

Н.О. Кравчун, О.В. Земляніцина, О.Г. Дорош, І.В. Чернявська

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

*ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України", Харків*

### ВСТУП

Наразі не існує затвердженої стандартної терапії для хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки (НАЖХП). Сучасне лікування пацієнтів із таким поєднанням захворювань призначається з урахуванням асоційованих із ЦД-2 і НАЖХП чинників ризику та ускладнень у конкретного хворого. Метою лікування цього великого загалу хворих має бути поліпшення якості життя, а також зниження серцево-судинних і печінкових ускладнень і смертності.

НАЖХП – неспецифічне, багатокомпонентне ураження печінки за ЦД-2, ожиріння, синдрому інсулінорезистентності, дисліпідемії та атеросклерозу. Велике значення у розвитку НАЖХП мають порушення окислювально-відновлювальних реакцій, які отримали назву "оксидативного стресу". З огляду на роль оксидативного стресу в розвитку стеатозу, а в подальшому й стеатогепатиту у хворих на ЦД-2 цікавим є вивчення динаміки деяких метаболічних показників за умов включення до терапії хворих на ЦД-2 із НАЖХП препаратів альфа-ліпоєвої кислоти [1].

Альфа-ліпоєва кислота не стимулює продукцію інсуліну, але підвищує інсулін-опосередковане споживання глюкози тканинами, причому за умов внутрішньовенного введення на 30-50%, а за перорального приймання – приблизно на 20% [2, 3]. Відомо, що як потужний антиоксидант вона блокує активацію серинових кіназ, що задіяні у патогенезі інсулінорезистентності (ІР) [4] та є одними з головних регуляторів транскрипції ядерного чинника κВ (Nf-κB), асоційованого з низкою хронічних захворювань, до яких належать ЦД і атеросклероз. Альфа-ліпоєва кислота як агент, що перешкоджає постійній активації Nf-κB, є перспективним засобом у терапії жирового гепатозу у поєднанні з ІР [5].

Обов'язковою складовою лікування хворих на ЦД-2 із НАЖХП вважається призначення гепатопротекторів [6-10]. Викликає інтерес оцін-

ка впливу терапії гепатопротекторами різних фармакологічних груп: L-орнітин-L-аспаратом, есенціальними фосфоліпідами, тіотріазоліном та адеметіоніном. Вимогами до "ідеального" гепатопротектора є такі:

- достатня повнота абсорбції;
- наявність ефекту першого проходження через печінку;
- виражена здатність зв'язувати високоактивні ушкоджуючі сполуки або запобігати їх утворенню;
- можливість зменшення вираженого запалення;
- пригнічення фіброгенезу;
- стимуляція регенерації печінки;
- природний метаболізм за патології печінки;
- екстенсивна ентерогепатична циркуляція;
- відсутність токсичності.

Сьогодні накопичено позитивний досвід використання для лікування хронічних захворювань печінки препарату L-орнітин-L-аспартату, який складається з 2 амінокислот – орнітину й аспартату, кожна з яких включається як у загальні, так і у специфічні для кожної амінокислоти метаболічні шляхи, що й визначає терапевтичні властивості препарату [11-17].

Мета дослідження – визначити вплив препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, L-орнітин-L-аспартату, есенціальних фосфоліпідів, тіотріазоліну, адеметіоніну на показники вуглеводного, ліпідного обміну, печінкових проб, протеїнограми у хворих на ЦД-2 із НАЖХП.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 338 хворих на ЦД-2 із НАЖХП, які перебували на стаціонарному лікуванні у клініці ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України". Серед них було 195 жінок (57,7%) і 143 чоловіки (42,3%) віком від 40 до 70 років (середній вік – 56,59±0,91 року) з тривалістю захворювання від 3 до 16 років (у середньому – 8,6±0,55 року).

