)

Показник вуглеводного обміну	Група порівнянь				Показник достовірності
	Іа група (n=28)			Група ІІІ (n=30)	
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців		p
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,81±0,55	6,52±0,76	5,98±0,83	4,08 ±0,59	p0-6=0,11 p0-12<0,01* p6-12= 0,02* p12-ІІІ<0,01*
НbA1c,%	6,34±0,31	5,95±0,62	5,76±0,91	5,13 ±0,44	p0-6=0,09 p0-12=0,03* p6-12=0,10 p12-ІІІ=0,01*
НОМА-IR	11,93 ±2,54	11,24±2,67	10,03 ±2,11	1,49 ±0,25	p0-6=0,33 p0-12=0,004* p6-12=0,07 p12-ІІІ<0,01*

Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів Іа групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іа групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іа групи через 6 та 12 місяців лікування; p12-ІІІ – достовірність різниці показників пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування та пацієнтів ІІІ групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Середні значення рівнів глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності достовірно зменшились через 12 місяців лікування на 9,15% та 15,93% відповідно порівняно з середніми значеннями цих показників

до лікування ($p=0,03$ та $p=0,004$ відповідно). Проте, при порівнянні вищевказаних показників вуглеводного обміну пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування з відповідними показниками осіб групи порівняння виявлено достовірну різницю ($p>0,05$).

За період лікування спостерігалась чітка тенденція до перерозподілу хворих в сторону покращення показників вуглеводного обміну (табл. 4.7).

Таблиця 4.7.

Розподіл пацієнтів Іа групи за станом вуглеводного обміну під впливом призначеного лікування (n; %)

Стан вуглеводного обміну	Група порівнянь			p
	Іа група (n=28)			
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Нормальний рівень глюкози натще	0 (0)	0 (0)	1 (3,57)	$p_{0-6}=1,00$ $p_{0-12}=0,31$ $p_{6-12}=0,31$
Підвищення глюкози натще	3 (10,72)	5 (17,86)	10 (35,71)	$p_{0-6}=0,44$ $p_{0-12}=0,03^*$ $p_{6-12}=0,13$
Порушення толерантності до глюкози	25 (89,28)	23(82,14)	17 (60,72)	$p_{0-6}=0,45$ $p_{0-12}=0,01^*$ $p_{6-12}=0,08$

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p_{0-6} – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p_{0-12} – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p_{6-12} – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Так, кількість пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози вірогідно зменшилась через 12 місяців лікування на 28,56% порівняно з вихідними даними ($p=0,01$). Кількість хворих з підвищенням глюкози натще вірогідно збільшилась на 24,99% через 12 місяців лікування ($p=0,03$).

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих Іб групи, які отримували стандартне лікування, представлена в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Динаміка показників вуглеводного обміну пацієнтів Іб групи під впливом призначеного лікування ($M \pm m$)

Показник вуглеводного обміну	Група порівнянь				Показник достовірності
	Іб група (n=27)			Група ІІІ (n=30)	
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців		p
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,70±0,61	6,92±0,84	6,90±0,95	4,08 ±0,59	p0-6=0,28 p0-12=0,94 p6-12=0,36 p12-ІІІ<0,01*
НbA1c,%	6,30±0,25	6,32±0,73	6,21±0,67	5,13 ±0,44	p0-6=0,89 p0-12=0,52 p6-12=0,57 p12-ІІІ<0,01*
НОМА-ІR	13,91±3,7 9	14,12±1,92	14,81±1,16	1,49 ±0,25	p0-6=0,10 p0-12=0,24 p6-12=0,99 p12-ІІІ<0,01*

Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів Іб групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іб групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іб групи через 6 та 12 місяців лікування; p12-ІІІ – достовірність різниці показників пацієнтів Іб групи через 12 місяців лікування та пацієнтів ІІІ групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Статистично достовірної зміни показників вуглеводного обміну у пацієнтів Іб групи не виявлено ($p > 0,05$). Середні значення рівнів глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності хворих Іб групи через 12 місяців лікування були достовірно вищими, ніж у практично здорових осіб ($p < 0,01$).

Розподіл пацієнтів Іб групи на початку дослідження був наступним: у 3,7 % хворих було виявлено підвищення глюкози натще, у 96,3 % – порушення толерантності до глюкози (табл. 4.9).

Таблиця 4.9.

Розподіл пацієнтів Іа групи за станом вуглеводного обміну під впливом призначеного лікування (n; %)

Показник обміну глюкози	Група порівнянь			p
	Іб група (n=27)			
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	
	n(%)	n (%)	n (%)	
Підвищення глюкози натще	1 (3,70)	2 (7,41)	3 (11,11)	p0-6=0,55 p0-12=0,30 p6-12=0,64
Порушення толерантності до глюкози	26 (96,30)	25 (92,59)	24 (88,89)	p0-6=0,55 p0-12=0,30 p6-12=0,64
Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування.				

Через 6 місяців кількість пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози зменшилась на 3,7%, а через 12 місяців – на 7,4%. Однак зміна розподілу пацієнтів Іб групи впродовж всього періоду спостереження не була статистично вірогідною ($p > 0,05$).

На рисунку 4.3 представлена порівняльна характеристика зміни розподілу пацієнтів груп Іа та Іб за порушенням вуглеводного обміну. Кількість пацієнтів Іа групи з підвищеним рівнем глюкози натще через 12 місяців лікування була вірогідно більшою, ніж в групі Іб ($p=0,03$), а з порушенням толерантності до глюкози – вірогідно меншою ($p=0,02$), тобто серед пацієнтів Іа групи встановлено достовірне покращення показників вуглеводного обміну.

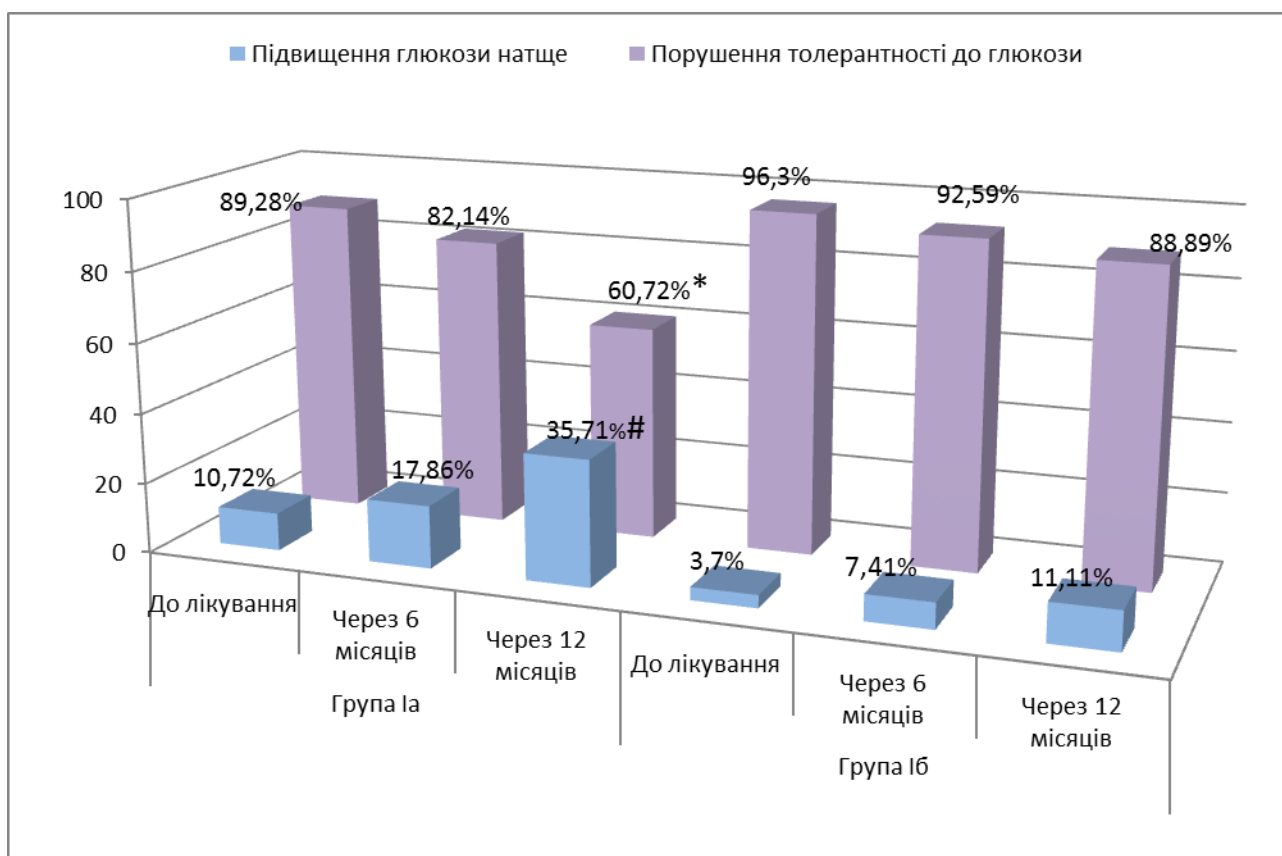


Рис. 4.3. Вплив призначеного лікування на вуглеводний обмін пацієнтів Іа та Іб (%)

Примітка: * – статистично вірогідна різниця при порівнянні кількості пацієнтів Іа та Іб груп з підвищенням глюкози натще через 12 місяців ($p=0,03$); # – статистично вірогідна різниця при порівнянні кількості пацієнтів Іа та Іб груп з порушенням толерантності до глюкози натще через 12 місяців ($p=0,02$)

Таким чином, вищенаведене доводить більшу ефективність запропонованої програми комплексного лікування НАЖХП стосовно показників вуглеводного обміну порівняно зі стандартними рекомендаціями щодо ведення даної категорії хворих.

Серед пацієнтів Па групи спостерігалась тенденція до компенсації ЦД 2 типу (табл. 4.10). Так, середнє значення глікозильованого гемоглобіну через 12 місяців зменшилось на 23,05% ($p<0,01$) порівняно з вихідними даними та на 15,28% ($p<0,01$) порівняно з середнім значенням через 6 місяців.

Таблиця 4.10

Динаміка показників вуглеводного обміну пацієнтів Па групи під впливом призначеного лікування ($M\pm m$)

Показник вуглеводного обміну	Група порівнянь				Показник достовірності
	Па група (n=31)			Група III (n=30)	
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців		p
Глюкоза крові натще, ммоль/л	10,75 ±0,88	9,21±0,49	8,13±0,62	4,08 ±0,59	p0-6<0,01* p0-12<0,01* p6-12<0,01* p12-III<0,01*
НbA1c,%	8,72±0,80	7,92±1,18	6,71±1,32	5,13 ±0,44	p0-6=0,003* p0-12<0,01* p6-12<0,01* p12-III<0,01*
НОМА-IR	25,98 ±6,21	23,19±1,58	19,74±1,42	1,49 ±0,25	p0-6=0,02* p0-12<0,01* p6-12<0,01* p12-III<0,01*

Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів Па групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Па групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Па групи через 6 та 12 місяців лікування; p12-III – достовірність різниці показників пацієнтів Па групи через 12 місяців лікування та пацієнтів III групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Також спостерігалось достовірне зменшення середнього значення рівня глікозильованого гемоглобіну через 6 місяців порівняно з середнім значенням до лікування (на 9,18%, $p=0,003$). Середнє значення рівня глюкози крові натще достовірно зменшилось через 12 місяців лікування порівняно з середнім значенням цього показника на 24,37% ($p<0,01$) та на 11,73% ($p<0,01$) порівняно з середнім значенням через 6 місяців. Зменшення середнього значення рівня глюкози крові натще через 6 місяців по відношенню до вихідних даних склало 14,33% ($p<0,01$).

Індекс НОМА-IR пацієнтів Па групи через 12 місяців лікування зменшився на 24,02% ($p<0,01$) порівняно з вихідними даними та на 14,88% ($p<0,01$) по відношенню до середнього значення цього показника через 6 місяців лікування. Виявлено достовірне зменшення середнього значення рівня НОМА-IR через 6 місяців лікування поівняно з середнім значенням цього індексу до лікування (на 10,74%, $p<0,01$).

В той же час, середні значення рівнів вищевказаних показників через 12 місяців лікування були вірогідно вищими, ніж відповідні показники практично здорових осіб ($p<0,01$).

Отже, застосування у пацієнтів з ЦД 2 типу ситагліптину, розувастатину, омега-3 ПНЖК та урсодезоксихолевої кислоти сприяло достовірному покращенню стану вуглеводного обміну, однак не забезпечило повної його корекції.

Розподіл пацієнтів Па групи за період проведення дослідження представлено в табл. 4.11. До лікування компенсовану стадію ЦД 2 типу мали 9,68% хворих цієї групи, субкомпенсовану – 58,07%, а декомпенсовану – 32,25% пацієнтів.

Через 12 місяців лікування кількість пацієнтів Па групи з декомпенсованою стадією ЦД 2 типу вірогідно зменшилась на 22,57% ($p=0,03$). Зміна кількості пацієнтів даної групи з субкомпенсованою та компенсованою стадією ЦД 2 типу не була статистично вірогідною ($p>0,05$).

Таблиця 4.11.

Розподіл пацієнтів ІІа групи за стадією компенсації цукрового діабету 2 типу під впливом призначеного лікування (%)

Стадія ЦД	Група порівнянь			р
	ІІа група (n=31)			
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	
	n(%)	n (%)	n (%)	
Компенсована	3 (9,68)	7 (22,58)	9 (29,03)	p0-6=0,17 p0-12=0,10 p6-12=0,77
Субкомпенсована	18 (58,07)	18 (58,07)	19 (61,29)	p0-6=1,00 p0-12=0,63 p6-12=0,63
Декомпенсована	10 (32,25)	6(19,35)	3 (9,68)	p0-6=0,25 p0-12=0,03* p6-12=0,28

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Серед пацієнтів ІІб групи виявлено достовірне збільшення середнього значення рівня НОМА-IR через 12 місяців лікування на 10,69% (p=0,03) порівняно з середнім значенням даного показника до лікування та на 9,53% (p=0,04) порівняно з середнім значенням через 6 місяців.

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) (табл.4.12).

Динаміка показників вуглеводного обміну пацієнтів Пб групи під впливом призначеного лікування ($M \pm m$)

Показник вуглеводного обміну	Група порівнянь				Показник достовірності
	Пб група (n=31)			Група III (n=30)	
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців		p
Глюкоза крові натще, ммоль/л	10,68 ±0,83	10,01±1,27	9,02±1,23	4,08 ±0,59	p0-6=0,02* p0-12<0,01* p6-12<0,01* p12-III<0,01*
НbA1c,%	8,60±0,81	7,48±1,78	7,09±1,15	5,13 ±0,44	p0-6<0,01* p0-12<0,01* p6-12=0,31 p12-III<0,01*
НОМА-IR	23,77 ±6,02	24,02±3,45	26,31±2,38	1,49 ±0,25	p0-6=0,84 p0-12=0,03* p6-12=0,04* p12-III<0,01*

Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів Пб групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Пб групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Пб групи через 6 та 12 місяців лікування; p12-III – достовірність різниці показників пацієнтів Пб групи через 12 місяців лікування та пацієнтів III групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Серед пацієнтів Пб групи до лікування було виявлено 12,90% пацієнтів із компенсованою стадією ЦД 2 типу, 51,61% – із субкомпенсованою стадією та 35,49% – із декомпенсованою стадією (табл. 4.13).

Таблиця 4.13.

Розподіл пацієнтів ІІб групи за стадією компенсації цукрового діабету 2 типу під впливом призначеного лікування (%)

Стадія ЦД	Група порівнянь			р
	ІІб група (n=31)			
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	
	n(%)	n (%)	n (%)	
Компенсована	4 (12,90)	5 (16,13)	8 (25,81)	p0-6=0,72 p0-12=0,20 p6-12=0,35
Субкомпенсована	16 (51,61)	17 (54,84)	18 (58,06)	p0-6=0,80 p0-12=0,61 p6-12=0,80
Декомпенсована	11 (35,49)	9(29,03)	5 (16,13)	p0-6=0,79 p0-12=0,09 p6-12=0,23
Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування.				

Зміна розподілу пацієнтів ІІб групи з компенсованим та некомпенсованим ЦД 2 типу не є статистично вірогідною ($p > 0,05$).

На рисунку 4.4 представлено порівняльну характеристику зміни розподілу пацієнтів груп ІІа та ІІб за стадією ЦД 2 типу. В групі ІІа кількість хворих з декомпенсованою стадією ЦД 2 типу через 12 місяців була вірогідно меншою, ніж у групі ІІб ($p = 0,03$). Хоча через 12 місяців кількість пацієнтів групи ІІб із декомпенсованою стадією ЦД, які отримували стандартне

лікування, зменшилась, тобто спостерігалась тенденція до покращення показників вуглеводного обміну, вона не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

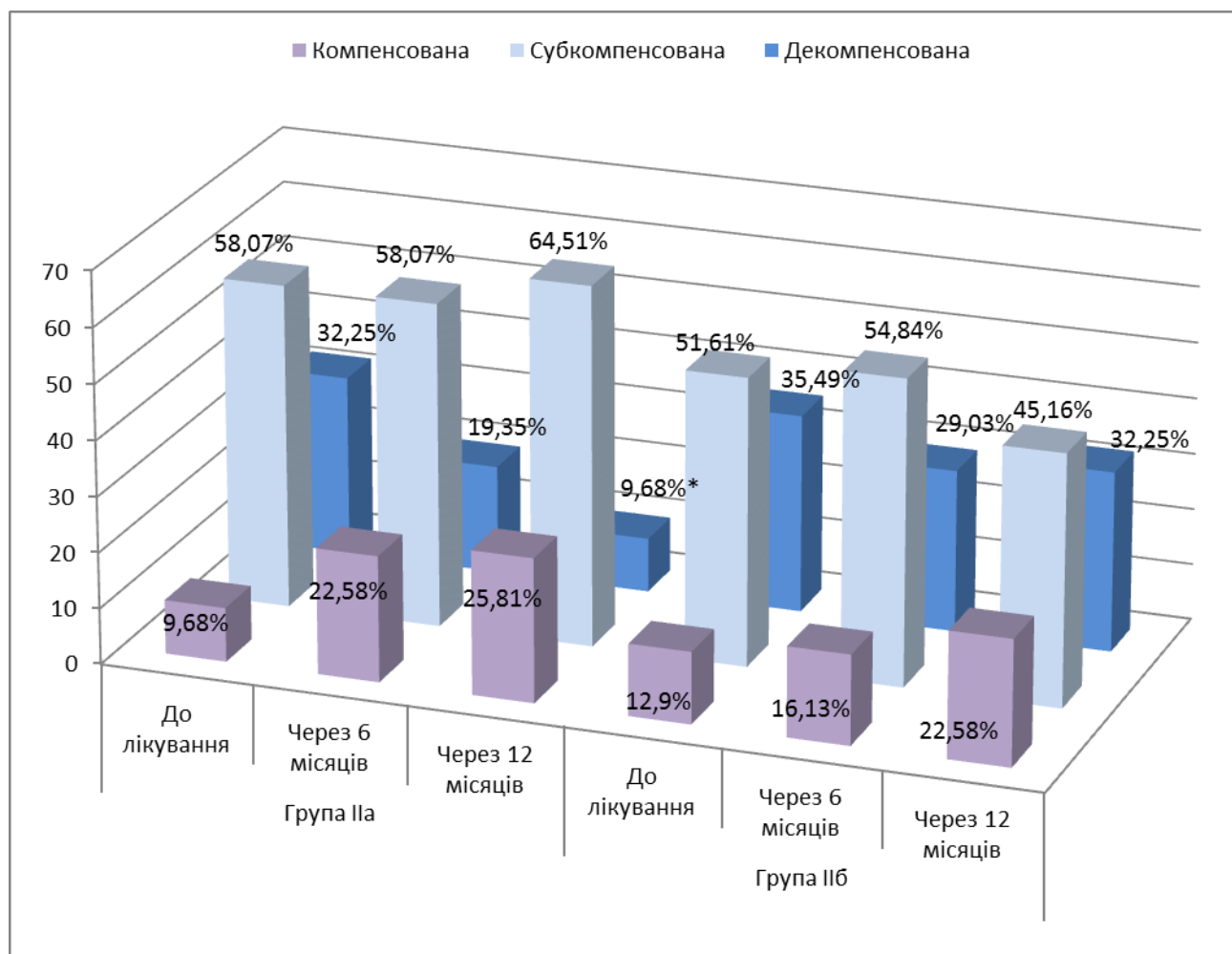


Рис. 4.4. Вплив призначеного лікування на вуглеводний обмін пацієнтів Па та Пб за стадією ЦД 2 типу (%)

Примітка: * – статистично вірогідна різниця при порівнянні кількості пацієнтів Па та Пб груп з декомпенсованою стадією ЦД 2 типу ($p = 0,03$)

В той час, як кількість хворих Па групи, які дотримувались запропонованої програми комплексного лікування, достовірно зменшилась через 12 місяців лікування ($p = 0,03$).

Отже, доведено кращу ефективність запропонованого комплексного лікування, яке включало корекцію добового раціону та фізичної активності, а також прийом урсодезоксихолевої кислоти, ситагліптину, розувастатину та омега-3 ПНЖК, порівняно із стандартним лікуванням.

4.4. Динаміка проявів диспепсичного синдрому під впливом призначеного лікування

В групі Іа статистично вірогідним виявилось зменшення кількості пацієнтів зі скаргами на метеоризм, біль у правому верхньому квадранті живота, загальну слабкість та дискомфорт у черевній порожнині ($p < 0,05$). На початку лікування на метеоризм та на біль у правому верхньому квадранті живота скаржилось 28,57% пацієнтів Іа групи, через 12 місяців кількість пацієнтів зменшилась на 21,43% ($p = 0,036$) (табл. 4.14).

Загальна слабкість турбувала 14,29% пацієнтів Іа групи до лікування, через 12 місяців лікування не виявилось жодного пацієнта зі скаргами на загальну слабкість ($p = 0,038$). На дискомфорт в черевній порожнині на початку дослідження скаржились 25% пацієнтів, через 12 місяців кількість хворих зменшилась на 21,43% ($p = 0,02$).

Серед пацієнтів групи Іб статистично вірогідним виявилось зменшення кількості хворих зі скаргами на дискомфорт у черевній порожнині (табл. 4.15). Так, через 12 місяців кількість пацієнтів Іб групи зі скаргами на дискомфорт в черевній порожнині зменшилась на 25,92% ($p = 0,02$). Причому, статистично вірогідним було зменшення кількості пацієнтів Іб групи зі скаргами на дискомфорт у черевній порожнині через 12 місяців й в порівнянні з кількістю хворих з цими скаргами через 6 місяців – на 14,29% ($p = 0,04$).

Зміна кількості пацієнтів Іа групи, які скаржились на метеоризм, відчуття гіркоти в роті, біль у правому верхньому квадранті живота, загальну слабкість та дискомфорт в черевній порожнині, була статистично вірогідною ($p < 0,05$). Так, скарги на метеоризм на початку дослідження мали 51,61% пацієнтів цієї групи, через 6 місяців кількість хворих з цими скаргами зменшились на 25,8%, а через 12 місяців – на 32,25% ($p = 0,04$ та $p = 0,01$ відповідно). Відчутті гіркоти в роті турбувало 32,26% пацієнтів до лікування, через 6 місяців кількість хворих зменшилась на 19,36% ($p = 0,04$) та на 25,81% ($p = 0,01$) через 12 місяців. Біль у

Частота диспепсичного синдрому у пацієнтів Іа групи під впливом призначеного лікування (n; %)

Клінічний симптом	Група обстежених хворих						p0-6	p0-12	p6-12
	Іа група (n=28)								
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 місяців				
	n	%	n	%	n	%			
Зниження апетиту	1	3,57	1	3,57	0	0	1,00	0,31	0,31
Підвищення апетиту	3	10,71	0	0	0	0	0,08	0,08	1,00
Метеоризм	8	28,57	6	21,43	2	7,14	0,54	0,036*	0,13
Діарея	0	0	0	0	0	0	1,00	1,00	1,00
Закреп	7	25	6	21,43	4	14,29	0,75	0,31	0,49
Чередування діареї та закрепу	2	7,14	1	3,57	0	0	0,55	0,15	0,31
Відчуття гіркоти в роті	4	14,29	3	10,71	3	10,71	0,69	1,00	1,00
Нудота	0	0	0	0	0	0	1,00	1,00	1,00
Біль у ПВКЖ	8	28,57	5	17,86	2	7,14	0,34	0,036*	0,23
Загальна слабкість	4	14,29	3	10,71	0	0	0,69	0,038*	0,76
Дискомфорт в ЧП	7	25	5	17,86	1	3,57	0,52	0,02*	0,08

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; ПВКЖ – правий верхній квадрант живота; ЧП – черевна порожнина; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Таблиця 4.15.

Частота диспепсичного синдрому у пацієнтів Іб групи під впливом призначеного лікування (n; %)

Клінічний симптом	Група обстежених хворих						p0-6	p0-12	p6-12
	Іб група (n=27)								
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 місяців				
	n	%	n	%	n	%			
Зниження апетиту	1	3,70	1	3,70	0	0	1,00	0,32	0,32
Підвищення апетиту	1	3,70	1	3,70	0	0	1,00	0,32	0,32
Метеоризм	10	37,04	8	29,63	7	25,93	0,57	0,38*	0,76
Діарея	0	0	0	0	0	0	1,00	1,00	1,00
Закреп	5	18,52	5	18,52	4	14,82	1,00	0,72	0,72
Чередування діареї та закрепу	3	11,11	3	11,11	2	7,41	1,00	0,64	0,64
Відчуття гіркоти в роті	3	11,11	2	7,41	2	7,41	0,64	0,64	1,00
Нудота	1	3,70	0	0	0	0	0,32	0,32	1,00
Біль у ПМКЖ	6	22,22	6	22,22	5	18,52	1,00	0,74	0,74
Загальна слабкість	2	7,41	3	11,11	2	7,41	0,64	1,00	0,64
Дискомфорт в ЧП	9	33,33	8	29,63	2	7,41	0,77	0,02*	0,04*

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; ПМКЖ – правий верхній квадрант живота; ЧП – черевна порожнина; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Таблиця 4.16.

Частота диспепсичного синдрому у пацієнтів ІІа групи під впливом призначеного лікування (n; %)

Клінічний симптом	Група обстежених хворих						p0-6	p0-12	p6-12
	ІІа група (n=31)								
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 місяців				
	n	%	n	%	n	%			
Зниження апетиту	3	9,68	2	6,45	3	9,68	0,64	1,00	0,64
Підвищення апетиту	4	12,90	2	6,45	2	6,45	0,39	0,39	1,00
Метеоризм	16	51,61	8	25,81	6	19,36	0,04*	0,01*	0,55
Діарея	3	9,68	1	3,23	1	3,23	0,31	0,31	1,00
Закреп	6	19,36	6	19,36	4	12,90	1,00	0,49	0,49
Чередування діареї та закрепу	4	12,90	2	6,45	2	6,45	0,39	0,39	1,00
Відчуття гіркоти в роті	10	32,26	4	12,90	2	6,45	0,04*	0,01*	0,39
Нудота	6	19,36	5	16,13	3	9,68	0,74	0,28	0,45
Біль у ПМКЖ	11	35,48	8	25,81	3	9,68	0,41	0,02*	0,10
Загальна слабкість	12	38,71	9	29,03	2	6,45	0,42	0,04*	0,02*
Дискомфорт в ЧП	9	29,03	7	22,58	1	3,23	0,56	0,01*	0,03*

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; ПМКЖ – правий верхній квадрант живота; ЧП – черевна порожнина; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Таблиця 4.17.

Частота диспепсичного синдрому у пацієнтів Пб групи під впливом призначеного лікування (n; %)

Клінічний симптом	Група обстежених хворих						p0-6	p0-12	p6-12
	Пб група (n=31)								
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 місяців				
	n	%	n	%	n	%			
Зниження апетиту	1	3,23	1	3,23	0	0	1,00	0,32	0,32
Підвищення апетиту	5	16,13	5	16,13	3	9,68	1,00	0,45	0,45
Метеоризм	17	54,84	15	48,39	15	48,39	0,61	0,61	1,00
Діарея	1	3,23	1	3,23	0	0	1,00	0,32	0,32
Закреп	7	22,58	6	19,36	5	16,13	0,76	0,52	0,74
Чередування діареї та закрепу	5	16,13	3	9,68	3	9,68	0,45	0,45	1,00
Відчуття гіркоти в роті	11	35,48	10	32,26	8	25,81	0,79	0,41	0,58
Нудота	5	16,13	5	16,13	3	9,68	1,00	0,45	0,45
Біль у ПМКЧ	10	32,26	9	29,03	7	22,58	0,78	0,40	0,56
Загальна слабкість	17	54,84	15	48,39	6	19,36	0,61	0,01*	0,02*
Дискомфорт в ЧП	8	25,81	7	22,58	5	16,13	0,77	0,35	0,52

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; ПМКЧ – правий верхній квадрант черева; ЧП – черевна порожнина; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

правому верхньому квадранті живота відмічали 35,48% пацієнтів, через 12 місяців кількість пацієнтів зменшилась на 25,80% ($p=0,02$). На загальну слабкість скаржились 38,71% пацієнтів Па групи, після 12 місяців лікування кількість пацієнтів зменшилась на 32,26% пацієнтів ($p=0,04$), причому вірогідним виявилось зменшення кількості пацієнтів зі скаргами на загальну слабкість й через 12 місяців порівняно з кількістю хворих через 6 місяців – на 22,58% ($p=0,02$). Дискомфорт у череві турбував 29,03% хворих, через 12 місяців лікування кількість хворих зменшилась на 25,80% ($p=0,01$), а через 12 місяців порівняно з кількістю хворих через 6 місяців – на 19,35% пацієнтів ($p=0,03$) (табл. 4.16). Зміна кількості пацієнтів Па групи з іншими скаргами не була статистично вірогідною ($p>0,05$).

У групі Пб зміна кількості пацієнтів була статистично вірогідною лише за скаргами на загальну слабкість (табл. 4.17). Так, через 12 місяців лікування кількість пацієнтів зі скаргами на загальну слабкість зменшилась на 35,48% ($p=0,01$) порівняно з кількістю хворих до лікування та на 29,03% ($p=0,02$) порівняно з кількістю пацієнтів через 6 місяців.

Враховуючи зменшення більшої кількості симптомів диспепсичного синдрому у пацієнтів Іа та Па груп (отримували запропоноване комплексне лікування) порівняно із хворими Іб та Пб груп (отримували стандартне лікування), доведено кращу ефективність запропонованої автором програми комплексного лікування щодо зменшення проявів диспепсії.

4.5. Оцінка ефективності призначеного лікування на вираженість цитолітичного та холестатичного синдромів

За період спостереження та лікування серед пацієнтів Іа групи відмічалась тенденція до зменшення показників цитолізу, а саме: середнє значення рівня АЛТ через 12 місяців лікування вірогідно зменшилось на

17,03% від вихідного значення ($p=0,03$), а середнє значення рівня АСТ – на 19,71% ($p=0,02$) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18.

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

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

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

Середнє значення рівня ГГТ у пацієнтів Іа групи статистично вірогідно не змінилось за час проведення дослідження, а також вірогідно не відрізнялось від

середнього значення рівня ГГТ практично здорових осіб (група III) ($p=0,15$).

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

Зміна окремих показників біохімічного аналізу крові пацієнтів Ib групи не виявилась статистично вірогідною, окрім середнього значення рівня АЛТ (табл. 4.19). Причому, статистично вірогідною була зміна середнього значення через 12 місяців: спостерігалось збільшення даного показника на 17,71% порівняно з показником до лікування ($p=0,04$). При порівнянні середніх значень рівнів АЛТ та АСТ через 12 місяців з відповідними показниками практично здорових осіб виявлено статистично вірогідну різницю: середні значення рівнів АЛТ та АСТ в осіб III групи були вірогідно нижчими ($p<0,01$ та $p=0,001$ відповідно).

Таблиця 4.19.

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

Показник цитолізу та холестазу	Група порівнянь				Показник достовірності
	Ib група (n=27)			Група III (n=30)	
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців		p
1	2	3	4	5	6
АЛТ, МОд/л	37,56 ±13,27	41,79 ±12,63	44,21 ±9,77	27,99 ±6,39	p0-6=0,24 p0-12=0,04* p6-12=0,44 p12-III<0,01*
АСТ, МОд/л	37,06 ±15,04	39,42 ±13,41	38,71 ±14,12	29,17 ±5,66	p0-6=0,55 p0-12=0,68 p6-12=0,85 p12-III=0,001*

1	2	3	4	5	6
ГТТ, МОд/л	46,64 ±12,25	44,32 ±11,96	45,74 ±12,80	43,58 ±9,30	p0-6=0,49 p0-12=0,79 p6-12=0,68 p12-III=0,47

Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; p12-III – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 12 місяців лікування та пацієнтів III групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

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

Серед пацієнтів Pa групи спостерігалось статистично достовірне зменшення середнього значення рівня АЛТ на 16,68% через 12 місяців лікування порівняно з вихідними даними (p=0,045) (табл.4.20). Середнє значення рівня АСТ у пацієнтів Pa групи вірогідно зменшилось через 12 місяців лікування порівняно з вихідними даними на 17,10% (p=0,042). Статистично вірогідної зміни середнього значення рівня ГТТ у хворих Pa групи не виявлено (p>0,05).

Однак, середні значення рівнів АЛТ та АСТ через 12 місяців лікування у пацієнтів Pa групи були вірогідно вищими, ніж відповідні показники практично здорових осіб (група III) (p=0,02 та p=0,01 відповідно) не дивлячись на їх статистично вірогідне зменшення.

Таким чином, застосування комплексної терапії, яка включала корекцію способу життя, а також прийом ситагліптину, розувастатину в комбінації з омега-3 ПНЖК та урсодезоксихолевої кислоти, мало позитивний ефект на показники цитолізу у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП, хоча й не забезпечило повну нормалізацію вищевказаних показників.

Таблиця 4.20.

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

Показник цитолізу та холестазу	Група порівнянь				Показник достовірності
	Па група (n=31)			Група III (n=30)	
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців		p
АЛТ, МОд/л	43,34 ±18,00	41,82 ±17,36	33,51 ±16,84	27,99 ±6,39	p0-6=0,74 p0-12=0,045* p6-12=0,10 p12-III=0,02*
АСТ, МОд/л	45,26 ±16,94	36,12 ±15,63	37,52 ±12,04	29,17 ±5,66	p0-6=0,69 p0-12=0,042* p6-12=0,89 p12-III=0,01*
ГГТ, МОд/л	49,18 ±14,43	46,79 ±12,51	45,18 ±13,97	43,58 ±9,30	p0-6=0,49 p0-12=0,27 p6-12=0,64 p12-III=0,60

Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; p12-III – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 12 місяців лікування та пацієнтів III групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

За період проведення дослідження серед пацієнтів ІІб групи статистично вірогідних змін показників біохімії не виявлено ($p > 0,05$), хоча й спостерігалась тенденція до їх покращення (табл. 4.21).

Таблиця 4.21.

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

Показник цитолізу та холестазу	Група порівнянь				Показник достовірності
	ІІб група (n=31)			Група ІІІ (n=30)	
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців		p
АЛТ, МОд/л	47,32 ±17,71	45,79 ±17,02	44,28 ±16,82	27,99 ±6,39	p0-6=0,73 p0-12=0,49 p6-12=0,73 p12-ІІІ<0,01*
АСТ, МОд/л	45,76 ±18,53	45,23 ±17,98	43,66 ±18,13	29,17 ±5,66	p0-6=0,91 p0-12=0,65 p6-12=0,73 p12-ІІІ=0,0001*
ГГТ, МОд/л	47,33 ±15,38	46,97 ±16,21	45,44±15, 90	43,58 ±9,30	p0-6=0,93 p0-12=0,64 p6-12=0,71 p12-ІІІ=0,58
Примітка: n – кількість хворих; p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; p12-ІІІ – достовірність різниці показників пацієнтів відповідної групи через 12 місяців лікування та пацієнтів ІІІ групи; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.					

Середні значення рівнів АЛТ та АСТ пацієнтів ІІб групи через 12 місяців

лікування були вірогідно вищими, ніж відповідні показники практично здорових осіб ($p < 0,01$ та $p = 0,0001$ відповідно).

Відсоток зменшення середнього значення рівня АЛТ у пацієнтів Іа групи порівняно з пацієнтами Іа групи достовірно не відрізнявся ($p = 0,06$), а відсоток зменшення середнього значення рівня АСТ був достовірно вищим у пацієнтів Іа групи порівняно з пацієнтами Іа групи ($p = 0,03$) (рис.4.5).

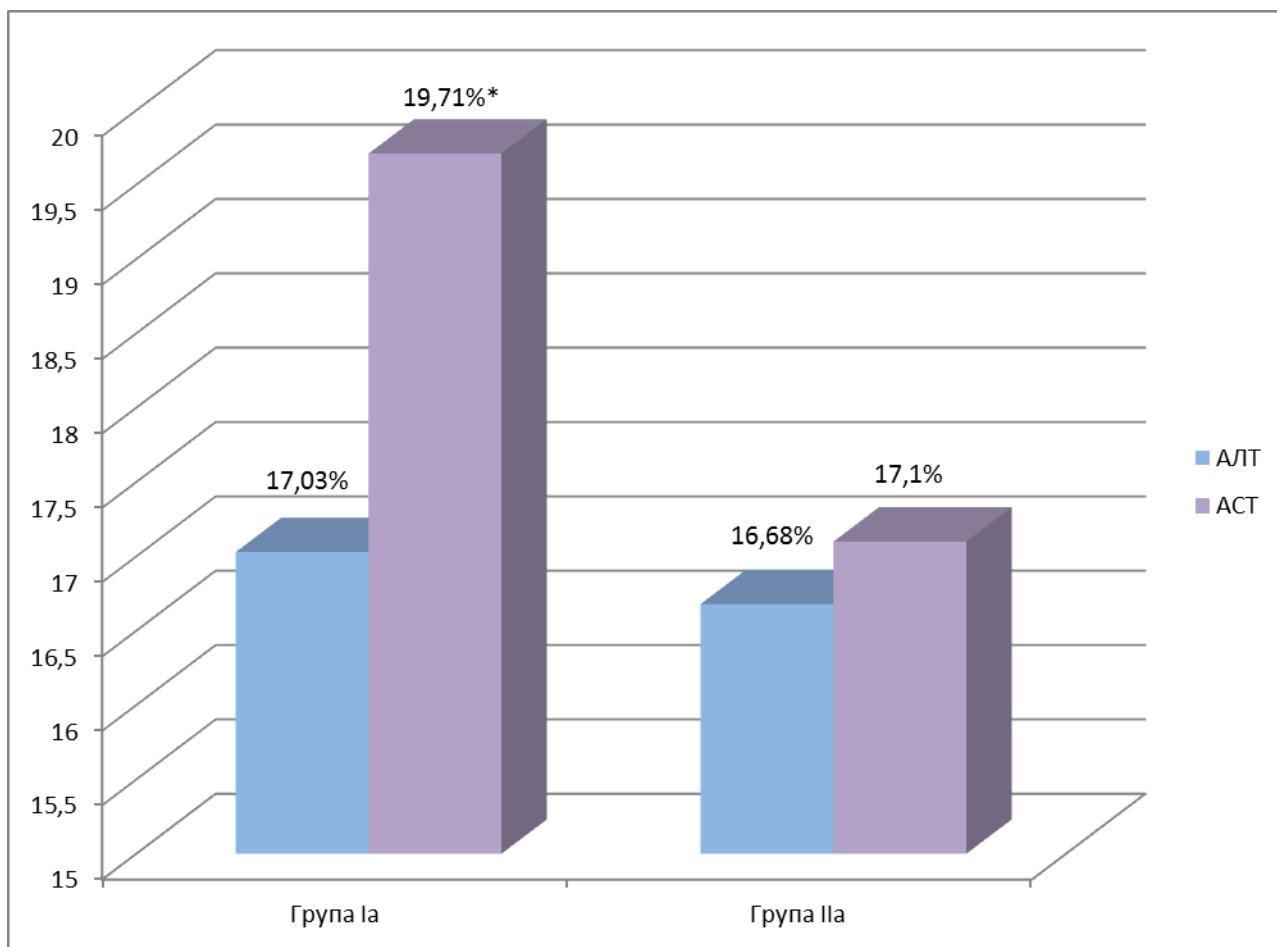


Рис.4.5. Вплив лікування на показники цитолізу у пацієнтів Іа та Іа груп (%)

Примітка: * – статистично вірогідна різниця при порівнянні зміни відповідних показників пацієнтів Іа та Іа груп ($p = 0,03$).

Враховуючи достовірне зменшення рівня показників цитолізу, вищенаведене підтверджує ефективність запропонованого у дослідженні комплексного лікування як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу, однак, підкреслює важливість раннього застосування

даної терапевтичної схеми, оскільки зменшення рівня АСТ було суттєвішим саме у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом.

4.6. Вплив призначеного лікування на ліпідний профіль

За період проведення дослідження серед пацієнтів Іа групи, які отримували комплексне лікування, спостерігалась чітка тенденція до покращення показників ліпідного обміну (табл.4.22): середнє значення рівня загального холестерину вірогідно зменшилось через 12 місяців на 37,96% порівняно з вихідними даними ($p < 0,01$) та на 26,65% порівняно з даними через 6 місяців ($p = 0,03$). До того ж середнє значення рівня загального холестерину через 12 місяців у пацієнтів Іа групи стало вірогідно нижчим, ніж у практично здорових осіб ($p = 0,02$). Середнє значення рівня ЛПВЩ пацієнтів Іа групи через 12 місяців вірогідно збільшилось на 42,19% порівняно з вихідними даними ($p < 0,01$) та на 23,81% порівняно з середнім значенням через 6 місяців лікування ($p = 0,01$). Середнє значення рівня ЛПНЩ вірогідно зменшилось через 12 місяців лікування на 10,90% порівняно з середнім значенням до лікування ($p < 0,01$). Причому, вірогідної різниці між середніми значеннями рівнів ЛПВЩ та ЛПНЩ практично здорових осіб та відповідними показниками пацієнтів Іа групи через 12 місяців не виявлено ($p = 0,19$ та $p = 0,49$ відповідно). Спостерігалось вірогідне зменшення середнього значення рівня ЛПДНЩ як через 12 місяців порівняно з вихідними даними (на 12,21%, $p < 0,01$), так і через 12 місяців порівняно з середнім значенням через 6 місяців лікування (на 9,45%, $p = 0,03$). Середнє значення рівня тригліцеридів вірогідно зменшилось через 12 місяців лікування на 40,23% ($p < 0,01$) порівняно з вихідними даними та на 30,74% порівняно з даними через 6 місяців ($p = 0,03$).

Таким чином, у зв'язку із загальною тенденцією до покращення показників ліпідного обміну, у пацієнтів цієї групи відмічалось покращення й

Таблиця 4.22.

Динаміка показників ліпідного профілю пацієнтів Іа групи під впливом призначеного лікування ($M \pm m$)

Показник ліпідного профілю	Група порівнянь				Показник достовірності			
	Іа група (n=28)			Група ІІІ (n=30)	p0-6	p0-12	p6-12	p12-ІІІ
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців					
Загальний Хс, ммоль/л	5,19±1,06	4,39±2,08	3,22±1,72	4,03±0,66	0,08	<0,01*	0,03*	0,02*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,28±0,36	1,47±0,46	1,82±0,42	2,27±1,76	0,09	<0,01*	0,01*	0,19
ЛПНЩ, ммоль/л	3,12±0,50	3,03±0,58	2,78±0,43	2,71±0,34	0,54	0,01*	0,07	0,49
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,31±0,18	1,27±0,24	1,15±0,16	0,83±0,13	0,48	<0,01*	0,03*	<0,01*
ТГ ммоль/л	3,43±1,38	2,96±1,47	2,05±1,54	1,84±0,26	0,22	<0,01*	0,03*	0,47
КА	3,63±0,29	3,14±0,58	2,44±0,74	2,15±0,43	<0,01*	<0,01*	<0,01*	0,07

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

коефіцієнта атерогенності, а саме: на початку дослідження цей показник вказував на помірний ризик атеросклерозу, через 6 місяців лікування коефіцієнт атерогенності достовірно зменшився на 12,67% ($p < 0,01$), тим самим наблизившись до норми.

Через 12 місяців лікування вищевказаний показник зменшився на 32,78% ($p < 0,01$) та опинився в межах норми, про що свідчить відсутність достовірних змін між середнім його значенням через 12 місяців та середнім значенням цього коефіцієнта у практично здорових осіб (група III) ($p = 0,07$).

Цікавою виявилась динаміка кількісного розподілу пацієнтів Ia групи за показниками ліпідного обміну (табл. 4.23). Так, через 12 місяців лікування кількість хворих з підвищеним рівнем загального холестерину вірогідно зменшилась на 28,57% ($p = 0,04$). Кількість пацієнтів із зниженим рівнем ЛПВЩ через 12 місяців лікування зменшилась на 21,43% ($p = 0,04$). Кількість пацієнтів як з підвищеним рівнем ЛПНЩ, так і підвищеним рівнем ЛПДНЩ через 12 місяців лікування вірогідно зменшилась на 28,57% ($p = 0,03$). Кількість хворих з підвищеним рівнем тригліцеридів достовірно зменшилась через 12 місяців на 25% ($p = 0,04$). Кількість пацієнтів з підвищеним коефіцієнтом атерогенності достовірно зменшилась вже через 6 місяців на 32,14% ($p = 0,02$) та на 42,85% ($p < 0,01$) через 12 місяців порівняно з кількістю пацієнтів на початку дослідження.

Отже, модифікація способу життя та застосування урсодезоксихолевої кислоти, розувастатину та омега-3 ПНЖК у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом продемонструвало позитивний вплив на ліпідний профіль.

Серед пацієнтів Ib групи було виявлено статистично достовірні зміни середніх значень деяких показників ліпідного обміну (табл.4.24). Так, середнє значення рівня загального холестерину достовірно зменшилось через 12 місяців лікування на 17,60% порівняно з вихідними даними ($p < 0,01$) та на 14,46% порівняно з середнім значенням цього показника через 6 місяців лікування ($p < 0,01$). Причому, середнє значення рівня загального холестерину через 12 місяців у пацієнтів Ib групи достовірно не відрізнялось від середнього значення

цього показника у практично здорових осіб ($p=0,16$). Достовірної зміни середнього значення ЛПВЩ у пацієнтів Іб групи не виявлено ($p>0,05$), при цьому середнє значення цього показника у пацієнтів Іб групи було достовірно нижчим, ніж у практично здорових осіб ($p=0,01$).

Таблиця 4.23.

Розподіл пацієнтів Іа групи за показниками ліпідного профілю в динаміці
(n; %)

Стан ліпідного профілю	Група порівнянь			Показник достовірності		
	Група Іа (n=28)					
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p		
	n (%)	n (%)	n (%)	p0-6	p0-12	p6-12
Підвищення рівня загального ХС	19 (67,86)	17 (60,72)	11 (39,29)	0,58	0,04*	0,12
Зниження рівня ЛПВЩ	8 (28,57)	5 (17,86)	2 (7,14)	0,35	0,04*	0,23
Підвищення рівня ЛПНЩ	13 (46,43)	10 (35,72)	5 (17,86)	0,42	0,03*	0,14
Підвищення рівня ЛПДНЩ	14(50,00)	12 (42,86)	6 (21,43)	0,60	0,03*	0,09
Підвищення рівня ТГ	11 (39,29)	7 (25)	4 (14,29)	0,26	0,04*	0,32
Підвищення КА	22 (78,57)	13 (46,43)	10(35,72)	0,02*	<0,01*	0,42
Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p0-6 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.						