Окремо у 260 хворих проведено порівняльну оцінку впливу гепатопротекторів різних фармакологічних груп (альфа-ліпоева кислота, L-орнітин-L-аспартат, есенціальні фосfolіпіди, тіотриазолін, адеметіонін). Із них 125 хворих (1-а група) отримували препарати альфа-ліпоевої кислоти в дозі 600 мг на добу. Протягом 10 діб препарат вводили внутрішньовенно крапельно, протягом 1 місяця – перорально по 1 табл. 1 раз на день. Групу контролю склали 13 хворих, які не отримували препаратів альфа-ліпоевої кислоти. 30 хворих (2-а група) отримували препарат L-орнітин-L-аспартат в ін'єкційній формі протягом 10 днів (у період перебування в стаціонарі), а потім, після виписки, продовжували приймати гранулят по 3 г 3 рази на добу через 1 годину після їди протягом 4 тижнів. 54 хворим (3-я група) лікування проводили із застосуванням есенціальних фосfolіпідів у дозі 5 мл внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів, а потім по 2 капсули 3 рази на добу перорально протягом 1 міс. 33 хворих (4-а група) отримували лікування із застосуванням тіотриазоліну по 50 мг 2 рази на день внутрішньом'язово, а потім по 100 мг 3 рази на день перорально протягом місяця. 18 хворих (5-а група) отримували лікування із застосуванням адеметіоніну у дозі 400 мг внутрішньовенно крапельно, а в подальшому по 400 мг 2 рази на день перорально протягом місяця. Усі групи були порівнянними за віком і тривалістю захворювання.

Усім пацієнтам виконано клінічне обстеження, проведено вимірювання маси тіла та зросту.

Аналіз клініко-біохімічних показників включав визначення глікемії протягом доби, у тому числі глікемії натще ( $ЦК_{\text{н}}$ ) і прандіальної ( $ЦК_{\text{п}}$ ) глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора "BiosenC line" та аналізатора глюкози "Ексан-Г", також проводили розрахунок показників середньодобової глікемії ( $ЦК_{\text{ср}}$ ), амплітуди глікемії, визначали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) колориметричним методом. Вивчення ліпідного спектру крові включало дослідження рівнів загального холестерину (ЗХС) ферментативним методом за допомогою набору ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика" (Україна), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом за допомогою набору "ЛВЩ-холестерин-Ново" (Росія). Розрахунок вмісту в крові холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і коефіцієнта атерогенності (КА) проводили за

загальноприйнятими формулами. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом, загального білірубіну – методом Йендрашика.

Проводили тимолову пробу за методом Мак-Лагана та активності лужної фосфатази у сироватці крові. Визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатаміно-трансферази (АсАТ) у сироватці крові проводили за методом Райтмана-Френкеля.

Визначали коефіцієнт де Рітіса, що є співвідношенням активності сироваткових АсАТ і АлАТ. Значення коефіцієнта в нормі у середньому становить  $1,33 \pm 0,42$ , або коливається від 0,91 до 1,75. Значення коефіцієнта де Рітіса менше від 0,91 свідчить про ураження печінки та є діагностично несприятливою ознакою.

Загальний білок у сироватці крові визначали біуретовим методом, фракційний склад білків сироватки крові – турбодіметричним методом.

Отримані результати статистично обробляли з обчисленням середнього арифметичного та середнього квадратичного відхилення. Вірогідність відмінностей визначали за t-критерієм Стюдента та критерієм  $\chi^2$ . Відмінності вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ . Обчислення проводили на комп'ютері Pentium із використанням програмного забезпечення Excel XP, STATISTICA-6.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Динаміку показників вуглеводного обміну у пацієнтів, які отримували або не отримували препарати альфа-ліпоевої кислоти, наведено у таблиці 1.

Як видно з наведених у табл. 1 даних, хворі перед лікуванням у середньому по групі перебували у стані субкомпенсації вуглеводного обміну. Звертає на себе увагу, що у групі пацієнтів, яким було застосовано альфа-ліпоеву кислоту, відбулося поліпшення всіх показників вуглеводного обміну ( $p < 0,001$ ).