Достовірної зміни середніх значень ЛПНЩ та ЛПДНЩ не виявлено ($>0,05$), як і достовірної різниці між середніми значеннями цих показників у

Таблиця 4.24.

Динаміка показників ліпідного профілю пацієнтів Іб групи під впливом призначеного лікування ($M \pm m$)

Показник ліпідного профілю	Група порівнянь				Показник достовірності			
	Іб група (n=27)			Група ІІІ (n=30)	p0-6	p0-12	p6-12	p12-ІІІ
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців					
Загальний Хс, ммоль/л	5,17±1,07	4,98±0,71	4,26±0,54	4,03±0,66	0,46	<0,01*	<0,01*	0,16
ЛПВЩ, ммоль/л	1,17±0,34	1,21±0,47	1,23±0,39	2,27±1,76	0,72	0,55	0,87	0,01*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,11±0,51	3,08±1,24	3,02±0,97	2,71±0,34	0,91	0,67	0,84	0,11
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,77±0,14	0,78±0,61	0,81±0,72	0,83±0,13	0,94	0,78	0,87	0,88
ТГ ммоль/л	4,18±1,44	3,96±1,21	3,54±0,61	1,84±0,26	0,55	0,04*	0,11	<0,01*
КА	2,72±0,34	2,60±0,49	2,39±0,37	2,15±0,43	0,30	<0,01*	0,08	0,03*

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

хворих Іб групи та осіб групи порівняння ($p=0,11$ та $p=0,88$ відповідно). За період проведення дослідження спостерігалось вірогідне зменшення середнього значення рівня тригліцеридів пацієнтів Іб групи через 12 місяців на 15,31% ($p=0,04$), проте середнє значення цього показника через 12 місяців було достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб ($p<0,01$). Як і середнє значення рівня тригліцеридів, середнє значення рівня коефіцієнта атерогенності вірогідно зменшилось через 12 місяців порівняно з вихідними даними на 12,13% ($p<0,01$), але залишалось вірогідно вищим, ніж в у практично здорових осіб ($p=0,03$).

У групі Іб спостерігалось зменшення кількості пацієнтів з атерогенними змінами показників ліпідного обміну, тобто відмічалась тенденція до покращення, хоча вона й не була статистично достовірною ($p>0,05$) (табл.4.25).

Таблиця 4.25.

Розподіл пацієнтів Іб групи за показниками ліпідного профілю в динаміці під впливом призначеного лікування (n; %)

Стан ліпідного профілю	Група порівнянь			Показник достовірності		
	Група Іб (n=27)					
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p		
	n (%)	n (%)	n (%)			
1	2	3	4	5	6	7
Підвищення рівня загального ХС	13 (48,15)	12 (44,45)	8 (29,63)	0,79	0,17	0,27
Зниження рівня ЛПВЩ	9 (33,33)	9 (33,33)	7 (25,96)	1,00	0,56	0,56
Підвищення рівня ЛПНЩ	16 (59,26)	15 (55,56)	13 (48,15)	0,79	0,42	0,59

1	2	3	4	5	6	7
Підвищення рівня ЛПДНЩ	13 (48,15)	12 (44,45)	11 (40,74)	0,79	0,59	0,78
Підвищення рівня ТГ	14 (51,85)	12(44,45)	11(40,74)	0,59	0,42	0,78
Підвищення КА	10 (37,04)	8 (29,63)	8(29,63)	0,57	0,57	1,00
Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p0-6 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування.						

З вищенаведеного можна зробити висновок, що дотримання стандартних рекомендацій щодо харчування та фізичної активності із прийомом розувастатину у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу було достовірно дієвим, але не забезпечило повної корекції показників ліпідного обміну.

В той же час, продемонстроване достовірне зменшення середніх значень показників загального холестерину та ЛПДНЩ, а також відсутність достовірної різниці середніх значень інших показників ліпідного обміну у пацієнтів Іа групи порівняно з такими у практично здорових осіб, доводить високу ефективність запропонованого комплексного лікування.

У групі пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу (група Іа) спостерігалось покращення показників ліпідного обміну на фоні застосування комплексного лікування (табл.4.26). Так, середнє значення рівня загального холестерину пацієнтів Іа групи достовірно зменшилось на 11,42% ($p<0,01$) через 12 місяців лікування порівняно з вихідним рівнем та на 7,75% порівняно з середнім значенням цього показника через 6 місяців ($p=0,04$). Проте, середнє значення рівня загального холестерину пацієнтів Іа групи через 12 місяців було достовірно вищим, ніж середнє значення цього показника у практично здорових осіб ($p<0,01$). Середнє значення рівня ЛПВЩ достовірно збільшилось через 12 місяців лікування на 32,00% ($p=0,01$) порівняно із середнім значенням

Таблиця 4.26.

Динаміка показників ліпідного профілю пацієнтів Іа групи під впливом призначеного лікування (M±m)

Показник ліпідного профілю	Група порівнянь				Показник достовірності			
	Іа група (n=31)			Група ІІІ (n=30)	p0-6	p0-12	p6-12	p12-ІІІ
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців					
Загальний Хс, ммоль/л	5,78±0,85	5,55±0,91	5,12±0,62	4,03±0,66	0,31	<0,01*	0,04*	<0,01*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,00±0,33	1,14±0,46	1,32±0,57	2,27±1,76	0,17	0,01*	0,18	0,01*
ЛПНЩ, ммоль/л	4,30±0,47	4,02±0,71	3,92±0,65	2,71±0,34	0,07	0,01*	0,57	<0,01*
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,80±0,32	1,68±0,75	1,60±0,36	0,83±0,13	0,42	0,03*	0,60	<0,01*
ТГ ммоль/л	4,90±1,49	3,26±2,12	3,08±1,37	1,84±0,26	<0,01*	<0,01*	0,69	<0,01*
КА	4,31±0,45	3,75±1,01	2,99±0,81	2,15±0,43	0,01*	<0,01*	0,002*	<0,01*

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

до лікування, але було вірогідно нижчим, ніж середнє значення цього показника у практично здорових осіб ($p=0,01$). Середні значення ЛПНЩ та ЛПДНЩ через 12 місяців лікування порівняно з вихідними даними достовірно зменшились на 8,84% ($p=0,01$) та на 11,11% ($p=0,03$) відповідно. При цьому, середні значення рівнів ЛПНЩ та ЛПДНЩ у пацієнтів Па групи через 12 місяців лікування були вірогідно вищими, ніж середні значення відповідних показників осіб групи порівняння ($p<0,01$). Зменшення середнього значення рівня тригліцеридів у хворих Па групи виявлено як через 6 місяців порівняно з вихідними даними (на 33,47%, $p<0,01$), так і через 12 місяців порівняно з вихідними даними (на 37,14%, $p<0,01$). Однак, середнє значення рівня тригліцеридів пацієнтів Па групи через 12 місяців було достовірно вище, ніж середнє значення цього показника у практично здорових осіб ($p<0,01$).

Враховуючи, що у пацієнтів Па групи спостерігалось покращення показників ліпідного обміну, коефіцієнт атерогенності теж мав тенденцію до зменшення: через 6 місяців середнє значення цього показника зменшилось на 12,99% ($p=0,01$), а через 12 місяців лікування – на 30,63% ($p<0,01$) в порівнянні з його значенням до початку лікування. Однак, середнє значення рівня коефіцієнта атерогенності у пацієнтів Па групи через 12 місяців лікування було достовірно вищим, ніж середнє значення цього показника у практично здорових осіб ($p<0,01$).

Кількісний розподіл пацієнтів Па групи за показниками ліпідного обміну представлений в таблиці 4.27. Спостерігалось достовірно зменшення кількості пацієнтів Па групи з підвищенням загального холестерину на 38,71% через 12 місяців порівняно з вихідними даними ($p=0,003$), а також з підвищеним рівнем тригліцеридів – на 38,71% порівняно з кількістю пацієнтів до лікування ($p=0,002$). Кількість пацієнтів з підвищеним коефіцієнтом атерогенності достовірно зменшилась як через 6 місяців порівняно з вихідними даними (на 19,36%, $p=0,04$), так і через 12 місяців порівняно з вихідними даними (на 54,84%, $p<0,01$). Достовірним виявилось зменшення кількості хворих цієї групи

з підвищеним коефіцієнтом атерогенності через 12 місяців лікування порівняно з кількістю хворих через 6 місяців – на 35,48% (p=0,01).

Таблиця 4.27.

Розподіл пацієнтів Па групи за показниками ліпідного профілю в динаміці (n; %)

Стан ліпідного профілю	Група порівнянь			Показник достовірності		
	Група Па (n=31)			p		
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців			
	n (%)	n (%)	n (%)	p0-6	p0-12	p6-12
Підвищення рівня загального ХС	20 (64,52)	15 (48,39)	8 (25,81)	0,21	0,003*	0,07
Зниження рівня ЛПВЩ	14 (45,16)	12 (38,71)	10 (32,26)	0,61	0,30	0,60
Підвищення рівня ЛПНЩ	22 (70,97)	21 (67,74)	22 (70,97)	0,78	1,00	0,78
Підвищення рівня ЛПДНЩ	15 (48,39)	15 (48,39)	13 (41,94)	1,00	0,61	0,61
Підвищення рівня ТГ	18 (58,07)	11 (35,48)	6 (19,36)	0,08	0,002*	0,16
Підвищення КА	29 (93,55)	23 (74,19)	12(38,71)	0,04*	<0,01*	0,01*

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p0-6 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Отже, застосування ситагліптину, розувастатину в комбінації з омега-3 ПНЖК та урсодезоксихолевої кислоти серед пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП

продемонструвало позитивний ефект щодо покращення показників ліпідного обміну, проте не забезпечило повної корекції ліпідного обміну.

Серед пацієнтів Пб групи теж спостерігалась статистично вірогідна зміна деяких показників ліпідного обміну через 12 місяців лікування (табл. 4.28). Середнє значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування зменшилось на 7,17% ($p=0,03$), але залишався вірогідно вищим, ніж середнє значення даного показника у практично здорових осіб ($p<0,01$). Середнє значення рівня тригліцеридів через 12 місяців лікування достовірно зменшилось на 16,17% порівняно з вихідними даними ($p=0,035$). Проте, середнє значення даного показника пацієнтів Пб групи через 12 місяців було вірогідно вищим, ніж у практично здорових осіб ($p<0,01$).

Враховуючи наявність зменшення рівня загального холестерину, не дивним виявилось достовірне зменшення середнього значення коефіцієнта атерогенності через 12 місяців лікування порівняно з середнім значенням до лікування – на 13,63% ($p=0,002$). При цьому, при порівнянні середнього значення коефіцієнта атерогенності хворих Пб групи через 12 місяців та відповідного показника осіб контрольної групи виявлено статистично достовірну різницю ($p<0,01$).

Зміна інших показників ліпідного обміну у пацієнтів Пб групи не виявилась статистично вірогідною ($p>0,05$). Середні значення всіх показників ліпідного обміну, окрім середнього значення ЛПДНЩ, через 12 місяців лікування достовірно відрізнялись від середніх значень відповідних показників осіб контрольної групи ($p\leq 0,01$). Середнє значення рівня ЛПДНЩ пацієнтів Пб групи статистично не відрізнялось від середнього значення цього показника практично здорових осіб як до лікування ($p=0,38$), так і через 12 місяців ($p=0,71$). Розподіл пацієнтів Пб групи за показниками ліпідного обміну представлений в таблиці 4.29. Достовірних змін кількості пацієнтів з порушенням показників ліпідного обміну не виявлено ($p>0,05$), хоча й спостерігалась тенденція до зменшення кількості пацієнтів цієї групи із атерогенними змінами ліпідного профілю.

Таблиця 4.28.

Динаміка показників ліпідного профілю пацієнтів ІІб групи (M±m)

Показник ліпідного профілю	Група порівнянь				Показник достовірності			
	ІІб група (n=31)			Група ІІІ (n=30)	p0-6	p0-12	p6-12	p12-ІІІ
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців					
Загальний Хс, ммоль/л	5,72±0,82	5,58±0,68	5,31±0,55	4,03±0,66	0,47	0,03*	0,09	<0,01*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,08±0,34	1,21±0,91	1,27±0,79	2,27±1,76	0,46	0,13	0,61	0,01*
ЛПНЩ, ммоль/л	4,26±0,52	4,12±0,61	4,05±0,47	2,71±0,34	0,34	0,10	0,62	<0,01*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,88±0,28	0,90±0,34	0,86±0,42	0,83±0,13	0,80	0,83	0,68	0,71
ТГ ммоль/л	4,39±1,38	3,99±1,40	3,68±1,21	1,84±0,26	0,26	0,035*	0,36	<0,01*
КА	3,89±0,58	3,65±0,48	3,36±0,67	2,15±0,43	0,08	0,002*	0,06	<0,01*

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

Розподіл пацієнтів Пб групи за показниками ліпідного профілю в динаміці (n; %)

Стан ліпідного профілю	Група порівнянь			Показник достовірності		
	Група Пб (n=31)					
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p		
	n (%)	n (%)	n (%)	p0-6	p0-12	p6-12
Підвищення рівня загального ХС	19 (61,29)	18 (58,07)	17 (54,84)	0,80	0,61	0,80
Зниження рівня ЛПВЩ	16 (51,61)	16 (51,61)	14 (45,16)	1,00	0,61	0,61
Підвищення рівня ЛПНЩ	19 (61,29)	18 (58,07)	17 (54,84)	0,80	0,61	0,80
Підвищення рівня ЛПДНЩ	19 (61,29)	18 (58,07)	18 (58,07)	0,80	0,80	1,00
Підвищення рівня ТГ	24 (77,42)	23(74,19)	22(70,97)	0,77	0,56	0,78
Підвищення КА	30 (96,78)	28 (90,32)	27(87,10)	0,31	0,17	0,69
Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p0-6 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування.						

Таким чином, запропонована програма комплексного лікування виявилась більш ефективною щодо покращення показників ліпідного профілю порівняно зі стандартним лікуванням.

При порівнянні динаміки зміни показників ліпідного обміну (%) пацієнтів Іа та Іаа групи було виявлено, що більш виражене зменшення середніх значень загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПВЩ ($p < 0,01$), тригліцеридів ($p < 0,01$) та

коефіцієнта атерогенності ($p < 0,01$) спостерігалось у хворих Іа групи. Зменшення середніх значень ЛПНЩ та ЛПДНЩ у даних групах статистично не відрізнялось ($p = 0,13$ та $p = 0,21$ відповідно) (рис. 4.6).

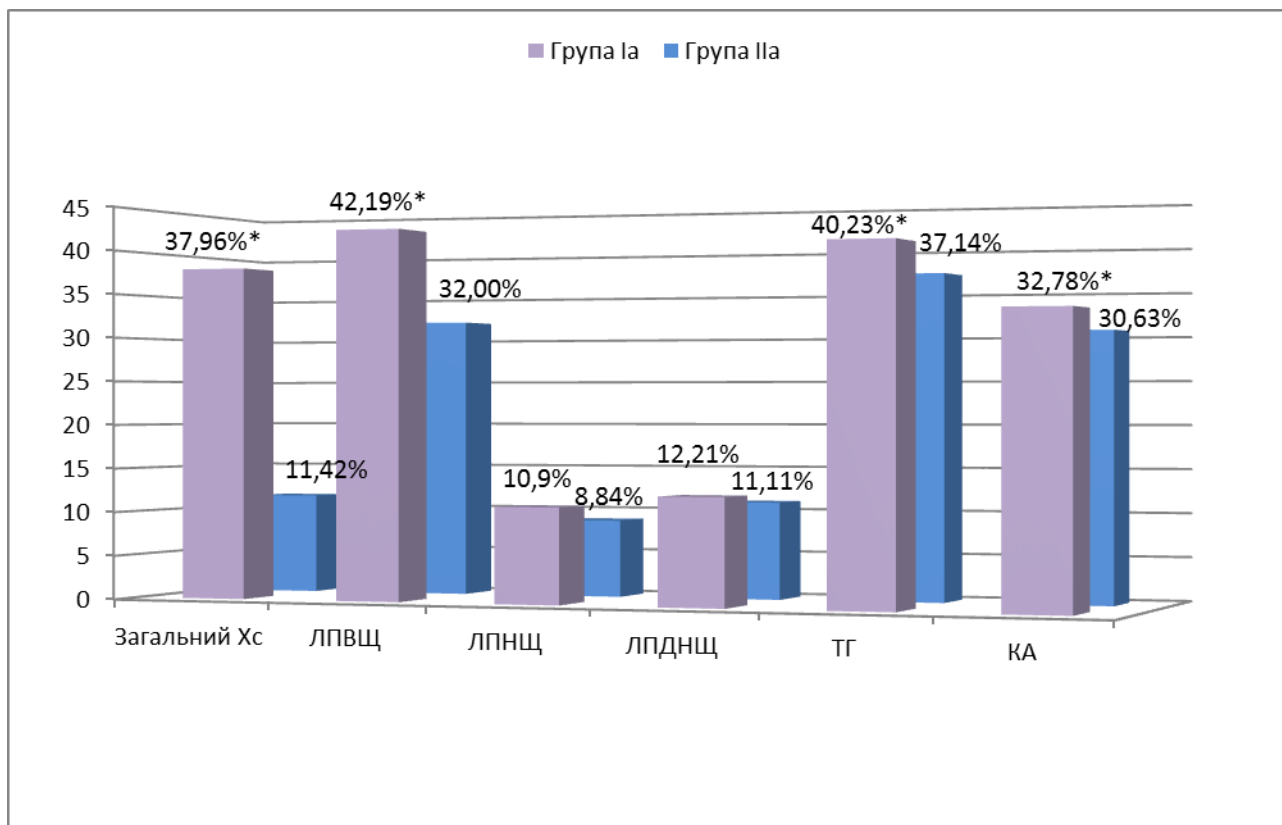


Рис.4.6. Вплив призначеного лікування на ліпідний профіль пацієнтів Іа та ІІа груп (%)

Примітка:* – статистично вірогідна різниця при порівнянні зміни відповідних показників ліпідного обміну пацієнтів Іа та ІІа ($p < 0,01$).

Вищенаведене підкреслює кращу ефективність запропонованого комплексного лікування щодо нормалізації показників ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом порівняно з хворими на НАЖХП та ЦД 2 типу.

4.7. Зміна уражень печінки, за даними УЗД, під впливом лікування

З усіх досліджуваних груп статистично вірогідними виявились зміни під впливом лікування в осіб, які входили до Іа та Іаа груп (табл.4.30). Проте, тільки серед пацієнтів Іа групи спостерігалась повна регресія ознак стеатозу за даними УЗД. Так, у 14,29% пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування зафіксовано відсутність ознак стеатозу за даними УЗД печінки ($p=0,038$). Хоча кількість пацієнтів Іа групи зі стеатозом та стеатогепатитом за період проведення дослідження зменшилась, проте ця зміна кількості хворих не виявилась статистично достовірною ($p>0,05$).

Зміна кількості пацієнтів Іб групи не була статистично вірогідною ($p>0,05$).

В Іаа групі спостерігався перерозподіл пацієнтів в сторону покращення даних УЗД печінки. Так, через 12 місяців лікування кількість пацієнтів зі стеатозом збільшилась на 25,81% ($p=0,03$). Відповідно кількість пацієнтів з стеатогепатитом зменшилась на 25,81% ($p=0,03$).

Статистично достовірної зміни кількості пацієнтів Ібб групи зі стеатозом та стеатогепатитом не виявлено ($p>0,05$).

Враховуючи наявність позитивних змін даних УЗД печінки у пацієнтів Іа та Іаа груп, можна вважати, що обрані медикаментозні підходи щодо лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу були ефективними, проте більш виражене покращення спостерігалось у пацієнтів з предіабетом.

Отже, провівши оцінку ефективності застосування запропонованої терапевтичної схеми для лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у хворих з предіабетом та ЦД 2 типу, виявлено позитивну динаміку основних показників біохімічного аналізу крові, ліпідного та вуглеводного обмінів, а також даних УЗД печінки в досліджуваних групах (групи Іа та Іаа) стосовно таких у групах Іб та Ібб.

Вплив лікування на показники УЗД печінки у обстежених хворих

Стан печінки	Група порівнянь			p0-6	p0-12	p6-12
	Іа група (n=28)					
	До лікування n(%)	Через 6 місяців n(%)	Через 12 місяців n(%)			
Відсутність ознак стеатозу	0(0)	1(3,57)	4(14,29)	0,31	0,038*	0,16
Стеатоз	25(89,29)	25(89,29)	23(82,14)	1,00	0,45	0,45
Стеатогепатит	3(10,71)	2(7,14)	1(3,57)	0,64	0,30	0,55
	Іб група (n=27)					
Стеатоз	22(81,48)	21(77,78)	20(74,08)	0,74	0,51	0,75
Стеатогепатит	5(18,52)	6(22,22)	7(25,93)	0,74	0,51	0,75
	Іа група (n=31)					
Стеатоз	16(51,61)	22(70,97)	24(77,42)	0,12	0,03*	0,56
Стеатогепатит	15(48,39)	9(29,03)	7(22,58)	0,12	0,03*	0,56
	Іб група (n=31)					
Стеатоз	18(58,07)	19(61,29)	18(58,07)	0,80	1,00	0,80
Стеатогепатит	13(41,93)	12(38,71)	13(41,93)	0,80	1,00	0,80

Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p0-6 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці кількості пацієнтів відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

4.8. Динаміка кардіоваскулярного ризику у ході комплексного лікування

Серед пацієнтів усіх груп через 12 місяців лікування виявлено статистично вірогідне зменшення середнього показника кардіоваскулярного ризику (табл. 4.31).

Таблиця 4.31

Вплив лікування на показники кардіоваскулярного ризику у обстежених хворих

Група порівняння		КВР, %	p
Група Ia (n=28)	До лікування	11,26±2,42	p0-6<0,01*
	Через 6 місяців	9,21±1,94	p6-12<0,01*
	Через 12 місяців	7,36±1,65	p0-12<0,01*
Група Ib (n=27)	До лікування	10,10±0,71	p0-6=0,07
	Через 6 місяців	9,51±1,49	p6-12=0,17
	Через 12 місяців	8,84±1,98	p0-12<0,01*
Група IIa (n=31)	До лікування	24,62±2,83	p0-6<0,01*
	Через 6 місяців	19,81±3,64	p6-12<0,01*
	Через 12 місяців	15,62±2,39	p0-12<0,01*
Група IIb (n=31)	До лікування	26,96±4,12	p0-6<0,01*
	Через 6 місяців	23,04±3,95	p6-12<0,01*
	Через 12 місяців	19,05±3,41	p0-12<0,01*
Примітка: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; p0-6 – достовірність різниці показників кардіоваскулярного ризику відповідної групи до лікування та через 6 місяців; p0-12 – достовірність різниці показників кардіоваскулярного ризику відповідної групи до лікування та через 12 місяців; p6-12 – достовірність різниці показників кардіоваскулярного ризику відповідної групи через 6 та 12 місяців лікування; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.			

Однак середні значення показника КВР пацієнтів як Ia групи, так і IIa групи, які отримували запропоновану програму комплексного лікування, були

достовірно нижчим, ніж відповідні показники хворих Іб та Іб груп ($p < 0,01$).

Таким чином, встановлено позитивний вплив проведеного лікування на зменшення КВР у всіх пацієнтів, проте запропонована програма комплексного лікування була ефективнішою, ніж загальноприйнята стандартна терапія.

Проведені дослідження вказують на позитивні клінічні результати лікування у всіх хворих, проте запропонована програма комплексного лікування, яка включала дієтотерапію з розрахунком добового калоражу та збільшенням фізичної активності (помірне фізичне навантаження, щоденні 30-хвилинні прогулянки в швидкому темпі), урсодезоксихолеву кислоту 10 мг/кг/д, розувастатин 10 мг/д та омега 3-ПНЖК 1000 мг/д, була ефективнішою, ніж загальноприйнята комплексна терапія.

Запропонована програма комплексного лікування супроводжувалась нормалізацією антропометричних показників (ІМТ, ОТ, ОТ/ОС) та зменшенням скарг як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу. Також спостерігалась нормалізація показників цитолізу (АЛТ, АСТ) та ліпідного профілю (загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди та коефіцієнт атерогенності) у хворих на НАЖХП та предіабет.

На тлі проведеного лікування у хворих на НАЖХП з предіабетом та ЦД 2 типу суттєво покращились показники вуглеводного обміну (глюкоза крові натще, глікозильований гемоглобін та індекс інсулінорезистентності) та стан печінки, за даними УЗД. Покращення середніх значень показників цитолізу та ліпідного обміну відмічалось і в пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу. Встановлено статистично достовірне зменшення КВР як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і в хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Івачевська В.В. Ефективність застосування ситагліптину та урсодезоксихолевої 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).

2. 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).

3. 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)

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 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 найбільш частою причиною хронічного захворювання печінки в усьому світі [180, 105]. У загальній популяції поширеність НАЖХП складає біля 30% [112], 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 [105, 48]. Дослідження останніх років вказують на те, що НАЖХП сприяє розвитку ЦД 2 типу, і вважається незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань [166, 189].

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

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 післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «УжНУ».

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 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. Для вивчення інших поставлених нами задач всіх пацієнтів з НАЖХП було поділено на 2 групи: пацієнти з НАЖХП та предіабетом; пацієнти з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу.

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.

Отже, 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/AHA 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 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.

З огляду на те, що у пацієнтів з предіабетом та НАЖХП було виявлено дуже високий кардіоваскулярний ризик, всі хворі отримували розувастатин. До

того ж, всі пацієнти дотримувались дієтичних рекомендацій та виконували щоденні 30-хвилинні піші прогулянки.

Таким чином, спільним для всіх пацієнтів був прийом розувастатину, а для хворих з цукровим діабетом 2 типу – ще й метформіну. В той час, як пацієнти досліджуваної групи отримували також ситагліптин (при наявності цукрового діабету 2 типу), омега-3 ПНЖК та урсодезоксихолеву кислоту.

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, які отримували запропоноване комплексне лікування ($p < 0,01$). Причому, найбільший відсоток зменшення маси тіла відзначався у пацієнтів з ЦД 2 типу, що, ймовірно, зумовлено більшою масою тіла до лікування. Адже середнє значення ІМТ вказувало на ожиріння I ступеня, 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 лікування.

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, середній показник загального холестерину пацієнтів з НАЖХП та предіабетом досліджуваної групи (група Ia) через 12 місяців лікування зменшився на 37,96% ($p < 0,01$), середній показник 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% ($p < 0,01$). Середній показник рівня ліпопротеїдів збільшився 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 осіб 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 з НАЖХП та предіабетом порівняно з пацієнтами з НАЖХП та ЦД 2 типу ($p < 0,01$). Зменшення середніх значень ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності у пацієнтів даних 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 (Іб 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 Іб групи не була статистично достовірною ($p > 0,05$). Як у пацієнтів Іб групи, так і у пацієнтів Іб 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 при перших проявах порушень вуглеводного обміну у пацієнтів з НАЖХП.

Статистичний аналіз показників вуглеводного обміну демонструє покращення показників у пацієнтів Іа та Іаа 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-ІR – 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 Іаа групи спостерігалась тенденція до компенсації цукрового діабету 2 типу: середнє значення рівня глюкози крові натще через 12

місяців лікування зменшилось на 23,05% ($p < 0,01$). Середнє значення показника глікозильованого гемоглобіну через 12 місяців зменшилось на 24,37% ($p < 0,01$), а середнє значення індексу HOMA-IR – на 24,02% ($p < 0,01$).

Серед пацієнтів Пб групи через 12 місяців лікування спостерігалось статистично вірогідне зростання середнього значення індексу HOMA-IR на 10,69% ($p < 0,05$).

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.

При цьому, беручи до уваги зростання показника інсулінорезистентності у пацієнтів Пб групи, а також відсутність достовірних змін середніх значень рівня глюкози крові натще та глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів Іб та Пб груп, можна вважати, що застосування тільки немедикаментозного лікування та розувастатину у пацієнтів з НАЖХП на фоні предіабету та ЦД 2 типу є недостатнім для попередження прогресування порушень вуглеводного обміну. Аналізуючи окремі біохімічні показники крові 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 Пб 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 Пб групах 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 Пб 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 обміну 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 урсодезоксихолевої 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська [та ін.] // УКЖ.— 2011. — №12. — С.12—19.
2. Анохина Г.А. Митохондриальные нарушения, их роль в патогенезе жировой болезни печени и особенности лечения / Г.А. Анохина, Н.В. Харченко // Здоровье Украины. — 2012. — № 1 (23). — С. 58—59.
3. Анохина Г.А., Харченко В.В. Патогенетические аспекты профилактики и лечения фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом / Г.А. Анохина, В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 4 (72). — С. 82—86.
4. Бабак О. Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия терапии / О.Я.Бабак // Здоров'я України. — 2009. — № 6(1). — С. 14—15.
5. Бабак О.Я. Достижения и перспективы гастроэнтерологии / О.Я.Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 6 (50). — С. 6—25.
6. Бабак О.Я. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови / О. Я. Бабак, Е. А. Лапшина // Сучасна гастроентерологія. — 2016. — № 2. — С. 15—20.
7. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерол.— 2010.— №4 (54).— С. 816.
8. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4 (30). — С. 8—12.
9. Бивалькевич Н.В. Взаимосвязь экспрессии гемоксигеназы-1 и активности апоптотических процессов в печени крыс при неалкогольном

- стеатогепатите. / Н.В. Бивалькевич, Ю.К. Караман // Pacific Medical Journal. — 2013. — № 3. — С. 25 — 28.
10. Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени / П.О. Богомолов, Г.В. Цодиков // Справочник поликлинического врача. — 2006. — Том 4. — №1. — С. 2.
 11. Буеверов А.О. Многоликий стеатогепатит / А.О. Буеверов // Клини. перспективы гастроэнт., гепатологии. — 2012. — № 3. — С. 3—9.
 12. Буеверов А.О. Поражение печени как компонент метаболического синдрома: ИР с позиции гепатолога / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Качество жизни. Медицина. — 2008. — №3(26). — С.7—15.
 13. Буеверова Е.Л. Атерогенная дислипидемия и печень / Е.Л. Буеверова, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. — 2008. — Том 8. — № 1. — С. 17—23.
 14. Вахрушев Я.М. Жировой гепатоз / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова // Тер. арх. — 2006. — Т. 78. — №11. — С. 83—86.
 15. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда? / Е.И. Вовк // РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2011. — №17. — С. 1038—1047.
 16. Гастроэнтерология. Гепатология / под ред. Николаса А., Бунаж. Ники Р. Колледжа и др.; пер. с англ. под ред. В.Т.Ивашкина. — М.: ООО «Рид Элсивер». — 2009. — С.152—154.
 17. Губергриц Н.Б. Синдром повреждения клеток (цитоллиза) в практике гастроэнтеролога: диагностика и терапевтическая тактика / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко // Новости медицины и фармации. — 2008. — №251. — С. 9—15.
 18. Заболевания печени и желчевыделительной системы / Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блум ; пер. с нем.; под общ. ред. Акад. РАМН В.Т.Ивашкина, проф. А.А. Шептулина. — М.: МЕДпресс-информ. — 2009. — С 200.

19. Зайченко О.Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени / О.Е. Зайченко // Сучасна гастроентерол.— 2014.— № 1 (75).— С. 130—138.
20. Звенигородская Л.А. Атеросклероз и органы пищеварения. / Л.А. Звенигородская. — Москва, Медпрактика-М. — 2011. — С. 152—166.
21. Звенигородская Л.А. Клинико–функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом / Л.А. Звенигородская // Consilium Medicum. — 2007. — № 2. — С. 3—10.
22. Звягинцева Т.Д. Метаболический синдром и органы пищеварения / Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 38—39.
23. Звягинцева Т.Д. Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее / Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. // Здоров'я України. — 2009. — №. 1–2. — С. 68—69.
24. Звягинцева Т.Д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита / Т.Д. Звягинцева // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 3. — С. 35—42.
25. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин // Москва. — 2015.
26. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Москва. — 2012. — 25с.
27. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? / В.А. Исаков //Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд. — 2008. — №1 (5). — С. 372—374.
28. Использование компьютерной программы для определения степени риска коронарных событий у лиц с метаболическим синдромом, по результатам пятилетнего наблюдения / О.Н. Кравцова, О.М. Драпкина, А.О Буеверов [и др.] // Кремлевская медицина. — 2006. — №2. — С. 15—17.

29. Коваленко В.М. Калькулятор кардіоваскулярного ризику / В.М. Коваленко // Здоров'я України.— 2010.— №3 (тематичний номер).— С. 6.
30. Колеснікова О.В. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня кардіоваскулярного ризику / О.В. Колеснікова, О.Я. Бабак, Т.А. Соломенцева, О.Г. Курінна, К.О. Ситник // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 6. — С. 7—12.
31. Комшилова К.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К.А. Комшилова, Е.А. Трошина, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 3. — С. 3—11.
32. Кособян Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. — 2010. — №1. — С. 55—64.
33. Лутай М.И. Эффективность статинотерапии: доказательная медицина и реальная клиническая практика / М.И. Лутай // Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія : тематичний номер. — Київ. — 2016. — № 3(46). — С. 3.
34. Малышев П.П., Иванова К.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты диагностики и лечения / П.П. Малышев, К.В. Иванова // Consilium Medicum, Гастроэнтерология. — 2010. — №2. — С. 2.
35. Маркери імунного запалення і ендотеліальна функція у хворих на ішемічну хворобу серця з інсулінорезистентністю і цукровим діабетом на фоні прийому аторвастатину / І.М. Фуштей, С.Л. Подсевахи́на, З.В. Лакун [та ін.] // Сучасні медичні технології. — 2009. — №1. — С.36—40.
36. Марущак М.І. Механізми формування метаболічних порушень при діабетичному стеатогепатиті / М.І. Марущак, М.М. Антонічев, Л.П. Мазур // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2 (70). — С. 30—34.

37. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени / Е.Г. Борисенко, Н.Н. Кравцова, С.А. Чорбинская // Врач. — 2009. — №3. — С.26—29.
38. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности / Л.А. Звенигородская, С.Г. Хомерики, Е.Г. Егорова // Русский медицинский журнал. — 2008. — Том 16. — №4. — С. 161—165.
39. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза / Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун, О.Е. Платонова, Т.И. Ушакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — №7. — С. 20—24.
40. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневиц, Ю.А. Кравчук, А.В. Бращенко // Лечащий врач. — 2008. — №2. — С. 29—32.
41. Некоторые клиничко-патогенетические и терапевтические аспекты течения СД 1 типа под влиянием жировой дистрофии печени / В.Н. Хворостинка, О. В. Лахно, О. И. Цивенко, Ю. А. Корюшко // Междунар. эндокрин. журн. — 2009. — №3 (21). — С. 26—35.
42. Особенности лечения неалкогольного стеатогепатита больных сахарным диабетом / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 2 (58). — С. 60—64.
43. Особенности частоты и структуры сочетанной эндокринной патологии по данным клиники Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины / Н. А. Кравчун, О. В. Землянищина, И.В. Чернявская // Пробл. эндокрин. патол. — 2009. — №1. — С. 12—15.
44. Паньків В.І. Піоглітазон: роздуми про реальність і перспективи використання / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2012. — № 1. — С. 69—73.
45. Пархоменко О.М. Кардіопротекція при ішемії міокарда. Можливості та перспективи / О.М. Пархоменко // Науково-практична конференція,

- присвячена 140-річчю від дня народження М.Д. Стражеска. — Київ. — 2016.
46. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2011. — №19 (28). — С. 1717.
 47. Петрова Ю.Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом / Ю.Н. Петрова // Междунар. эндокринолог. журн. — 2007. — №6 (12).
 48. Подимова С.Д. Неалкогольный стеатогепатит в очередной раз привлёк внимание медицинских работников / С.Д. Подимова, Ю. Сорокина // Медсестра. — 2012.— № 9.— С.23 — 24.
 49. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / Т.Е. Полунина // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2012. — №2. — С. 5—9.
 50. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2012. — №1. — С. 35—40.
 51. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — №4 (30). — С. 13.
 52. Ранние признаки атеросклероза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Г.Д. Фадеенко, Т.А. Соломенцева, И.Э. Довганюк, К.А. Сытник // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 4 (78). — С. 32—38.
 53. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

54. Селивестров П.В. Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени / П.В. Селивестров, В.Г. Радченко // РЖГГК. — 2014. — № 4. — С. 39—44.
55. Семендяева М. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема / М. Е. Семендяева // Клиническая практика. — 2012. — № 2. — С. 71—80.
56. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю.М. Сіренко. — Донецьк. — 2011. — 288 с.
57. Скрыпник И.Н. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатит в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового перспективного исследования DIREG_L_04443 // Сучасна гастроентерол. — 2013. — №.2 (70). — С. 64—71
58. Скрыпник И.Н. Роль гипоксии в развитии заболеваний органов пищеварения и обоснование применения антигипоксантов в гастроэнтерологии / И.Н. Скрыпник, А.В. Вахненко // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4 (54). — С. 90—100.
59. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени / Е.Н. Зиновьева, С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева // ЭФ. Гастроэнтерология. — 2012. — №4. — С. 1—6.
60. Статиновый гепатит / Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник, Е.А. Черкашова, Л.И. Ефремов //Трудный пациент. — 2009. — Том 7. — №4. — С. 44—49.
61. Степанов Ю.М. Оцінка ефективності гепатопротектора Гепа Веда у хворих із патологією печінки / Ю.М. Степанов, Н.Д. Чухрієнко, А.В. Саленко, Ю.С. Бреславець, М.Л. Плещенко, Ж.В. Степанова // Гастроентерологія. — 2015. — № 2. — С. 29—32.
62. Степанов Ю.М., Філіппова О.Ю. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу? / Ю.М. Степанов, О.Ю. Філіппова // Гастроентерологія. — 2013. — № 2 (48). — С. 97—106.

63. Сторожаков Г.И. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивкова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 2. — С. 3—10.
64. Терещенко Ю.А. Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: этапы диагностического поиска / Ю.А. Терещенко, С.Ю. Терещенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014 — № 1. — С. 29—38.
65. Ткаченко Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Л.Н. Белоусова [и др.]. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2008. — № 2. — С. 92—96.
66. Торопчин В.І. Стан ліпопероксидації у хворих на стеатоз печінки, поєднаний з синдромом хронічної втоми / В.І. Торопчин // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 6 (56).— С. 24—27.
67. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит» / Н.В. Харченко, М.К. Хобзей, О.М. Ліщишина [та ін.].Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014.
68. Фадеенко Г.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить? / Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — №1 (45). — С. 55—61.
69. Фадеенко Г.Д. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Укр. терапевт. журн. — 2005. — № 1.— С. 100—106.
70. Фадеенко Г. Д. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих / Г. Д. Фадеенко, В. А. Чернишов // Український терапевтичний журнал. — 2014. — № 2. — С. 10—20.

71. Фиброз печени при метаболическом синдроме и методы его диагностики / Чорбинская С., Борисенко Е., Спесивцев В. // Врач. — 2009. — №8. — С. 2—5.
72. Філіппова О.Ю. Стан перекісного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатоз печінки з патологією біліарного тракту / О.Ю. Філіппова // Вісник морфології. — 2010. — № 16 (4). — С. 831—834.
73. Харченко Н.В. Использование функционального питания в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, А.М. Пилецкий [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. — Вип. 17, книга 3. — К., 2008. — С. 390—397.
74. Харченко Н.В. Коррекция нарушений функционального состояния печени, содержания липидов, гомоцистеина в крови, эндотелиальной функции и энергетического обмена у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с гипертонической болезнью / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 1 (57). — С. 27—32.
75. Хухліна О.С. Стан фіброзування печінки та його наслідки у хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідним ожирінням та гіпертонічною хворобою у динаміці лікування препаратами Гепадиф, езетиміб та фозиноприл / О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик, А.А. Антонів // Нов. мед. и фарм. — 2013. — № 451. — С. 24—26.
76. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины / В.В. Чернявский // Новости медицины и фармации. — 2011. — №4. — С. 354.
77. Шварц В.Я. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа / В.Я. Шварц //Терапевтический архив . — 2009 . — Том 81, N 10 . — С. 74—80.

78. Шварц В.Я. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6 / В.Я. Шварц // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8. — № 3. — С. 3—10.
79. Шевчук В.В. Зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при неалкогольному стеатогепатиті у хворих з метаболічним синдромом / В.В. Шевчук, О. І. Федів // Вісник проблем біології і медицини. — 2013. — Вип. 3(1). — С. 276—279.
80. Шульпекова Ю. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю.О. Шульпекова // Фарматека. — 2007. — №6 (141). — С. 48—53.
81. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени / Ю.О. Шульпекова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012 — № 1. — С. 45—56.
82. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader [et al.] // Hepatology. — 2010. — Vol. 52. — P. 79—104.
83. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto [et al.] // J Hepatol. — 2010. — №53. — P. 372—384.
84. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH: EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease» Bologna, Italy / V. Ratziu [et al.] // Program and Abstracts. — 2009. — P. 29.
85. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver / R. Pais, F. Charlotte, L. Fedchuk [et al.]. // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 59 (3). — P. 550—556.
86. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, K.D. Lindor // Ann. Epidemiol.— 2007. — №17. — P. 863—869.

87. Adipokines and cytokine in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a case control study / R. Kumar, K. Madan, S. Prakash [et al.] // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 52 (1). — P. 147.
88. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease / E. Fabbrini, B. S. Mohammed, F. Magkos [et al.]. // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 424—431.
89. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Singh, P.P. Singh, A.G. Singh [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2013. — №108. — 881—91.
90. Anty R. Liver fibrogenesis and metabolic factors / R. Anty, M. Lemoine // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* — 2011. — №35(Suppl.). — S. 10—20.
91. Argo C.K. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. / C.K. Argo, S.H. Caldwell // *Clin Liver Dis.* — 2009. — Vol. 13. — P.511—531.
92. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease / G. Targher, L. Bertolini, L. Scala [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* — 2007. — №17. — P. 517—524.
93. Balsano C. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism / C. Balsano, A. Alisi, V. Nobili // *Curr. Drug. Targets.* — 2009. — № 10 (6). — P. 505—512
94. Berg W.M. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / W.M. Berg // *Gut.* — 2006. — 55. — 1650-1660.
95. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis/ U. Beuers // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* — 2006. — 3. — P 318—328.
96. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? / J.M. Hui, A. Hodge, G.C. Farrell [et al.] // *Hepatology.* — 2004. — №40. — P. 46—54.

97. Bhupathiraju S.N. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns / S.N. Bhupathiraju, K.L. Tucker // *Clin Chim Acta.* — 2011. — №412. — P. 1493—1514.
98. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (The RAED 2 Randomized Trial) / E. Bacchi, C.Negri, G. Targher [et al.] // *Hepatology.* — 2013.— №58. — P. 1287—1295.
99. Caldwell S. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / S. Caldwell, C. Argo // *Dig Dis Sci.* – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 162–168.
100. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echo-cardiographic and tissue Doppler imaging assessment / S. Goland, S. Shimoni, T. Zornitzki [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — №40. — P. 949—955.
101. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention / J. Frohlich, A. Al-Sarraf // *Cardiovasc Pathol.* — 2013. — №22. — P. 16—18.
102. Carmiel-Haggai M. A high-fat diet leads to the progression of nonalcoholic fatty liver disease in obese rats / M. Carmiel-Haggai, A. I. Cederbaum, N. Nieto // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19 (1). — P. 136—138.
103. Chang C. Y. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents / C.Y. Chang, C.K. Argo, A.M. Al-Osaimi, S.H. Caldwell // *J Clin Gastroenterol.* — 2006.— Vol.40. — P. 51—60.
104. Chang Y. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men / Y. Chang, S. Ryu, E. Sung et al. // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1419—1425.
105. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 / Z.M. Younossi, M. Stepanova, M. Afendy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — №9. — P. 524—530.

106. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis / H. Miyaaki, T. Ichikawa, K. Nakao [et al.] // *Liver Int.* — 2008. — №28(4). — P. 519—524.
107. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver diseases / A.M. Zivkovic, J.B. German, A.J. Sanyal // *Am J Clin Nutr.* — 2007. — №86. — P. 285 — 300.
108. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes / A. Sinha, M. Rajan, T. Hoerger [et al.] // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33. — P. 695—700.
109. Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / N. Méndez-Sánchez, M. Arrese, D. Zamora-Valdés [et al.] // *Liver Int.* — 2007. — №27(4). — P. 423—433.
110. Das S.K. Liver Disease / S.K. Das, V. Balakrishna // *Ind J Clin Bioche.* — 2011. — Vol. 26 (2). — P. 202—209.
111. Day C. P. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies/ C. P. Day // *Clin. Med.* — 2006. — Vol. 6. — P. 19–25.
112. De Alwis N.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears / N.M. De Alwis, C.P. Day // *J. Hepatol.* — 2008. — №48. — P.104—112.
113. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease / V.W. Wong, J. Vergniol, G.L. Wong [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51, № 2. — P. 454—462.
114. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases: a prospective multicenter study. / V. Ledinghen, V. Ratziu, X. Causse [et al.]. // *J Hepatol.* — 2006. — Vol. 45. — P.592—599.
115. Disease progression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. / V.W.S. Wong, G.L.H. Wong, P.C.L. Choi [et al.] // *Gut.* — 2010. — № 59. — P. 969—974.

116. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes / M. Lazo, S. Solga, A. Horska [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 2156—2163.
117. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels / M.J. Tikkanen, R. Fayyad, O. Faergeman [et al.] // *Int J Cardiol*. — 2013. — №168. — P. 3846—3852.
118. Effect of multifactorial treatment on nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study / V.G. Athyros, D.P. Mikhailidis, T.P. Didangelos [et al.] // *Curr Med Res Opin*. — 2006. — №22. — P. 873—883.
119. El-Zayadi A.R. Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer // A.R. El-Zayadi // *World J. Gastroenterol*. — 2008. — № 14 (26). — P. 4120—1126.
120. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // *Dig. Dis*. — 2010. — Vol. 28. — P. 155—161.
121. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. [et al.] // *Eur Heart J*. — 2013. — №34. — P. 2159—2219.
122. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald [et al.] // *Eur. heart J*. — 2003. — №24. — P. 987—1003.
123. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / S.E. Keating, D.A. Hackett, J. George [et al.] // *J Hepatol*. — 2012. — №57. — P. 157—166.
124. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC Study /

- S. Lim, J.H. An, H. Shin [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2012. — №77(2). — P. 215—223.
125. Farrell G. C. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Executive summary / G.C. Farrell, S.K. Chitturi, G. Lau et al. // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2007. — Vol. 22. — P. 775—777.
126. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance / J.L. Newton, D.E. Jones, E. Henderson [et al.] // Gut. — 2008. — №57. — P. 807—813.
127. Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound / A.M. Almeida, H.P. Cotrim, D.B. Barbosa [et al.]. // World J Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14 (9). — P. 1415—1418.
128. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity / P.L. Liew, W.J. Lee, W. Wang [et al.] // Obes. Surg. — 2008. — №18(7). — P. 847—853.
129. Fatty Liver Is Associated with Insulin Resistance, Risk of Coronary Heart Disease, and Early Atherosclerosis in a Large European Population / A. Baldelli, M. Kozakova, K. Hojlund [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 49, №5. — P. 1537—1544.
130. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. / S. Dam-Larsen, U. Becker, M.B. Franzmann [et al.]. // Scand J Gastroenterol. — 2009. — Vol. 44 (10). — P. 1236—1243.
131. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines / F. Nascimbeni, R. Pais, S. Bellentani [et al.] // J Hepatol. — 2013. — №59. — P. 859—871.
132. Gaiani S. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography / S. Gaiani, A. Avogaro, G.C. Bombonato // Journal of Ultrasound. — 2009. — Vol. 12. — P. 1—5.