Динаміку показників ліпідного обміну на тлі використання препаратів альфа-ліпоевої кислоти та без неї наведено у таблиці 2.

Як видно з наведених у таблиці 2 даних, після курсу терапії з використанням препаратів альфа-ліпоевої кислоти відбулося вірогідне клінічно значуще зниження показників ХС ЛПДНЩ і КА.

Динаміку показників печінкових проб у па-

Таблиця 1

**Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на ЦД-2 із НАЖХП на тлі використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, 1-а група**

Показник	Без альфа-ліпоєвої кислоти		З альфа-ліпоєвою кислотою	
	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування
ЦК <sub>н</sub> , ммоль/л	9,19±0,61 n=13	7,87±0,72 n=12	10,92±0,32 n=125	8,56±0,24* n=119
ЦК <sub>г</sub> , ммоль/л	9,71±0,87 n=13	9,38±1,18 n=12	11,70±0,38 n=125	9,02±0,30* n=120
Амплітуда глікемії, ммоль/л	4,07±0,42 n=13	4,44±0,77 n=12	5,54±0,23 n=125	4,44±0,22* n=120
ЦК <sub>ср</sub> , ммоль/л	8,80±0,69 n=13	8,04±0,71 n=12	10,10±0,28 n=125	8,45±0,52* n=120
HbA1c, %	7,32±0,35 n=13	6,49±0,23 n=12	7,24±0,12 n=124	6,55±0,13* n=50

**Примітка:** \* –  $p < 0,001$  у порівнянні з показником перед лікуванням за  $t$ -критерієм Стьюдента.

Таблиця 2

**Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ЦД-2 із НАЖХП на тлі використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, 1-а група**

Показник	Без альфа-ліпоєвої кислоти		З альфа-ліпоєвою кислотою	
	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування
ЗХС, ммоль/л	6,09±0,25 n=13	5,27±0,26 n=12	5,77±0,13 n=86	5,22±0,35 n=22
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,11 n=13	1,01±0,12 n=12	1,14±0,05 n=83	1,46±0,35 n=21
КА	5,19±0,92 n=13	4,49±0,8 n=12	4,87±0,26 n=69	3,44±0,32* n=20
ТГ, ммоль/л	3,12±0,74 n=13	2,56±0,62 n=12	3,27±0,27 n=86	2,69±0,62 n=21
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,14±0,21 n=13	3,52±0,18 n=12	3,41±0,11 n=73	3,06±0,23 n=20
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,05±0,18 n=13	0,58±0,16 n=12	1,13±0,06 n=73	0,83±0,09** n=20

**Примітка:** \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$  у порівнянні з показником перед лікуванням за  $t$ -критерієм Стьюдента.

цієнтів на тлі лікування з використанням препаратів альфа-ліпоєвої кислоти наведено у таблиці 3.

Після курсу терапії препаратами альфа-ліпоєвої кислоти відзначено поліпшення показника тимолової проби ( $p < 0,01$ ), що свідчить про зменшення вираженості мезенхімально-запального синдрому у хворих даної групи.

Зміни показників білкового обміну після використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти наведено у таблиці 4.

Звертає на себе увагу зниження вмісту фракцій глобулінів  $\alpha_1$  і  $\beta$  ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно) у пацієнтів, які приймали препарати альфа-ліпоєвої кислоти, що свідчить про зниження активності запального процесу, властивого мезен-

хімально-запальному синдрому за НАЖХП.

Динаміку клінічних і біохімічних показників на тлі лікування L-орнітин-L-аспаратом наведено у таблиці 5.

Як видно з наведених даних, після курсу лікування із застосуванням L-орнітин-L-аспарату відбулося значне поліпшення показників ліпідного обміну (ХС,  $\beta$ -ЛП, ТГ, білірубін) і функціонального стану печінки (АсАТ, АлАТ).