133. Gastaldelli A. Fatty Liver Is Associated with Insulin Resistance, Risk of Coronary Heart Disease, and Early Atherosclerosis in a Large European Population / A. Gastaldelli, M. Kozakova, K. Hultlund // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49. — P. 1537-1544.
134. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / P. Dongiovanni, L. Valenti, R. Rametta [et al.]. // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. 267—273.
135. Glatz J.F. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease / J.F. Glatz, J.J. Luiken, A. Bonen // *Physiol. Rev.* — 2010. — Vol. 90. — P. 367—417.
136. Global prevalence of diabetes / S. Wild, M. Bchir, G. Roglic [et al.] // *Diabetes Care*. — 2004. — №27. — P. 1047—1053.
137. Grune T. Markers of oxidative stress in ICU clinical settings: present and future / T. Grune, M.M. Berger // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 2007. — Vol 10. — P. 712—717.
138. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. / J.B. Schwimmer, M.A. Celedon, J.E. Lavine [et al.]. // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136 (5). — P. 1585—1592.
139. Hsueh W A. Renin-Angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension / W.A. Hsueh, K. Wyne // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. — 2011. — №13. — P. 224—237.
140. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2 / P. Pignatelli, R. Carnevale, D. Pactori [et al.] // *Circulation*. — 2012. — №126. — P. 92—103.
141. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials / G. Musso, M. Cassader, F. Rosina [et al.] // *Diabetologia*. — 2012. — №55. — P. 885—904.

142. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. / S.E. Baumeister, H. Volzke, P. Marschall [et al.]. // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 134 (1). — P. 85—94.
143. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease / A.E. Feldstein [et al.] // *Hepatology*. — 2006. — №44. — P. 27—33.
144. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men / K.F. Petersen, S. Dufour, J. Feng [et al.]. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2006. — Vol. 103. — P. 18273—18277.
145. Increased Risk of Cardiovascular Disease in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causal Effect or Epiphenomenon? / G. Targher, F. Marra, G. Marchesini // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51. — №11. — P.1947—1953.
146. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis / K. Yamaguchi, L. Yang, S. McCall [et al.]. // *Hepatology*. — 2007. — № 45. — P. 1366—1374.
147. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms / E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni [et al.]. // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 634—642.
148. Ischemic Heart Disease. 130 Questions & Answers. 2nd Edition / R. Ferrari, M. Lettino, C. Ceconi [et al.]. — Servier. — 2006.
149. Johnson N.A. Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease / N.A. Johnson, J. George // *Hepatology*. — 2010. — №52. — P. 370—381.
150. Kleiner D. Non-alcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. / D. Kleiner, E. Brunt // *Semin Liver Dis*. — 2012. — Vol. 32. — P. 3—13.

151. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review / C. Thoma, C.P. Day, M.I. Trenell // *J Hepatol.* — 2012. — №56. — P. 255—266.
152. Lonardo A. Potential for statins in the chemoprevention and management of hepatocellular carcinoma / A. Lonardo, P. Loria // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2012. — №27. — P. 1654—1664.
153. Marik P.E. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review / P.E. Marik, J. Varon // *Clin Cardiol.* — 2009. — №32. — P.365—372.
154. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis / M.O. Rakoski, A.G. Singal, M.A. Rogers [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2010. — №32. — P. 1211—1221.
155. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis / A. Galassi, K. Reynolds, J. He // *Am J Med.* — 2006. — №119. — P.812—819.
156. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis / H. Zhang, C. Gao, L. Fang [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* — 2013. — №48. — P. 78—87.
157. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies / H.P. Chen, J.J. Shieh, C.C. Chang [et al.] // *Gut.* — 2013. — №62. — P. 606—615.
158. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors / M.C. Roncaglioni, M. Tombesi, F. Avanzini [et al.] // *N Engl J Med.* — 2013. — №368. — P. 1800—1808.
159. NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee / P. Loria, L.E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.] // *Dig Liver Dis.* — 2010. — №42(4). — P. 272—282.

160. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes / E. Bugianesi, E. Vanni, G. Marchesini // *Curr Diab Rep.* — 2007. — №7. — P. 175—180.
161. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children / L. Pacifico, V. Cantisani, P. Ricci [et al.] // *Pediatric Research.* — 2008. — Vol. 63. — №4. — P. 423—427.
162. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Noninvasive Methods of Diagnosing Hepatic Steatosis / *Saudi J Gastroenterol.* — 2015. — №21(2). — P. 64–70.
163. Noninvasive assessment of liver fibrosis / S.M. Martínez, G. Crespo, M. Navasa [et al.] // *Hepatology.* — 2011. — №53(1). — P. 325—335.
164. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis / C. Fierbinteanu-Braticevici, I. Dina, A. Petrisor [et al.] // *World J Gastroenterol.* — 2010. — №16(38). — P. 4784 — 4791.
165. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / I. N. Guha, J. Parkes, P. R. Roderick [et al.] // *Gut.* — 2006. — №55(11). — P. 1650—1660.
166. Physical activity, high-sensitivity C-reactive protein, and total and cardiovascular disease mortality in type 2 diabetes / T. Vepsäläinen, M. Soinio, J. Marniemi [et al.] // *Diabetes Care.* — 2011. — №34. — P. 1492—1496.
167. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study / A. Neumann, A. Weill, P. Ricordeau [et al.] // *Diabetologia.* — 2012. — №55. — P. 1953—1962.
168. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials / A.M. Lincoff, K. Wolski, S.J. Nicholls [et al.] // *JAMA.* — 2007. — №298. — P. 1180—1188.
169. Predictive accuracy of the Framingham Coronary Risk Score in British Men: prospective cohort study / P. Brindle, J. Emberson, F. Lample [et al.] // *BMJ.* — 2003. — №327. — P. 1267—1270.
170. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: Comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in

- younger Asian patients / J.W. Park, G. Jeong, S.J. Kim [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2007. — №5. — P. 23.
171. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations / J. Foucher, L. Castera, P.H. Bernard [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2006. — Vol. 18, № 4. — P. 411-412.
172. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology*. — 2005. — №42. — P. 44—52.
173. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography / V.W. Wong, W.C. Chu, G.L. Wong [et al.] // *Gut*. — 2012. — №61. — P. 409—415.
174. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.]. // *Diabetes Care*. — 2007. — № 30. — P. 1212—1218.
175. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C.D. Williams, J. Stengel, M.I. Asike [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — №140. — P. 124—131.
176. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. / S. Zelber-Sagi, D. Nitzan-Kaluski, Z. Halpern, R. Oren // *Liver Int*. — 2006. — Vol. 26 (7). — P. 856—863.
177. Prevalence of risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. / J.Y. Lee, K.M. Kim, S.G. Lee [et al.]. // *J Hepatol*. — 2007. — Vol. 47. — P. 239—244.

178. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / Q.M. Anstee, G. Targher, C.P. Day // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2013.— №10.— P. 330—344.
179. Rabl C. The impact of bariatric surgery on nonalcoholic steatohepatitis / C. Rabl, G.M. Campos // *Semin Liver Dis.* — 2012. — №32. — P. 80—91.
180. Regular exercise is associated with a reduction in the risk of NAFLD and decreased liver enzymes in individuals with NAFLD independent of obesity in Korean adults / J. Bae, S. Suh, S. Park [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — №7.
181. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss / K. Hallsworth, G. Fattakhova, K.G. Hollingsworth [et al.] // *Gut.* — 2011. — №60. — P. 1278—1283.
182. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1341—1350.
183. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes—pathogenesis and clinical relevance / M. Roden // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 2. — №6. — P. 335—348.
184. Rosuvastatin as a novel treatment of nonalcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients / S. Antonopoulos, S. Mikros, M. Mylonopoulou [et al.] // *Atherosclerosis.*— 2006.—№84.— P. 233—234.
185. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a posthoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios [et al.] // *Lancet.*— 2010.— №376.— P. 1916—1922.
186. Standards of Medical Care in Diabetes 2012 / *Diabetes care.* — 2012. — Vol. 35. — Supp. 1
187. Statins as antithrombotic drugs / F. Violi, C. Calvieri, D. Ferro [et al.] // *Circulation.* — 2013. — №127. — P. 251—257.

188. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34. — P. 274—285.
189. Targher G. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications / G. Targher, C.D. Byrne // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2013. — №98. — P. 483—495.
190. Telmisartan attenuates progression of steatohepatitis in mice: role of hepatic macrophage infiltration and effects on adipose tissue / H. Kudo, Y. Yata, T. Takahara [et al.] // *Liver Int.* — 2009. — №29. — P. 988—996.
191. The cardiovascular safety of diabetes drugs—insights from the rosiglitazone experience / W.R. Hiatt, S. Kaul, R.J. Smith // *N Engl J Med.* — 2013. — №369. — P. 1285—1287.
192. The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis / D. Schuppan, M.D. Gorrell, T. Klein [et al.] // *Liver Int.* — 2010. — №30. — P. 795—808.
193. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol.107. — P. 811—826.
194. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis / G. Lutchman, A. Modi, D.E. Kleiner [et al.] // *Hepatology.* — 2007. — №46. — P. 424—429.
195. The influence of body composition, fat distribution, and sustained weight loss on left ventricular mass and geometry in obesity / D. Kardassis, O. Bech-Hanssen, M. Schönander [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* — 2012. — №20. — P.605—611.

196. The Munster Heart Study (PROCAM) / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // European Heart Journal.— 1998.— №19 (Suppl. A).— A2—A11.
197. The Relation between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Risk of Coronary Heart Disease in Koreans / S. Y. Choi, D. Kim, H. J. Kim [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. — 2009. — Vol. 104. — №8. — 1953—1960.
198. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis / B. Palmentieri, I. de Sio, V. La Mura [et al.] // Dig Liver Dis. — 2006. — №38(7). — P. 485 — 489.
199. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues / V. Ratziu, S. Caldwell, B.A. Neuschwander-Tetri // Hepatology. — 2010. — №52 — P. 2206—2215.
200. TNF- α Antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome / T.L. Stanley, M.V. Zanni, S. Johnsen [et al.]. // J Clin Endocrinol Metab. — 2011. — Vol. 96 (1). — P. 146—150.
201. Treatment of atherogenic liver based on the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: a novel approach to reduce cardiovascular risk? / M. Maurantonio, S. Ballestri, M.R. Odoardi [et al.] // Arch Med Res. — 2011. — №42. — P. 337—353.
202. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men / Y. Chang, S. Ryu, E. Sung [et al.]. // Gut. — 2009. — Vol. 58 — P. 1419—1425.
203. WHO Fact sheet N°317. Updated January 2015.
204. Younossi Z.M. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 28 (1).— P. 2—12.

Мічиганський скринінг – тест (опитувальник GAGE)

№	Питання
1	Чи виникало у Вас відчуття того, що Вам слід скоротити вживання спиртних напоїв?
2	Чи викликало у Вас відчуття роздратування, якщо хтось з оточуючих (друзів, родичів) говорив Вам про необхідність скоротити вживання спиртних напоїв?
3	Чи відчували Ви відчуття провини, пов'язане з вживанням спиртних напоїв?
4	Чи виникало у Вас бажання взяти спиртне, як тільки Ви прокидалися після епізоду вживання алкогольних напоїв?

Оцінка: Кожна відповідь оцінюється, як 0 (ні) або 1 (так), загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю.

Тест AUDIT

Запитання	0	1	2	3	4
1. Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?	Ніколи	Раз на місяць чи менше	2 – 4 рази на місяць	2 – 3 рази на тиждень	4 та більше разів на тиждень
2. Яка Ваша звичайна доза алкогольних напоїв в день, коли ви випиваєте?	1 чи 2	3 чи 4	5 чи 6	7 - 9	10 та більше
3. Як часто ви випиваєте 5 або більше порцій на день, коли ви випиваєте?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячн о	Щотижн ево	Щоденно чи майже щоденно
4. Як часто за останній рік Ви розуміли, що не здатні зупинитися, почавши пити?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячн о	Щотижн ево	Щоденно чи майже щоденно
5. Як часто за останній рік Ви через вживання алкоголю не зробили те, що від Вас очікували?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячн о	Щотижн ево	Щоденно чи майже щоденно
6. Як часто за останній рік Вам необхідно було випити вранці, щоб прийти в себе після попереднього вживання алкоголю (похмелитися)?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячн о	Щотижн ево	Щоденно чи майже щоденно
7. Як часто за останній рік у Вас було почуття провини і каяття після випивки?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячн о	Щотижн ево	Щоденно чи майже щоденно
8. Як часто за останній рік Ви були не здатні пригадати, що було напередодні, через те, що Ви випивали?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячн о	Щотижн ево	Щоденно чи майже щоденно
9. Були коли-небудь Ваші випивки причиною тілесних ушкоджень у Вас або інших людей?	Ні		Так, але не впродовж минулого року		Так, впродовж минулого року
10. Чи траплялося, що Ваш родич, знайомий, доктор, або інший медичний працівник виявляв занепокоєння з приводу Вашого вживання алкоголю або пропонував припинити випивати?	Ні		Так, але не впродовж минулого року		Так, впродовж минулого року

Для визначення загальної оцінки тесту AUDIT слід скласти оцінки, отримані по кожному з 10 запитань. Оцінка ≥ 8 для чоловіків віком до 60 років, або ≥ 4 для жінок або чоловіків старше 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу.

Глобальний опитувальник з фізичної активності

Запитання	Відповідь	Код
Активність на роботі		
Чи потребує Ваша робота діяльності високої інтенсивності, при якій значно частішає дихання або пульс (наприклад, підняття важких вантажів, земляні або будівельні роботи) і яка триває безперервно, щонайменше, 10 хвилин?	Так Ні <i>якщо ні, перейдіть до P4</i>	P1
Скільки днів в типовий тиждень Ви зазвичай займаєтесь фізичною працею високої інтенсивності на роботі?	Кількість днів __	P2
Скільки часу в типовий день Ви зазвичай займаєтесь на роботі фізичною діяльністю високої інтенсивності?	__ __ Години: хвилини	P3
Чи потребує Ваша робота діяльності середньої інтенсивності, при якій помірно частішає дихання або пульс (наприклад, швидка ходьба або підняття невеликих вантажів) і яка триває безперервно, щонайменше, 10 хвилин?	Так Ні <i>якщо ні, перейдіть до P7</i>	P4
Скільки днів в типовий тиждень Ви зазвичай займаєтесь фізичною працею середньої інтенсивності на роботі?	Кількість днів __	P5
Скільки часу в типовий день Ви зазвичай займаєтесь на роботі фізичною діяльністю середньої інтенсивності?	__ __ Години: хвилини	P6
Активність під час пересування		
Чи ходите Ви пішки або використовуєте велосипед (педальний вид транспорту) безперервно протягом не менше 10 хвилин в якості засобу пересування з місця на місце?	Так Ні <i>якщо ні, перейдіть до P10</i>	P7
Скільки днів в типовий тиждень Ви зазвичай ходите пішки або їздите на велосипеді безперервно протягом не менше 10 хвилин, щоб дістатися до іншого місця?	Кількість днів __	P8
Скільки часу в типовий день Ви зазвичай приділяєте ходьбі пішки або їзді на велосипеді?	__ __ Години: хвилини	P9

Запитання	Відповідь	Код
Активність під час дозвілля		
Чи займаєтесь Ви безперервно протягом, щонайменше, 10 хвилин спортом, активним дозвіллям або фізичними вправами з високим навантаженням на організм, при яких значно частішає дихання або пульс (наприклад, біг або футбол)?	Так Ні <i>якщо ні, перейдіть до P13</i>	P10
Скільки днів в типовий тиждень Ви зазвичай займаєтесь спортом, фізичними вправами чи активним дозвіллям високої інтенсивності?	Кількість днів __	P11
Скільки часу в типовий день Ви зазвичай займаєтесь спортом, фізичними вправами чи активним дозвіллям високої інтенсивності?	__ __ Години: хвилини	P12
Чи займаєтесь Ви безперервно протягом, щонайменше, 10 хвилин спортом, активним дозвіллям або фізичними вправами з помірним навантаженням на організм, при яких незначно частішає дихання або пульс (наприклад, швидка ходьба, їзда на велосипеді, плавання, волейбол)?	Так Ні <i>якщо ні, перейдіть до P16</i>	P13
Скільки днів в типовий тиждень Ви зазвичай займаєтесь спортом, фізичними вправами чи активним дозвіллям середньої інтенсивності?	Кількість днів __	P14
Скільки часу в типовий день Ви зазвичай займаєтесь спортом, фізичними вправами чи активним дозвіллям середньої інтенсивності?	__ __ Години: хвилини	P15

Фізична активність на роботі:

помірна – 4 METs/хв; важка – 8 METs/хв.

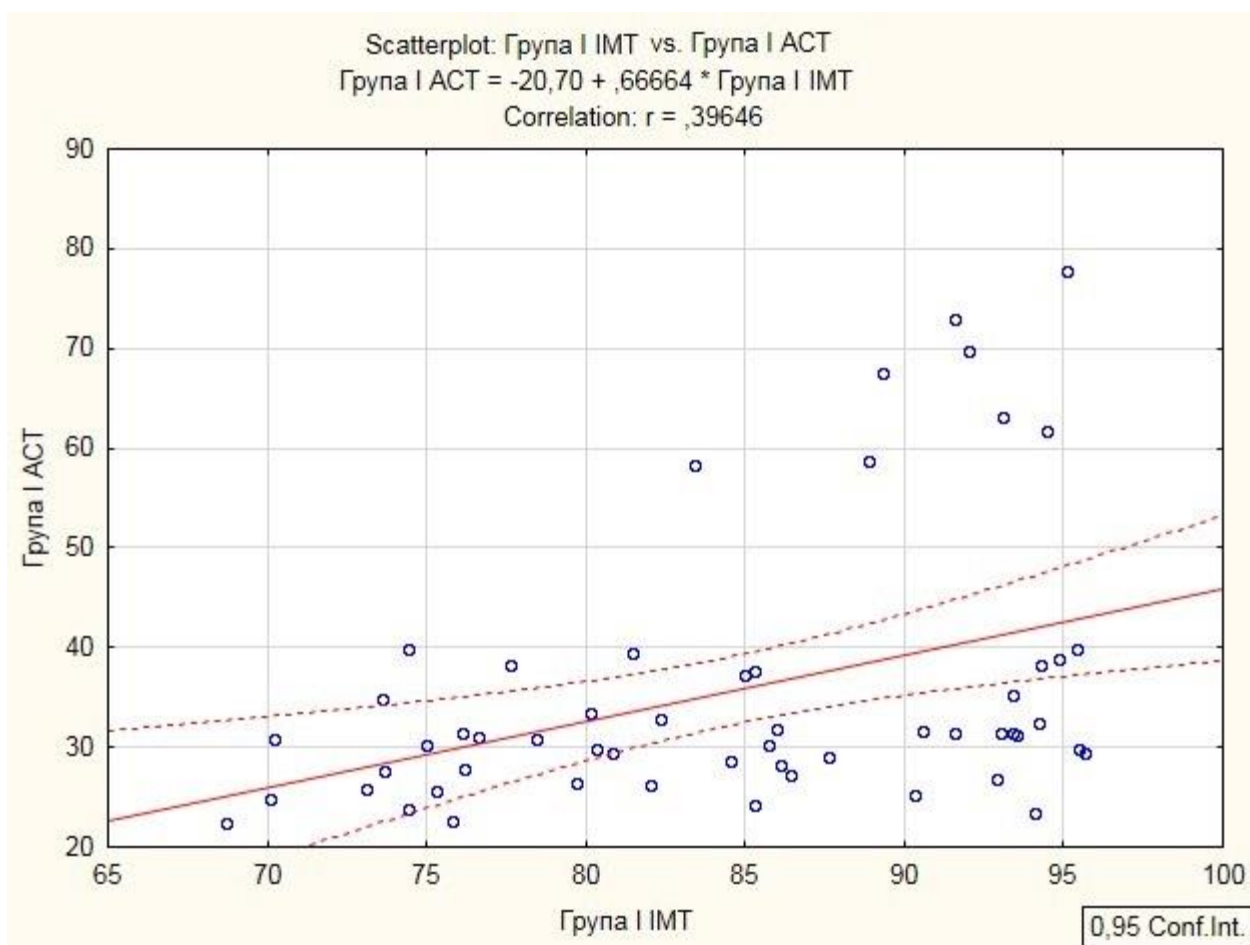
Пересування велосипедом чи ходьба:

4 METs/хв.

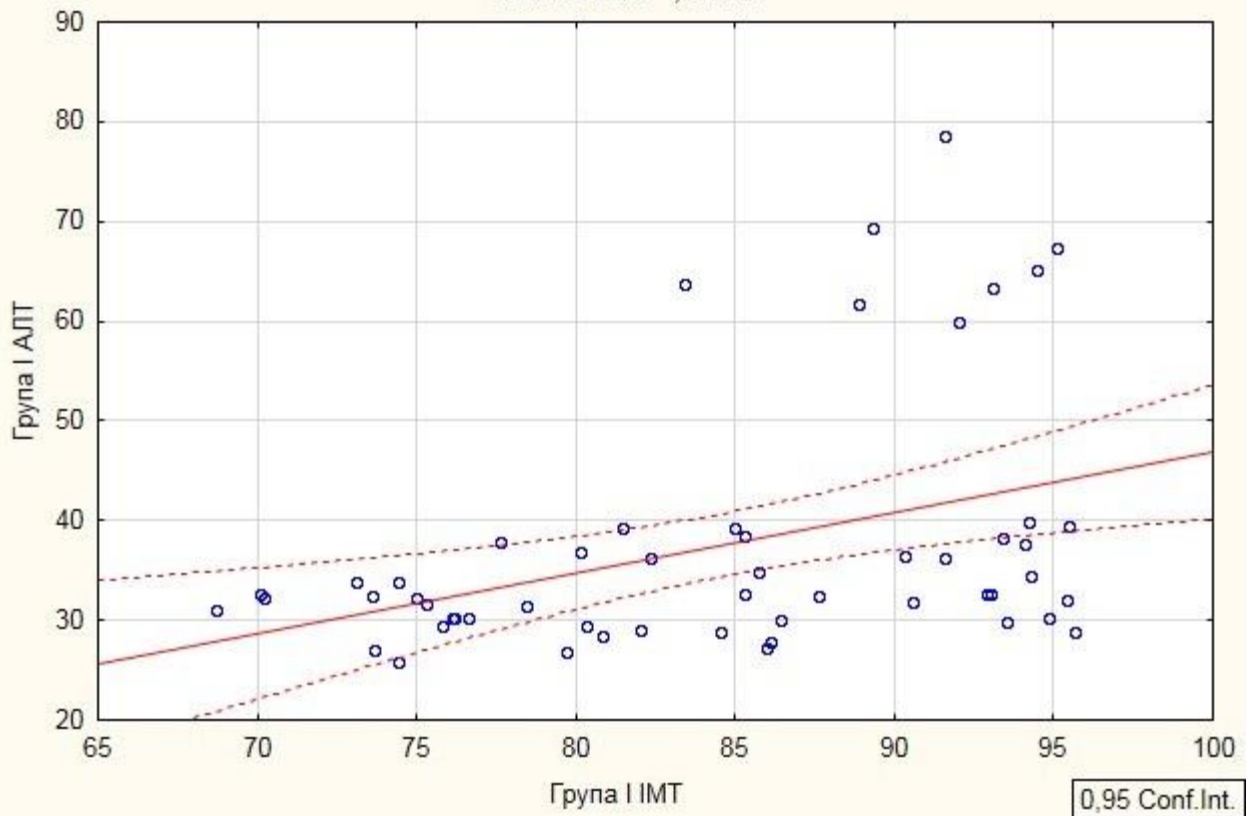
Фізична активність під час дозвілля:

помірна – 4 METs/хв; важка – 8 METs/хв.

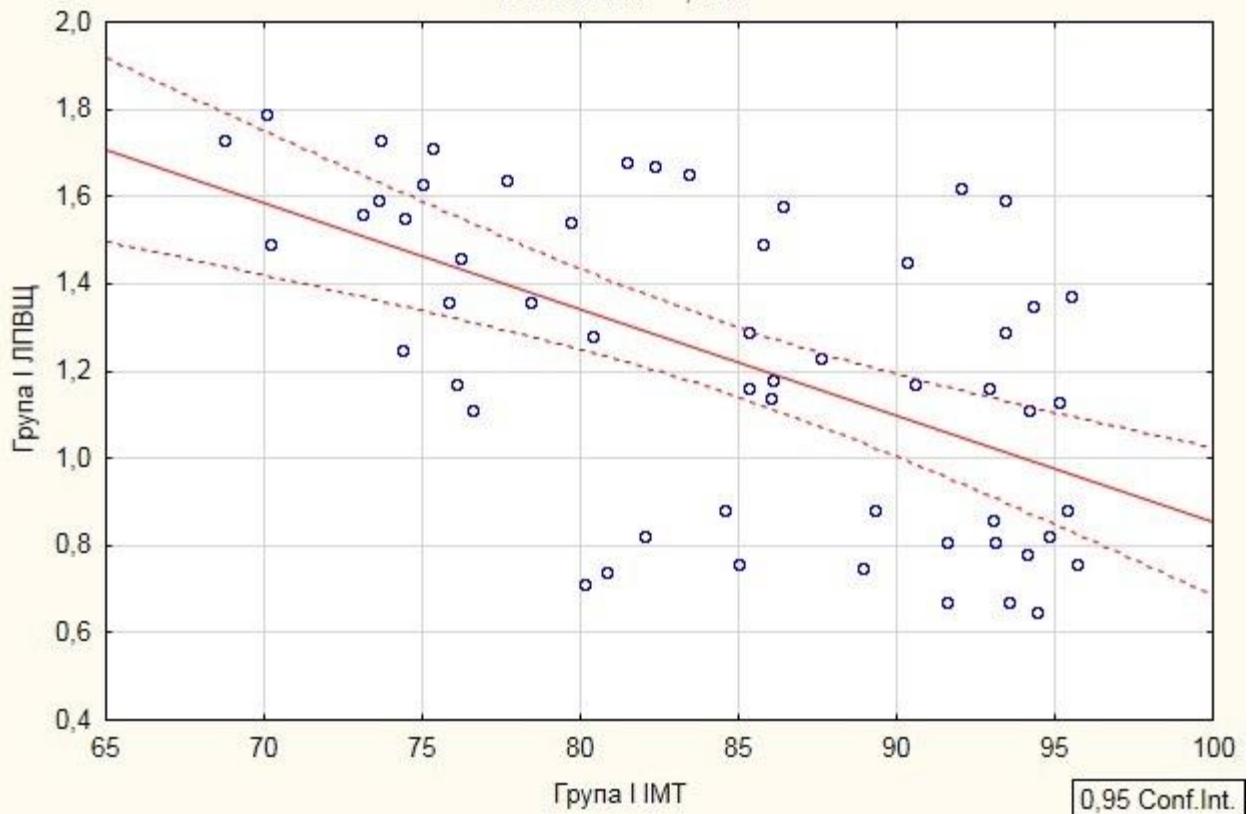
Аналіз кореляційних зв'язків між показниками

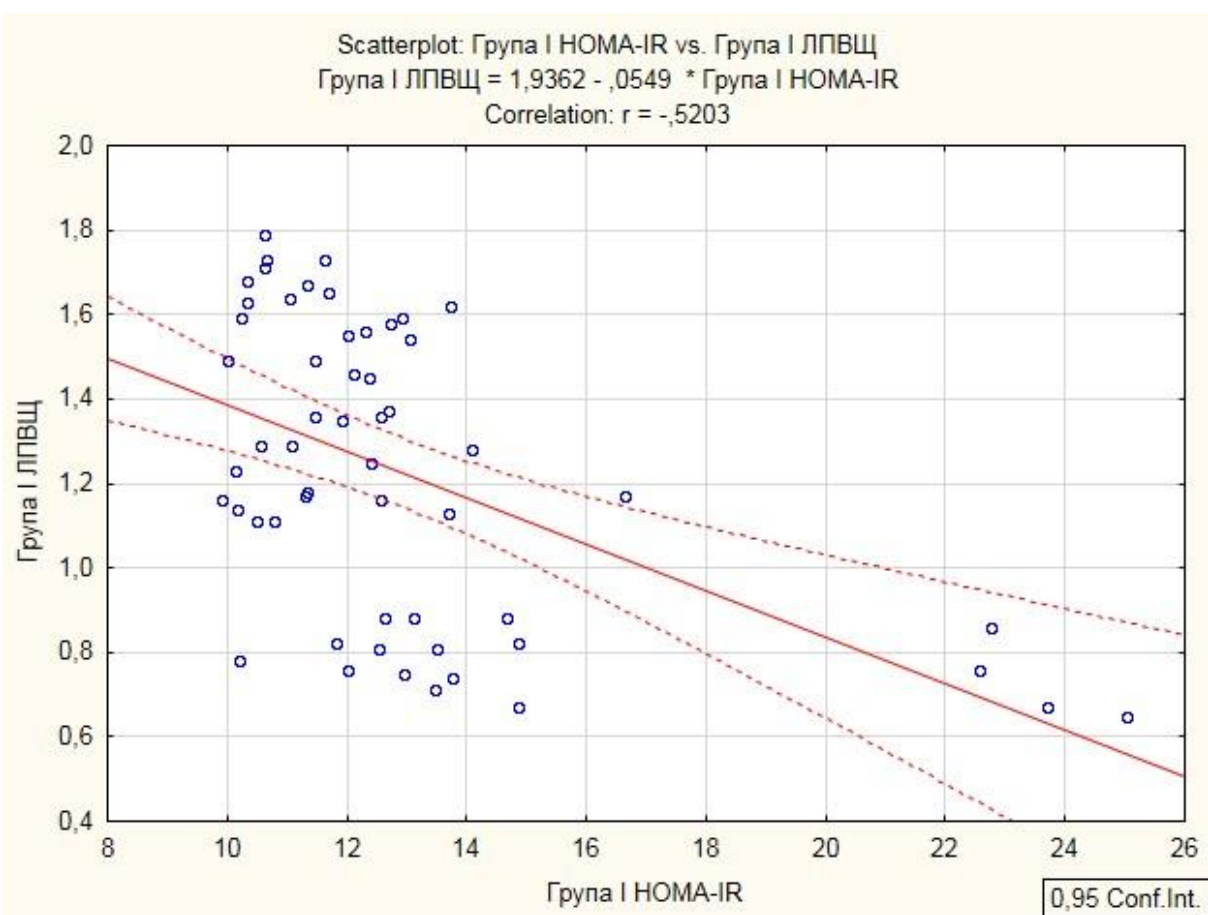
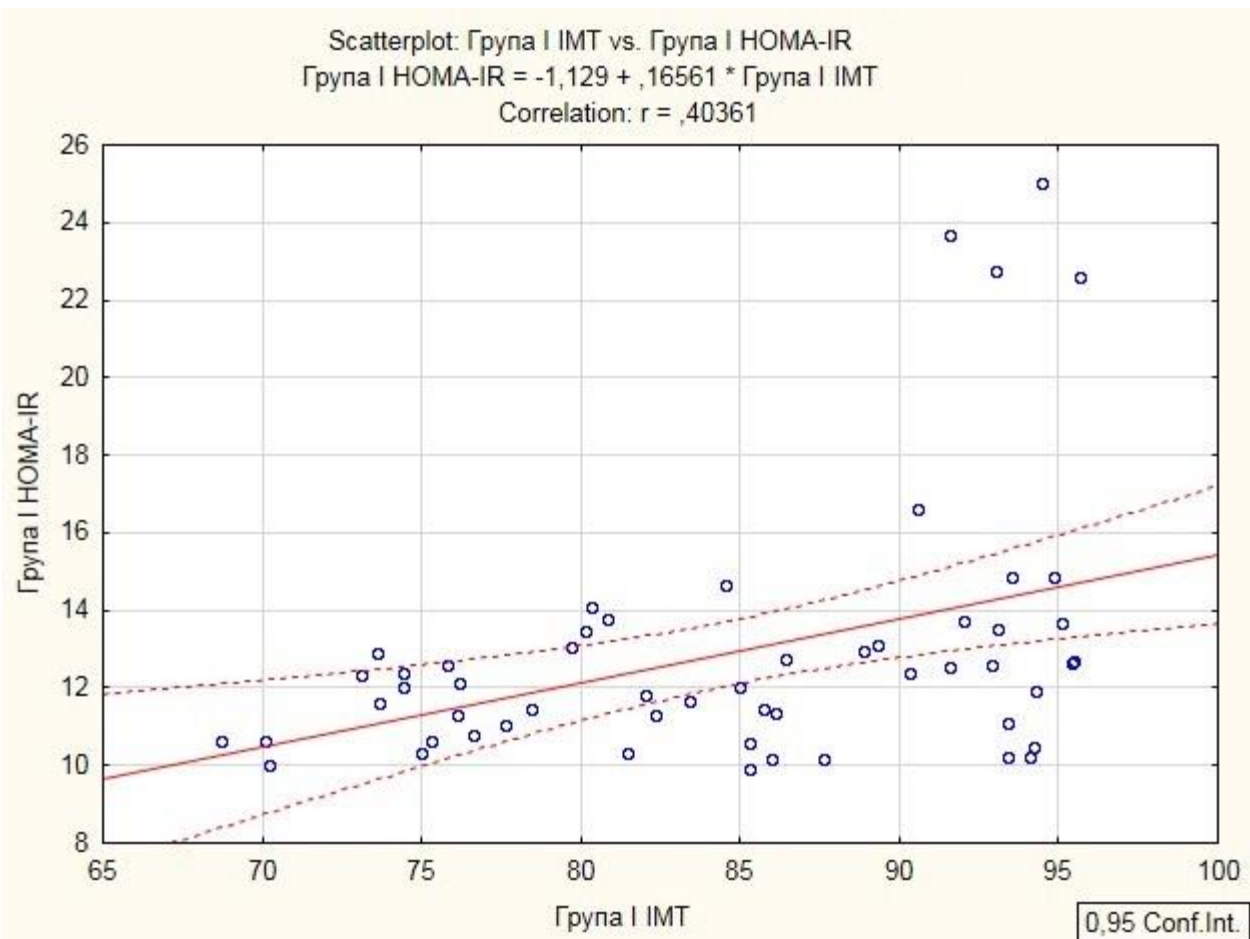


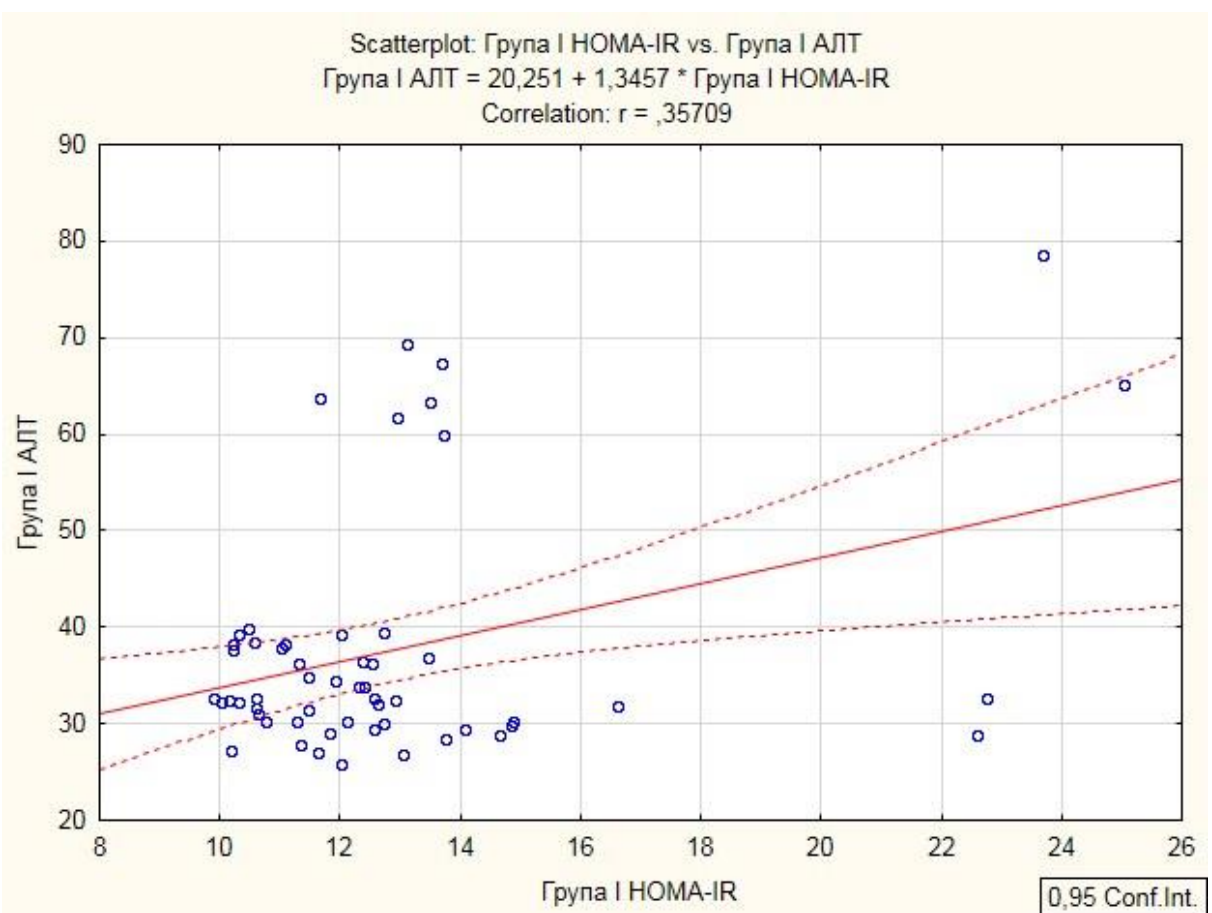
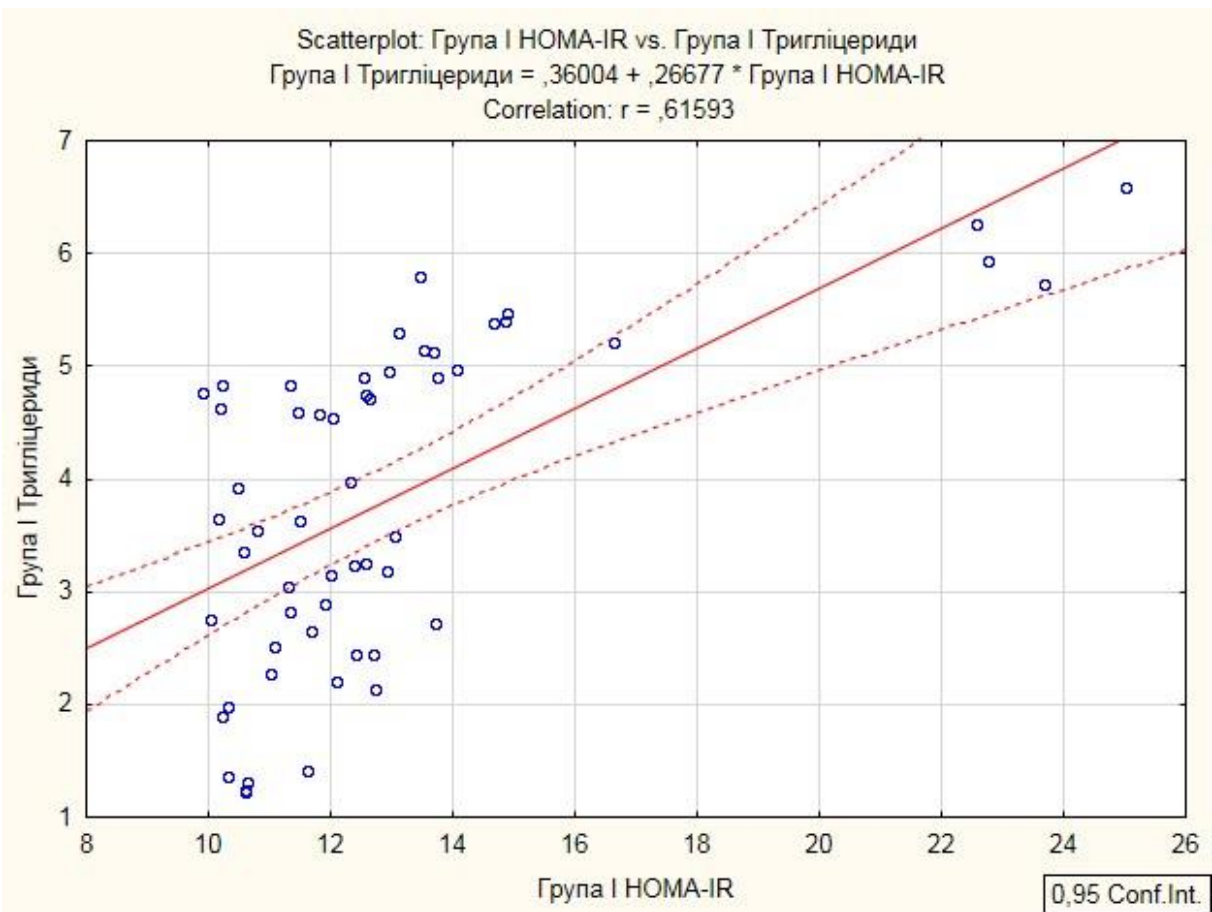
Scatterplot: Група І ІМТ vs. Група І АЛТ
Група І АЛТ = -13,76 + ,60648 * Група І ІМТ
Correlation: r = ,39222

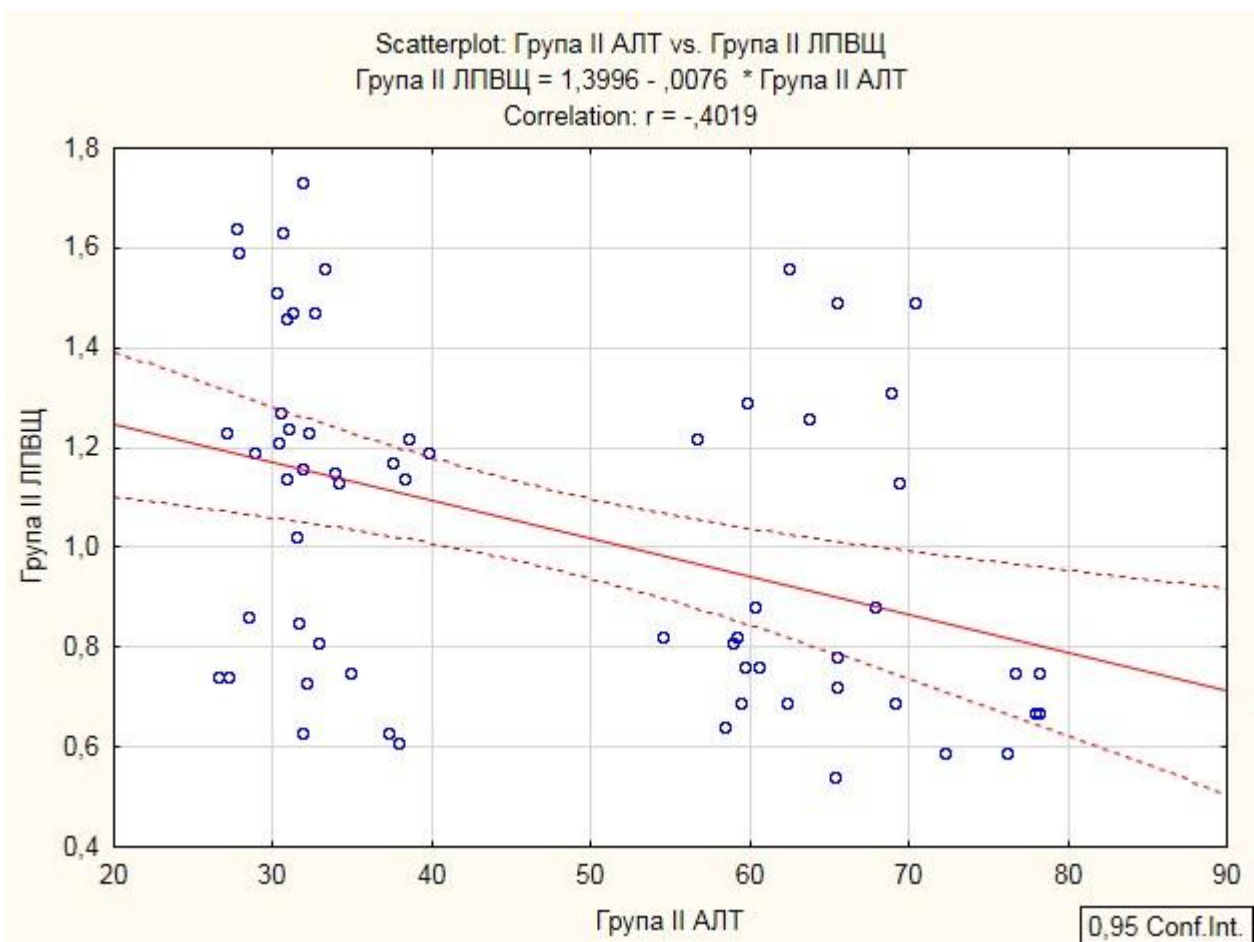
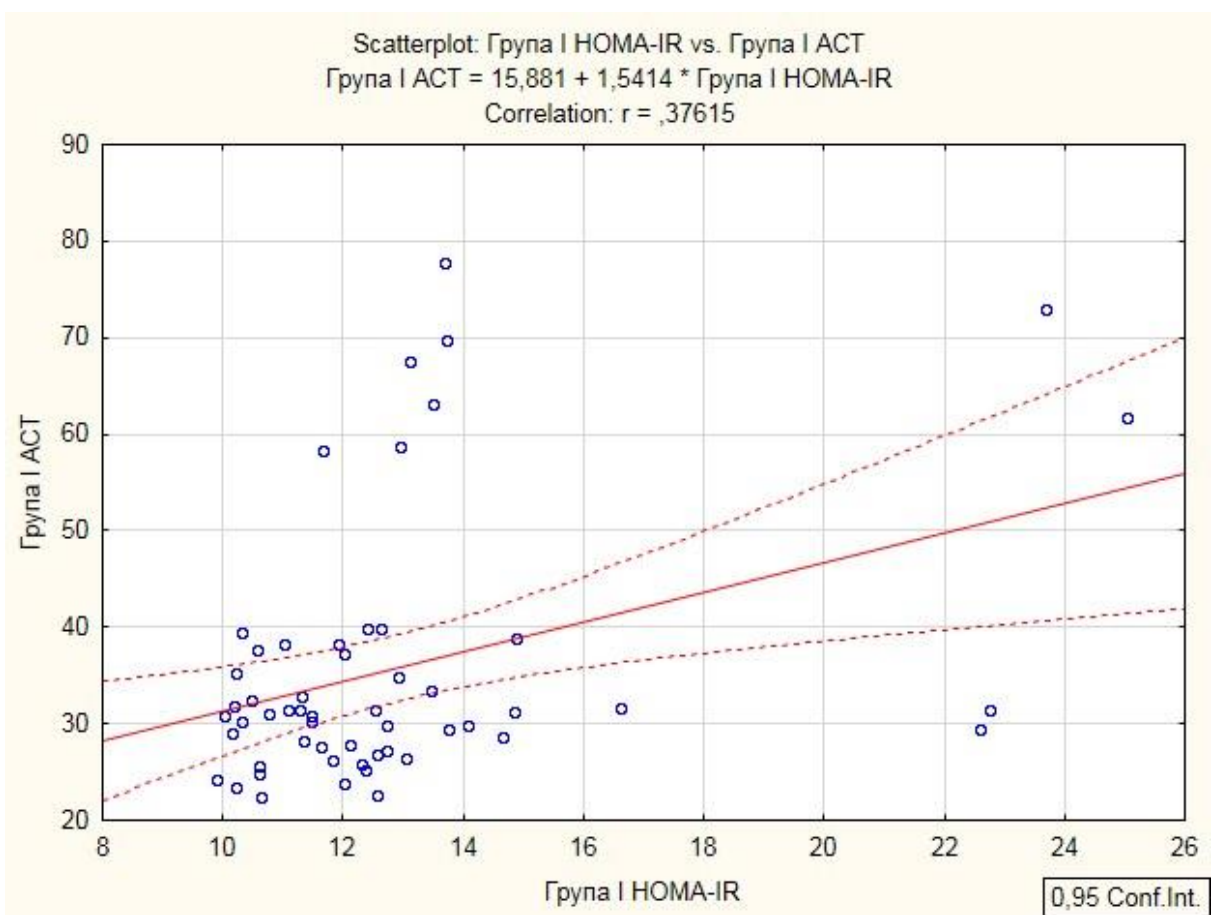