Розподіл пацієнтів, які отримували есенціальні фосфоліпіди, тіотріазолін, адеметіонін (3-5-а групи) за віком, статтю, тривалістю ЦД, а також їх антропометричні характеристики наведено у таблиці 6.

Як видно з наведених у табл. 6 даних, усі групи були порівнянними за віковим складом і

Таблиця 3

**Динаміка показників печінкових проб у хворих на ЦД-2 із НАЖХП на тлі використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, 1-а група**

Показник	Без альфа-ліпоєвої кислоти		З альфа-ліпоєвою кислотою	
	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,44±0,88 n=13	9,29±0,22* n=12	13,02±0,45 n=115	11,47±0,58*** n=41
Тимолова проба, од.	3,67±0,73 n=13	2,77±1,16 n=12	4,07±0,34 n=121	2,80 ± 0,33** n=44
АсАт, ммоль/л	0,65±0,09 n=10	0,50±0,16 n=10	0,83±0,06 n=109	0,77±0,07 n=42
АлАт, ммоль/л	1,11±0,2 n=10	0,72±0,32 n=10	1,29±0,12 n=110	1,27±0,16 n=42
АсАт/АлАт	0,61±0,02	0,68±0,02	0,74±0,02	0,78±0,02
Лужна фосфатаза, нмоль/схл	1732,63±383,89 n = 10	1831,33±277,10 n = 10	1501,91±92,79 n = 57	1516,87±146,61 n = 23

**Примітка:** \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з показником перед лікуванням за *t*-критерієм Стьюдента.

Таблиця 4

**Динаміка показників білкового обміну у хворих на ЦД-2 із НАЖХП на тлі використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, 1-а група**

Показник	Без альфа-ліпоєвої кислоти		З альфа-ліпоєвою кислотою	
	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування
Загальний білок, г/л	67,33±9,87 n=13	77,83±3,91 n=12	69,42±2,44 n=94	73,90±1,15 n=49
Альбумін, %	57,27±3,22 n=10	56,38±2,51 n=10	56,42±0,98 n=84	52,76±1,07** n=45
Глобулін $\alpha_1$ , %	13,16±7,42 n=10	4,59±0,52 n=10	9,51±1,41 n=79	5,41±0,37* n=46
Глобулін $\alpha_2$ , %	7,97±0,81 n=10	8,25±0,74 n=10	8,71±0,24 n=79	8,39±0,28 n=46
Глобулін $\beta$ , %	13,80±1,34 n=10	12,0±1,37 n=10	12,36±0,41 n=79	11,10±0,52** n=46
Глобулін $\gamma$ , %	17,07±1,55 n=10	16,24±1,80 n=10	18,65±0,65 n=79	19,26±0,64 n=46

**Примітка:** \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з показником перед лікуванням за *t*-критерієм Стьюдента.

тривалістю ЦД. Значно більша ОТ у хворих 5-ї групи свідчить про більшу вираженість у них абдомінального ожиріння та ІР, що й визначило вибір гепатопротектора. ІМТ також значуще переважає у пацієнтів 5-ї групи ( $p_{3,5} < 0,05$ ) і свідчив про ожиріння II ступеня.

Динаміку показників вуглеводного обміну в обстежених на тлі лікування гепатопротекторами різних фармакологічних груп наведено у таблиці 7.

Як видно із наведених у табл. 7 даних, після приймання всіх препаратів відбулися позитивні зміни показників вуглеводного обміну, надто ЦК<sub>п</sub>, ЦК<sub>п</sub>. Натомість показник HbA1c вірогідно змен-

шився лише у пацієнтів 4-ї групи та у середньому по групах став відповідати критеріям компенсації вуглеводного обміну. Аналогічні результати отримано у хворих контрольної групи.

Зміни показників ліпідного обміну у пацієнтів із ЦД-2 після лікування НАЖХП препаратами різних фармакологічних груп наведено у таблиці 8. Після курсу тіотріазоліну відзначено позитивну динаміку вмісту ХС ЛПДНЩ і  $\beta$ -ЛП ( $p < 0,001$ ), а після лікування есенціальними фосфоліпідами – значне зниження рівня  $\beta$ -ЛП ( $p < 0,05$ ).