Scatterplot: Група І ІМТ vs. Група І ЛПВЩ
Група І ЛПВЩ = 3,2885 - ,0243 * Група І ІМТ
Correlation: r = -,5615

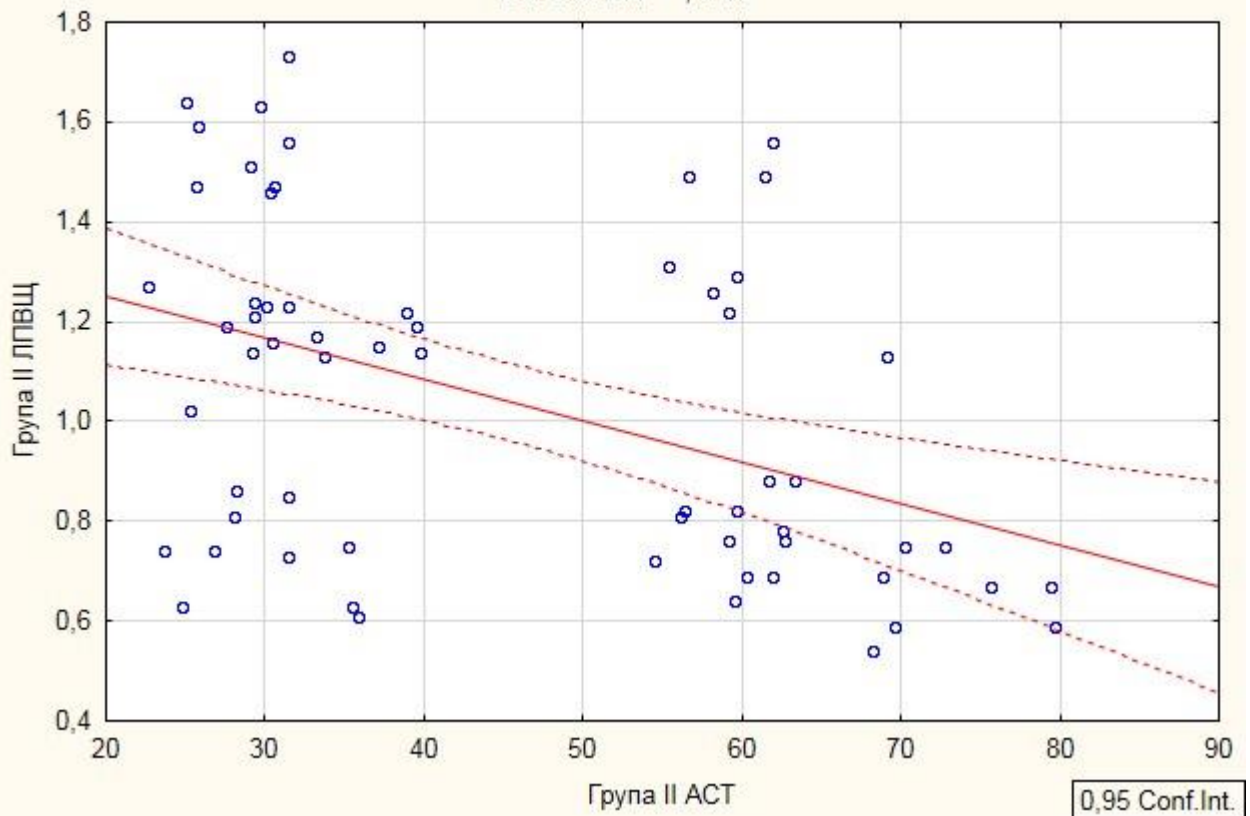




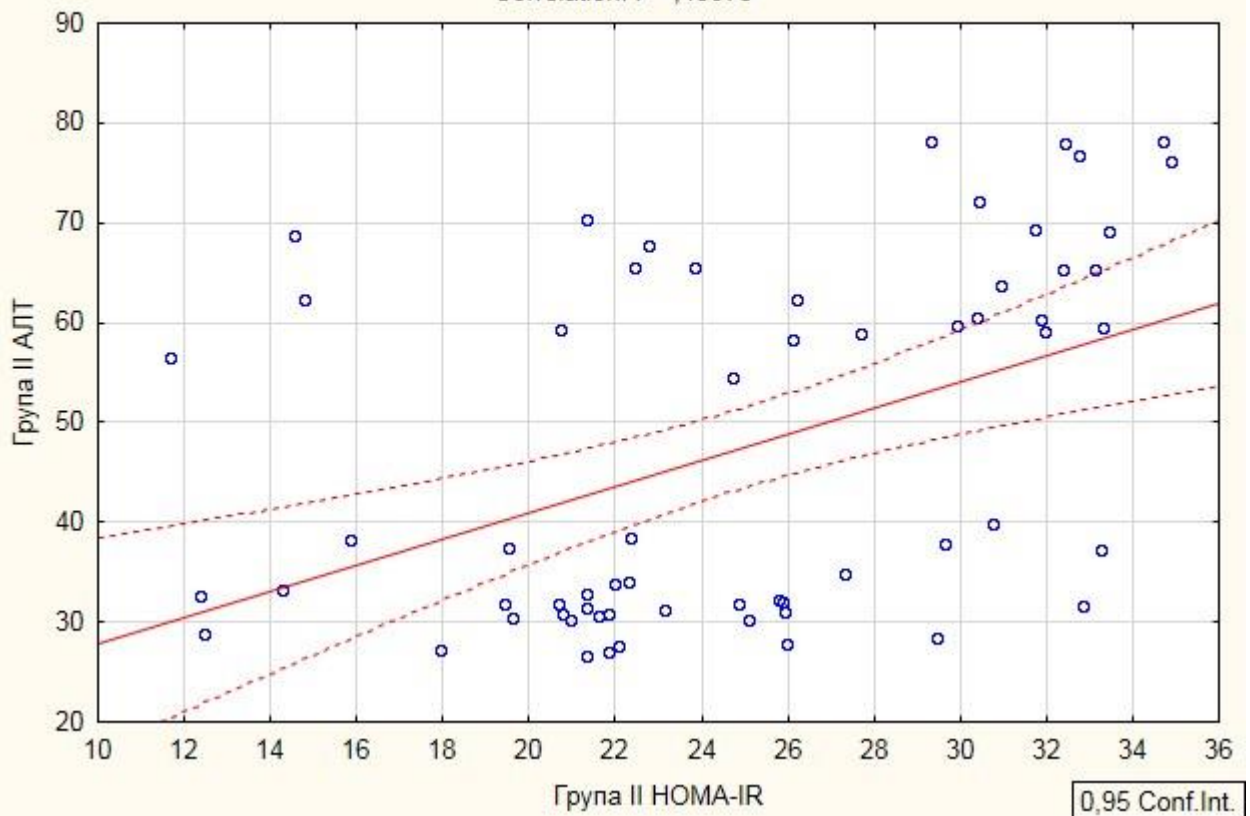




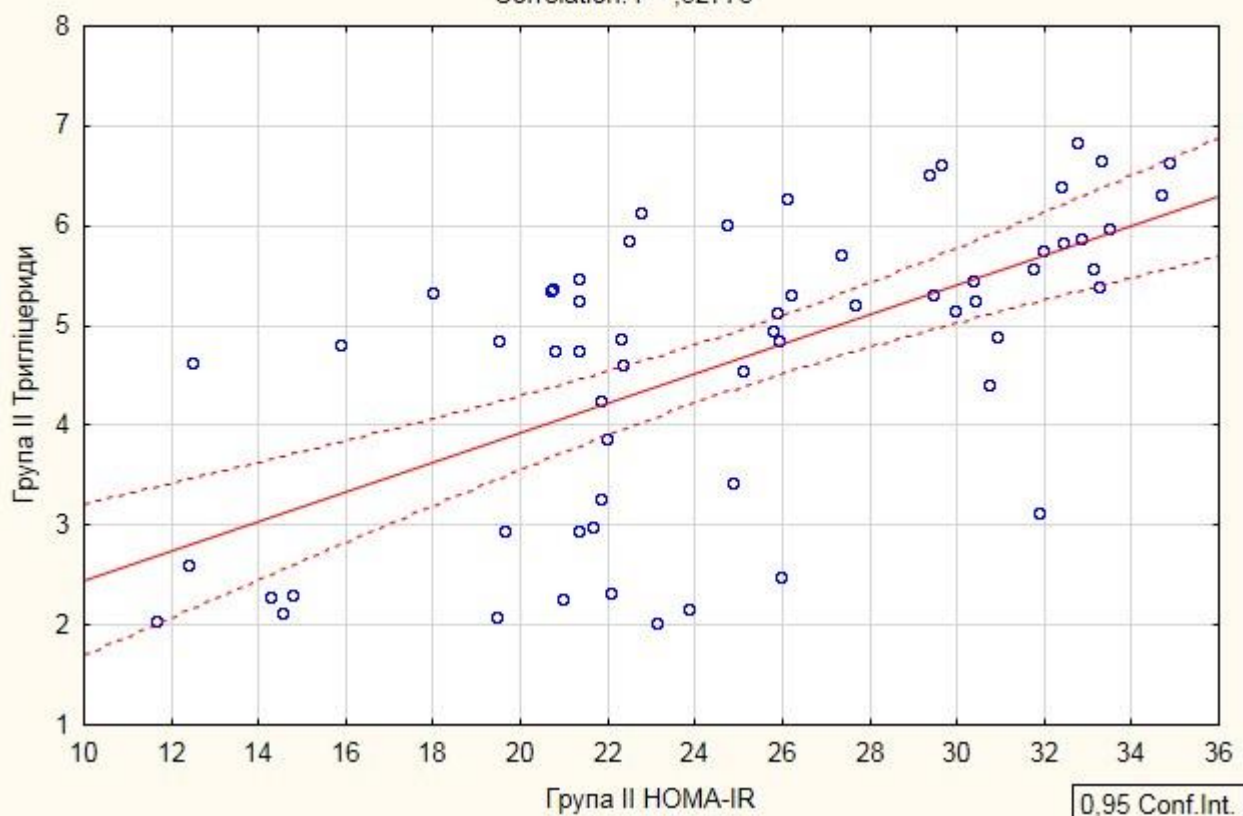
Scatterplot: Група II АСТ vs. Група II ЛПВЩ
Група II ЛПВЩ = 1,4164 - ,0083 * Група II АСТ
Correlation: r = -,4347



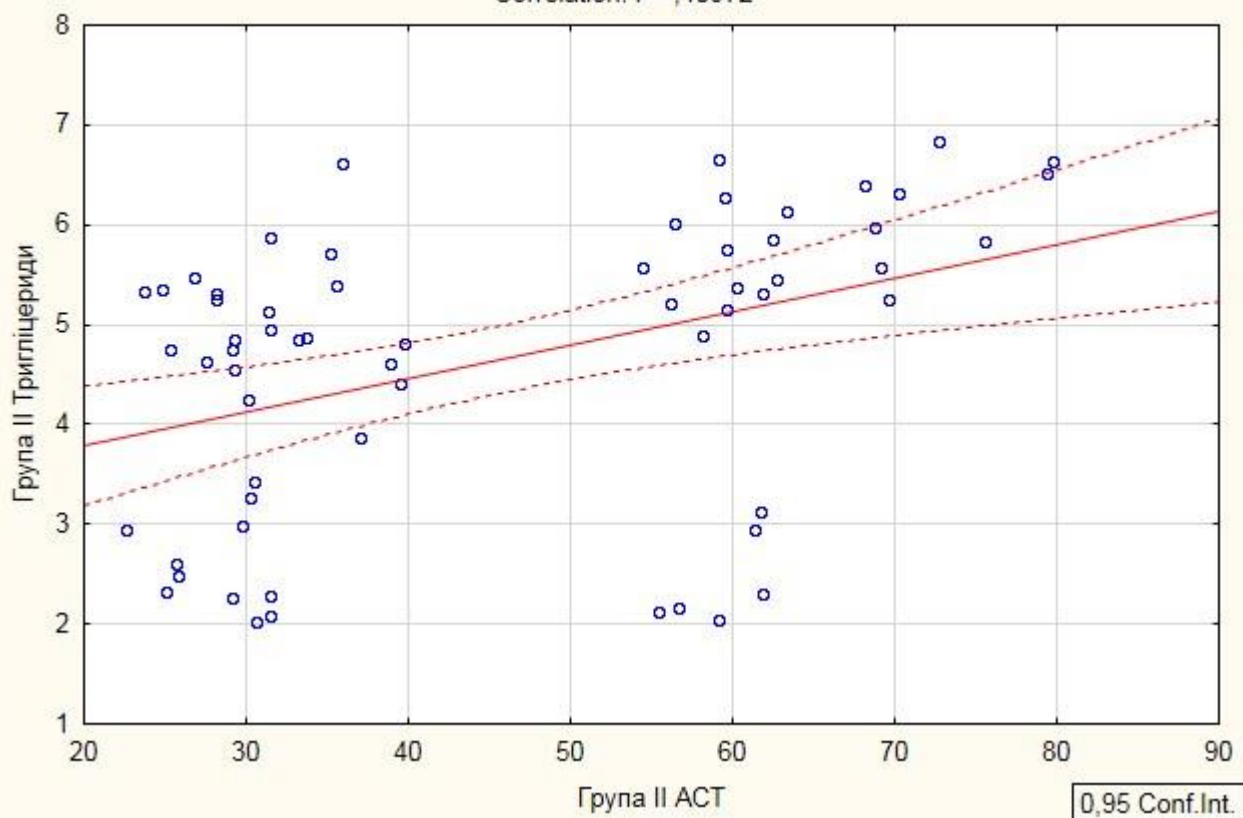
Scatterplot: Група II HOMA-IR vs. Група II АЛТ
Група II АЛТ = 14,689 + 1,3122 * Група II HOMA-IR
Correlation: r = ,45673



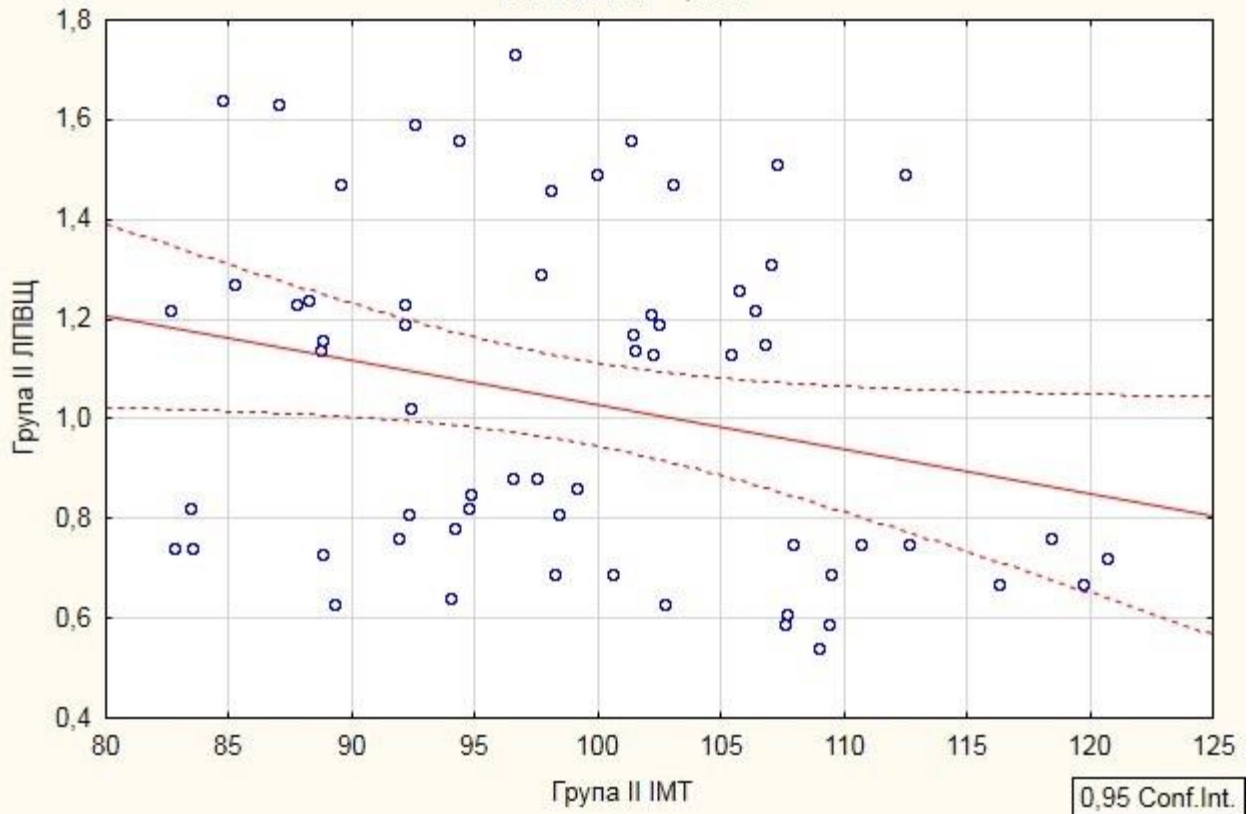
Scatterplot: Група II НОМА-IR vs. Група II Тригліцериди
Група II Тригліцериди = ,97804 + ,14745 * Група II НОМА-IR
Correlation: r = ,62776



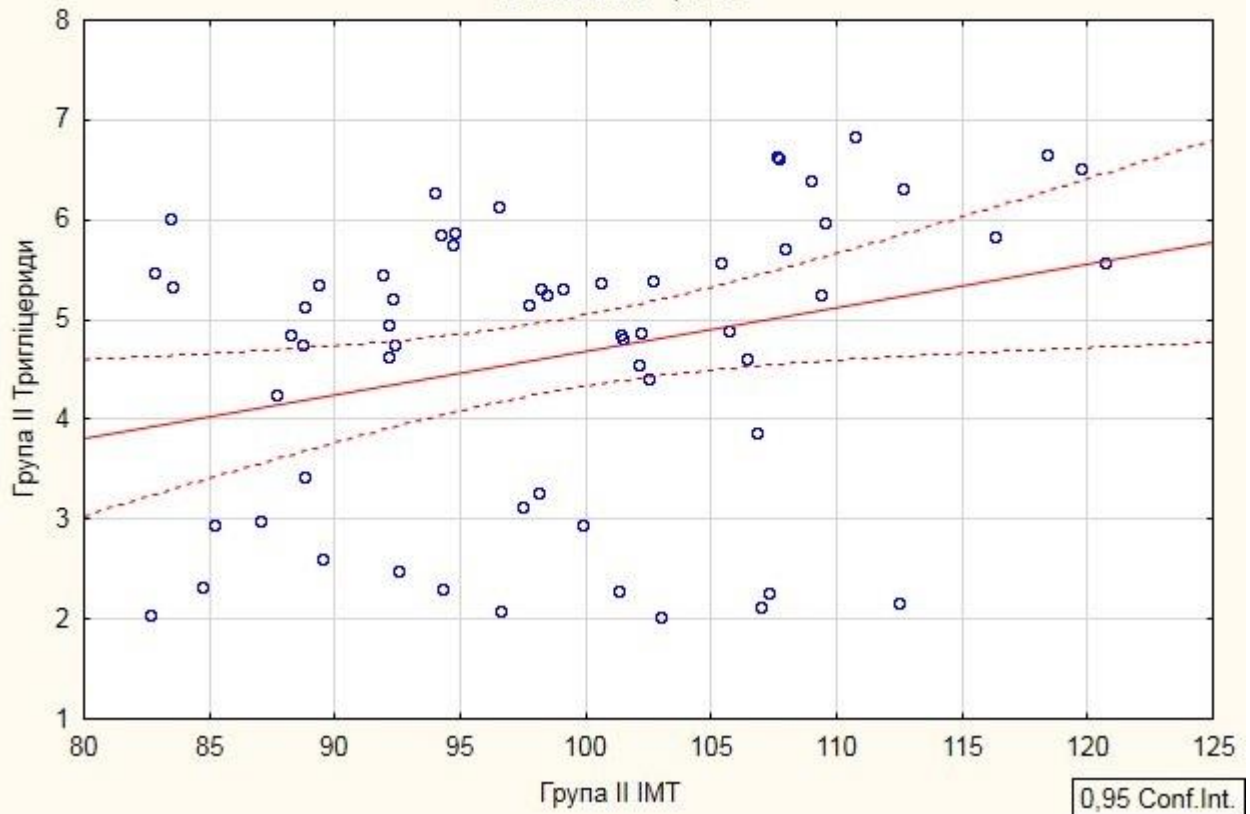
Scatterplot: Група II АСТ vs. Група II Тригліцериди
Група II Тригліцериди = 3,1121 + ,03370 * Група II АСТ
Correlation: r = ,40972



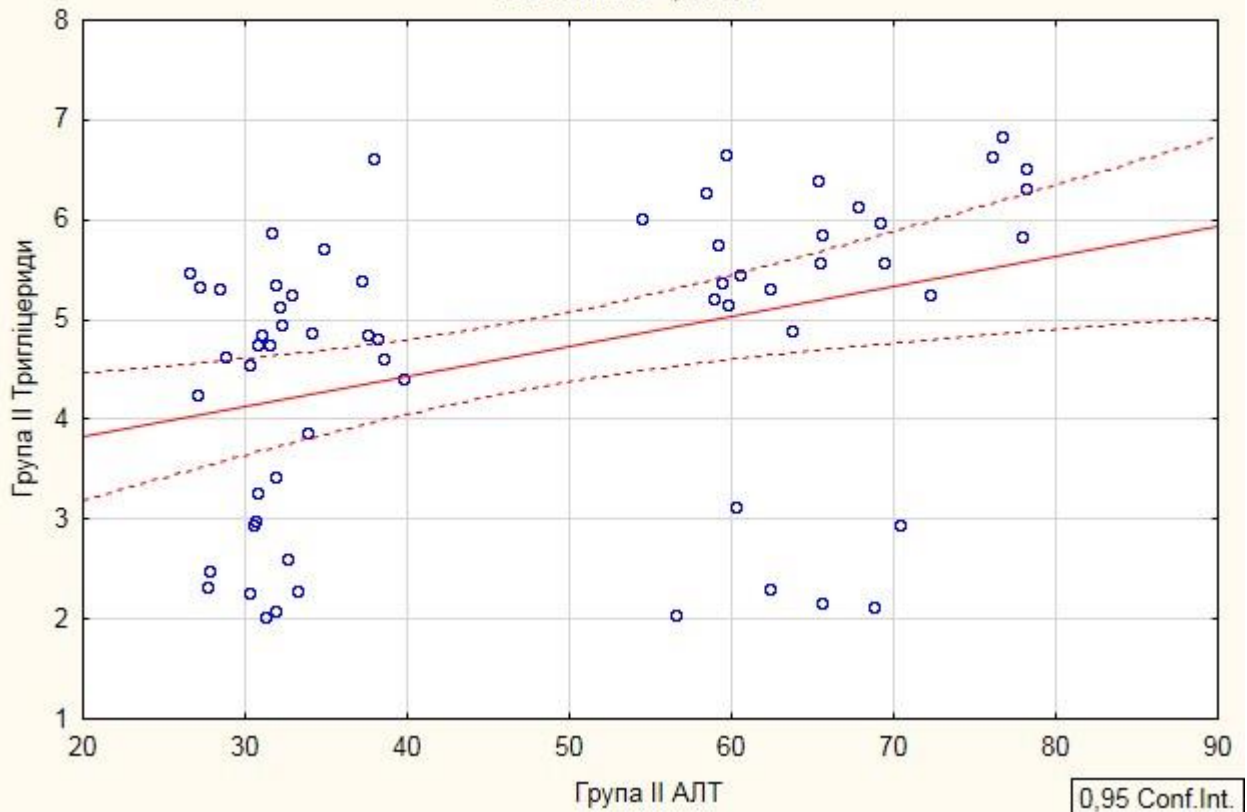
Scatterplot: Група II IMT vs. Група II ЛПВЩ
Група II ЛПВЩ = 1,9203 - ,0089 * Група II IMT
Correlation: r = -,2568