Динаміку показників печінкових проб у пацієнтів із ЦД-2 після лікування НАЖХП препара-

Таблиця 5

## Клінічні та біохімічні показники на тлі лікування препаратом L-орнітин-L-аспартату, 2-а група

Показник	Перед лікуванням n=30	Після лікування n=30	p
Маса тіла, кг	105,60±4,73	102,17±5,00	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,30±2,00	33,44±1,86	
<b>Показники вуглеводного обміну</b>			
ЦК <sub>р</sub> , ммоль/л	10,78±0,93	8,62±0,55	<0,05
ЦК <sub>п</sub> , ммоль/л	11,58±0,84	8,75±0,47	<0,01
ГьА1с, %	8,30±0,25	6,81±0,24	<0,05
<b>Показники ліпідного обміну</b>			
ХС, ммоль/л	7,07±0,32	5,79±0,33	<0,01
ТГ, ммоль/л	5,53±0,75	3,61±0,31	<0,05
β-ЛП, од.	114,87±6,68	88,20±6,50	<0,01
Білірубін, мкмоль/л	13,28±0,65	10,35±0,60	<0,001
Тимолова проба, од.	5,36±0,88	4,27±0,86	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,16±0,61	3,15±0,33	
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,13±0,09	1,00±0,45	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25±0,10	1,19±0,10	
КА	4,91±0,53	3,94±0,55	
<b>Показники функціонального стану печінки та нирок</b>			
АсАт, ммоль/л	1,29±0,11	0,75±0,04	<0,001
АлАт, ммоль/л	1,59±0,12	1,01±0,10	<0,001
Лужна фосфатаза, нмоль/с хл	1489,17±73,77	1286,93±66,36	<0,05
Загальний білок, г/л	80,10±1,78	78,25±1,29	
Глобулін α, %	53,39±2,06	49,49±2,76	
Глобулін β, %	12,27±0,70	10,92±0,75	
Глобулін γ, %	21,58±1,62	20,02±1,27	

Таблиця 6

## Статеві, вікові та антропометричні характеристики хворих на ЦД-2 із НАЖХП, які отримували лікування гепатопротекторами різних фармакологічних груп

Показник	3-я група n=54	4-а група n=33	5-а група n=18
Тривалість ЦД, роки	8,76±0,8	8,79±1,21	8,22±1,46
Вік пацієнтів, роки	57,22±1,25	57,28±1,74	53,22±1,77
Чоловіки, n	24	12	9
Жінки, n	30	21	9
Зріст, см	168,44±1,32	169,60±1,46	167,67±4,13
Маса тіла, кг	93,57±2,63	95,08±3,29	112,28±6,11
ОТ, см	97,14±6,09	94,0±5,32	113,5±3,53 p <sub>3-5</sub> <0,05 p <sub>4-5</sub> <0,01
ОС, см	105,77±1,96	106,24±2,44	113,25±3,52
ОТ/ОС	0,99±0,01	0,99±0,02	1,01±0,02
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,96±0,71	32,63±1,27	36,07±1,72 p <sub>3-5</sub> <0,05

Таблиця 7

**Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на ЦД-2 із НАЖХП на тлі лікування гепатопротекторами різних фармакологічних груп**