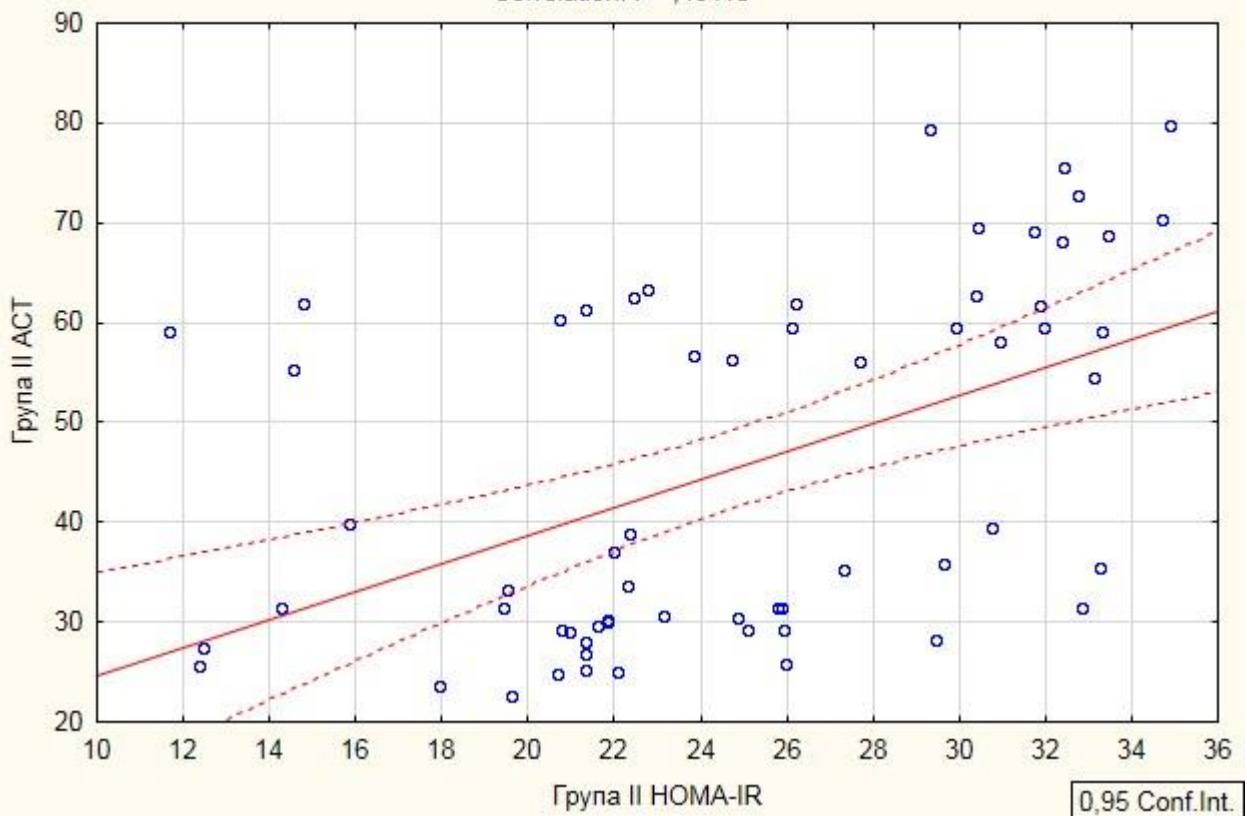
Scatterplot: Група II IMT vs. Група II Тригліцериди
Група II Тригліцериди = ,32094 + ,04370 * Група II IMT
Correlation: r = ,29279



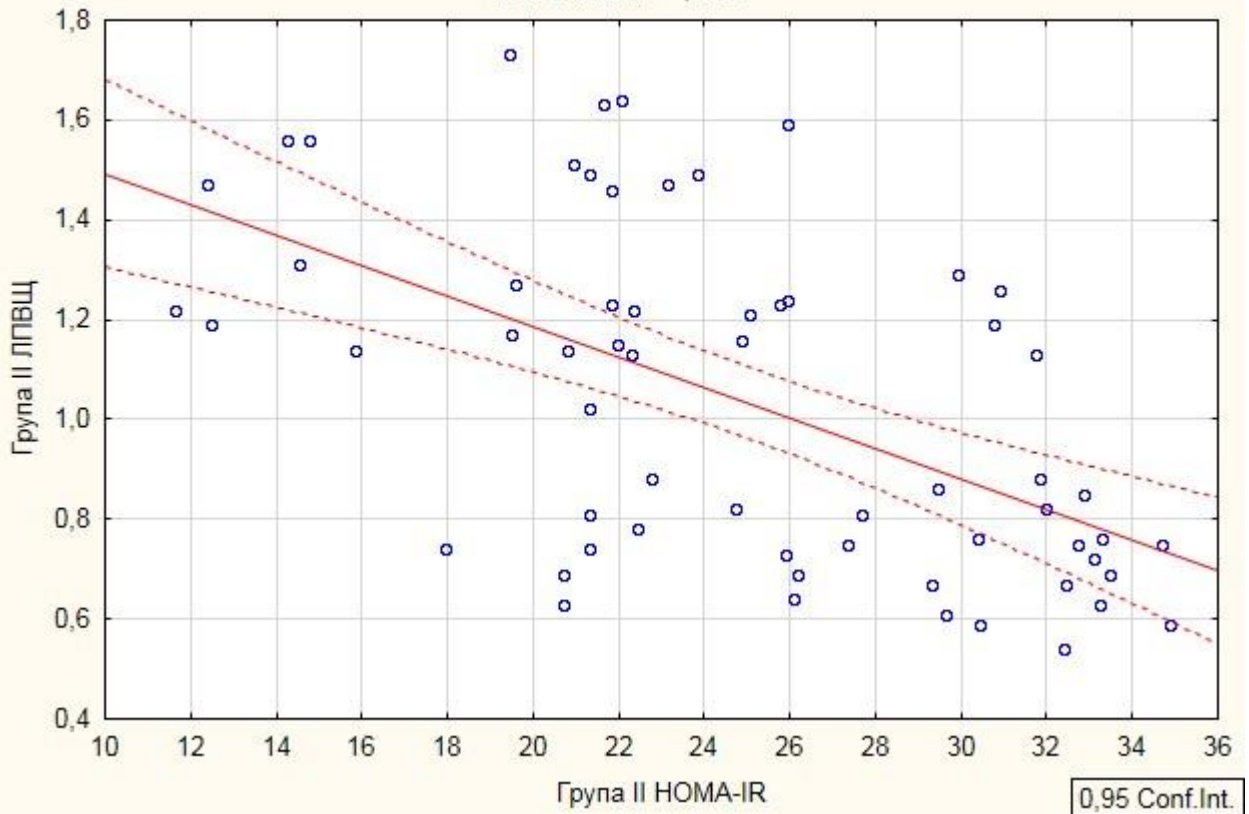
Scatterplot: Група II АЛТ vs. Група II Тригліцериди
Група II Тригліцериди = 3,2256 + ,03000 * Група II АЛТ
Correlation: r = ,36702



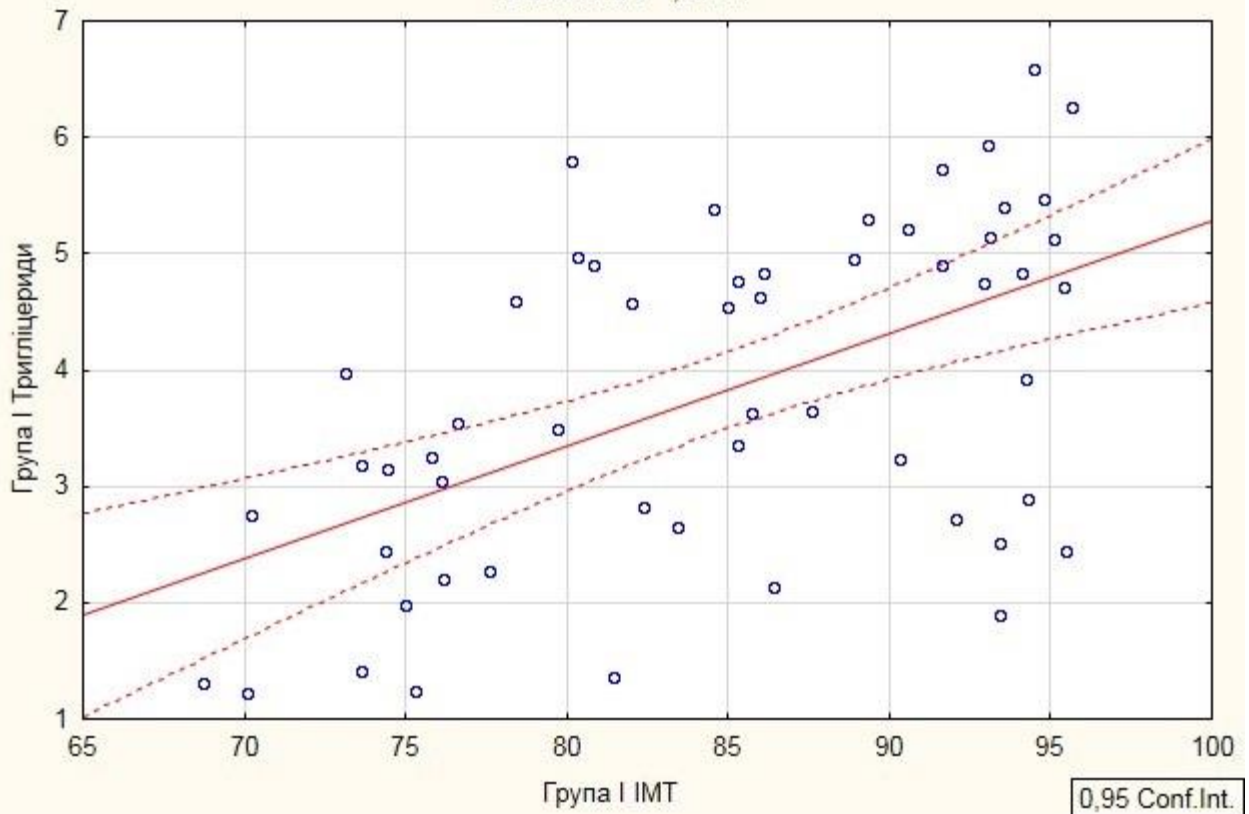
Scatterplot: Група II HOMA-IR vs. Група II АСТ
Група II АСТ = 10,624 + 1,4025 * Група II HOMA-IR
Correlation: r = ,49110



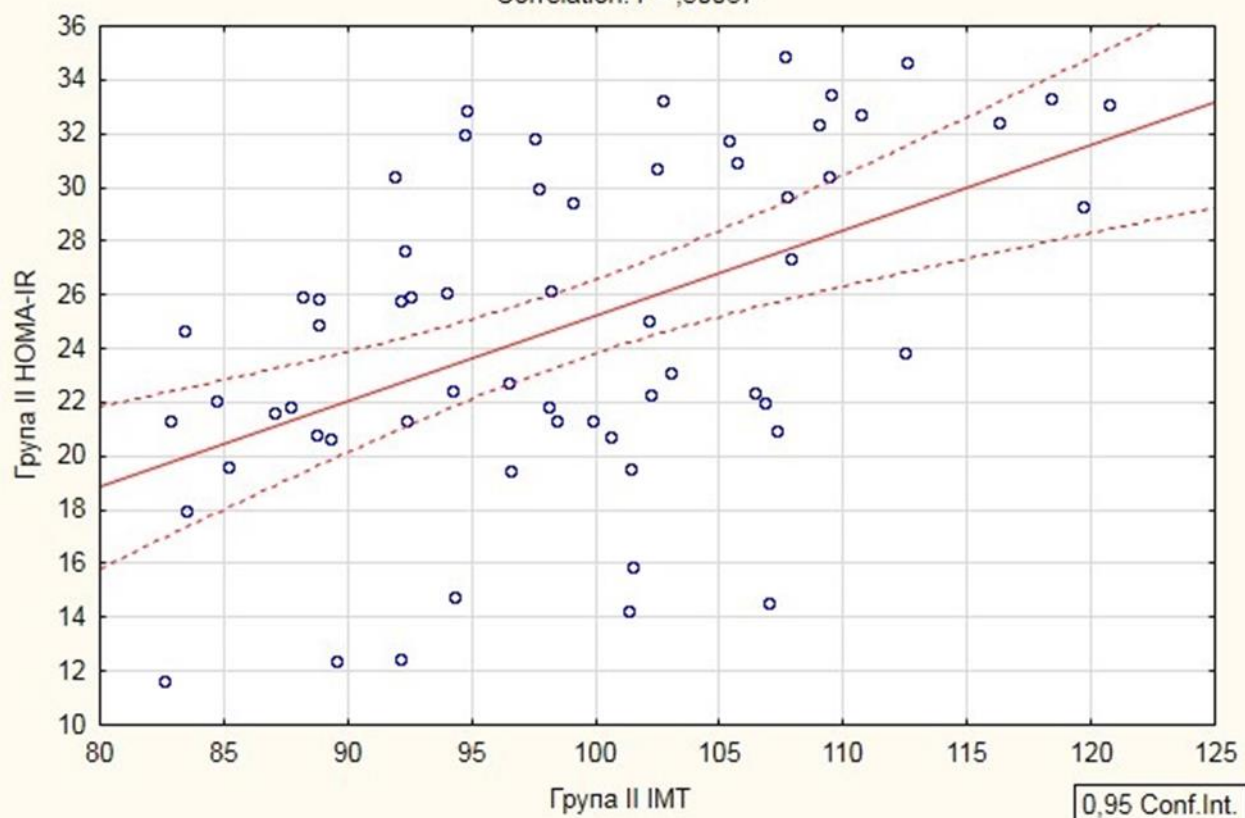
Scatterplot: Група II НОМА-IR vs. Група II ЛПВЩ
Група II ЛПВЩ = 1,7992 - ,0306 * Група II НОМА-IR
Correlation: r = -,5601



Scatterplot: Група I IMT vs. Група I Тригліцериди
Група I Тригліцериди = -4,402 + ,09684 * Група I IMT
Correlation: r = ,54491



Scatterplot: Група II IMT vs. Група II HOMA-IR
Група II HOMA-IR = -6,624 + ,31829 * Група II IMT
Correlation: r = ,50087





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

М. Шибир *ОКУ Чернівецької обл. обл. ун-ту*
М. Шибир *Чернівецької обл. обл. ун-ту* *В. У. Ушаков*

Керівник закладу, в якому проведене впровадження

" *14* " *бер* 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб застосування розувастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та порушенням вуглеводного обміну.
 (назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, 88000, Україна, м. Ужгород, вул. Собранецька, 150.
Кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ, аспірант Івачевська В.В.
 (заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б авторів)
3. Джерело інформації: Efficacy of ursodeoxycholic acid, rosuvastatin and omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease and pre-diabetes / K. Chubirko, V. Ivachevska, I. Chopey, S. Feysa // Massachusetts Review of Science and Technologies. — 2016. — №1 (13). — P.921—928.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційних листів, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.)
4. Впроваджено за ДПВ _____ р. по _____
ОКУ «Чернівецьке обласне клінічне лікарня»
 (назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з 14.03.2016 по 10.06.2016 р.
6. Загальна кількість випадків: 47
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано впровадження застосування розувастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та порушенням вуглеводного обміну	63-65%	<i>60-63%</i>

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
 Б) педагогічний процес
 В) наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування

« *10* » *бер* 2016 р. *директор лікарни внутрішньої медицини та ін. спеціальностей* *Івачевська В.В.*
 посада, підпис, П.І.Б.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ірина Миколаївна Чернівецька
керівник закладу

вже здійснене
впровадження
" 10 "



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб застосування ситагліптину у комплексному лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини. 88000, Україна, м. Ужгород, вул. Собранецька, 150.
Кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ, аспірант Івачевська В.В.
(заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б авторів)
3. Джерело інформації: Івачевська В.В. Ефективність застосування ситагліптину та урсодезоксихолевої 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.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційних листів, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.)
4. Впроваджено за ДПВ _____ р. по _____
ОКУ Чернівецьке обласне Клінічне лікарство
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з 14.03.2016 по 10.06.2016 р.
6. Загальна кількість випадків: 24
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано впровадження застосування ситагліптину в комплексному лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу	50-55%	50-52%

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
Б) педагогічний процес
В) наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування

« 10 » серпня 2016 р. *Ірина Миколаївна Чернівецька*
керівник закладу
посада, підпис, П.І.Б.
Ірина Миколаївна Чернівецька

«ЗАТВЕРДЖУЮ»:

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вищого державного навчального закладу
України «Буковинський державний медичний
університет» І.В. Геруш
« 17 » 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб застосування ситагліптину у комплексному лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа розробник, автор:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, 88000, Україна, м. Ужгород, вул. Собранецька, 150. Кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ, аспірант Івачевська В.В.
3. **Джерело інформації:** Івачевська В.В. Ефективність застосування ситагліптину та урсодезоксихолевої 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.
4. **Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ МОН України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес - матеріали лекцій та практичних занять при викладанні навчальної дисципліни «внутрішня медицина».
6. **Терміни впровадження:** вересень 2015 р. – червень 2016 р.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Матеріали, що подані аспірантом Івачевською В.В. мають теоретичне та практичне значення та дозволяють покращити результати лікування та якість життя хворих із зазначеною поєднаною патологією

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
та інфекційних хвороб ВДНЗ України
«Буковинський державний медичний університет»
д.мед.н., професор

О.І.Федів

«ЗАТВЕРДЖУЮ»:

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вищого державного навчального закладу
України «Буковинський державний медичний
університет» доцент І.В. Геруш
«_____» _____ 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб застосування розувастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та порушенням вуглеводного обміну
2. **Установа розробник, автор:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, 88000, Україна, м. Ужгород, вул. Собранецька, 150. Кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ, аспірант Івачевська В.В.
3. **Джерело інформації:** Efficacy of ursodeoxycholic acid, rosuvastatin and omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease and pre-diabetes / K. Chubirko, V. Ivachevska, I. Chohey, S. Feysa // Massachusetts Review of Science and Technologies. — 2016. — №1 (13). — P.921—928.
4. **Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ МОН України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес - матеріали лекцій та практичних занять при викладанні навчальної дисципліни «внутрішня медицина».
6. **Терміни впровадження:** вересень 2015 р. – червень 2016 р.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Матеріали, що подані аспірантом Івачевською В.В. мають теоретичне та практичне значення та дозволяють покращити результати лікування та якість життя хворих із зазначеною поєднаною патологією

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
та інфекційних хвороб ВДНЗ України
«Буковинський державний медичний університет»
д.мед.н., професор

О.І.Федів

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 23.09.2016
 Керівник закладу, в якому впроваджене впровадження
 " " " р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб застосування ситагліптину у комплексному лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
 (назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, 88000, Україна, м. Ужгород, вул. Собранецька, 150.
Кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ, аспірант Івачевська В.В.
 (заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б авторів)
3. Джерело інформації: Івачевська В.В. Ефективність застосування ситагліптину та урсодезоксихолевої 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.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційних листів, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.)
4. Впроваджено за ДПВ _____ р. по _____
КЗ «Ужгородське районне лікарство»
 (назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з 13.06.2016 по 23.09.2016 р.
6. Загальна кількість випадків: 36
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано впровадження застосування ситагліптину в комплексному лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу	50-55%	55-60%

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
 Б) педагогічний процес
 В) наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування

«23» 09.2016 р. _____ /Каніні В.М. посада, підпис, П.І.Б.

Закордувані терапевтичним відділенням КЗ «Ужгородське районне лікарство»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник закладу, в якому проведене
впровадження _____ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб застосування розувастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та порушенням вуглеводного обміну.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, 88000, Україна, м. Ужгород, вул. Собранецька, 150.
Кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ, аспірант Івачевська В.В.
(заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б авторів)
3. Джерело інформації: Efficacy of ursodeoxycholic acid, rosuvastatin and omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease and pre-diabetes / K. Chubirko, V. Ivachevska, I. Chopey, S. Feysa // Massachusetts Review of Science and Technologies. — 2016. — №1 (13). — P.921—928.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційних листів, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.)
4. Впроваджено за ДПВ _____ р. по _____
КЗ «Ужгородське районне лікарство»
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з 13.06.2016 по 13.09.2016 р.
6. Загальна кількість випадків: 31
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано впровадження застосування розувастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та порушенням вуглеводного обміну	63-65%	60-65%

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
Б) педагогічний процес
В) наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування

«23» 09. 2016 р. Кавелі В.М. посада, підпис, П.І.Б.
Завідувач терапевтичним відділенням КЗ «Ужгородське районне лікарство»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник закладу, в якому проведене
впровадження

" 02 " вересня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб застосування ситагліптину у комплексному лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, 88000, Україна, м. Ужгород, вул. Собранецька, 150.
Кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ, аспірант Івачевська В.В.
(заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б авторів)
3. Джерело інформації: Івачевська В.В. Ефективність застосування ситагліптину та урсодезоксихолевої 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.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційних листів, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.)
4. Впроваджено за ДПВ _____ р. по _____
лікувально-діагностичний центр
ТОВ «Каскад»
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з серпня по вересень 2016 р.
6. Загальна кількість випадків: 29
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано впровадження застосування ситагліптину в комплексному лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу	50-55%	53%

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
Б) педагогічний процес
В) наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування

« 02 » 09. 2016 р. Місарт-Терасовська Світлана В. І. посада, підпис, П.І.Б.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник закладу, в якому проведене впровадження

" 2 " вересня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб застосування розувастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та порушенням вуглеводного обміну.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, 88000, Україна, м. Ужгород, вул. Собранецька, 150.
Кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ, аспірант Івачевська В.В.
(заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б авторів)
3. Джерело інформації: Efficacy of ursodeoxycholic acid, rosuvastatin and omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease and pre-diabetes / K. Chubirko, V. Ivachevska, I. Chopev, S. Feysa // Massachusetts Review of Science and Technologies. — 2016. — №1 (13). — P.921—928.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційних листів, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.)
4. Впроваджено за ДПВ _____ р. по лікувально-діагностичний центр ТОВ «Каскад»
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з серпня по вересень 2016 р.
6. Загальна кількість випадків: 42
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано впровадження застосування розувастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та порушенням вуглеводного обміну	63-65%	64%

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
Б) педагогічний процес
В) наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування

« 2 » вересня 2016 р. Сергієм Радовичем посада, підпис, П.І.Б.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. декана факультету післядипломної освіти
та доуніверситетської підготовки

Гашко М.М.

Львів, 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб застосування ситагліптину у комплексному лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа розробник, автор:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, 88000, Україна, м. Ужгород, вул. Собранецька, 148. Кафедра терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ, аспірант Івачевська В.В.
3. **Джерело інформації:** Івачевська В.В. Ефективність застосування ситагліптину та урсодезоксихолевої 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.
4. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри терапії та сімейної медицини ФПОДП УжНУ – матеріали лекцій та практичних занять при викладанні навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби»
5. **Терміни впровадження:** вересень 2015- квітень 2016 р.
6. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав.кафедрою терапії

та сімейної медицини ФПОДП УжНУ

к.м.н., доцент

К.І. Чубірко