Показник	3-я група (есенціальні фосфоліпіди)		4-а група (тіотріазолін)		5-а група (адеметіонін)	
	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування
ЦК <sub>н</sub> , ммоль/л	10,99±0,5 n=54	8,96±0,37* n=53	10,32±0,37 n=33	8,27±0,79* n=30	10,30±0,79 n=18	8,03±0,58** n=16
ЦК <sub>п</sub> , ммоль/л	10,96±0,51 n=54	9,30±0,45** n=54	10,56±0,7 n=33	9,32±0,67 n=30	11,62±1,08 n=18	8,74±0,76** n=16
Амплітуда глікемії, ммоль/л	5,37±0,34 n=54	4,84±0,38 n=54	5,38±0,44 n=33	4,96±0,55 n=30	4,94±0,58 n=18	3,57±0,51 n=16
ЦК <sub>ср</sub> , ммоль/л	9,95±0,41 n=54	9,28±1,09 n=54	9,58±0,49 n=33	9,55±1,94 n=30	10,03±0,80 n=18	7,80±0,53** n=16
HbA1c, %	7,09±0,15 n=53	6,72±0,28 n=17	7,23±0,20 n=32	6,53±0,18* n=12	7,12±0,37 n=18	6,56±0,25 n=14

**Примітка:** \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з показником перед лікуванням за  $t$ -критерієм Стьюдента.

Таблиця 8

**Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ЦД-2 із НАЖХП на тлі лікування гепатопротекторами різних фармакологічних груп**

Показник	3-я група (есенціальні фосфоліпіди)		4-а група (тіотріазолін)		5-а група (адеметіонін)	
	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування
ЗХС, ммоль/л	5,78±0,17 n=36	5,15±0,45 n=30	5,76±0,22 n=24	5,35±0,50 n=22	5,61±0,38 n=16	4,61±0,89 n=15
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,09±0,05 n = 35	1,76±0,73 n=30	1,11±0,07 n=24	1,24±0,24 n=22	1,10±0,16 n=16	0,92±0,13 n=15
КА	4,71±0,30 n=28	3,50±0,39 n=26	4,69±0,41 n=20	3,47±0,84 n=22	5,06±0,72 n=16	4,91±0,7 n=14
ТГ, ммоль/л	3,04±0,33 n=36	2,09±0,51 n=35	3,02±0,48 n=24	2,17±0,80 n=22	4,10±0,89 n=16	2,25±0,44 n=14
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,56±0,19 n = 30	3,0±0,26 n = 24	3,49±0,18 n = 21	3,46±0,43 n = 20	2,75±0,22 n = 15	3,38±0,74 n = 14
ХС ЛПДНЩ, моль/л	1,11±0,09 n=30	0,83±0,18 n=24	1,07±0,09 n=21	0,60±0,07* n=20	1,50±0,19 n=15	1,01±0,20 n=14
$\beta$ -ЛП, од.	100,68±4,35 n=53	82,07±7,35** n=45	106,03±5,81 n=31	76,27±6,12* n=31	97,06±7,04 n=11	79,00±13,01 n=15

**Примітка:** \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з показником перед лікуванням за  $t$ -критерієм Стьюдента.

тами різних фармакологічних груп наведено у таблиці 9.

Як видно з наведених у табл. 9 даних, після застосування тіотріазоліну відбулося значне зниження рівня загального білірубину ( $p < 0,001$ ), що можна розцінювати як зменшення вираженості мезенхімально-запального синдрому, притаманного НАЖХП. У пацієнтів контрольної групи ві-

рогідної динаміки досліджуваних показників виявлено не було.

Зміни показників білкового обміну у пацієнтів із ЦД-2 після лікування НАЖХП препаратами різних фармакологічних груп наведено у таблиці 10.

Як видно із наведених у табл. 10 даних, після приймання тіотріазоліну відбулося значне

Таблиця 9

**Динаміка показників печінкових проб у хворих на ЦД-2 із НАЖХП на тлі лікування гепатопротекторами різних фармакологічних груп**

Показник	3-я група (есенціальні фосфоліпіди)		4-а група (тіотріазолін)		5-а група (адеметіонін)	
	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,89±0,66 n=50	11,11±1,37 n=33	12,40±0,56 n=30	9,64±0,54* n=21	13,0±1,10 n=16	12,63±1,06 n=14
Тимолова проба, од.	4,53±0,59 n=54	3,18±0,65 n=34	4,04±0,46 n=32	3,34±0,70 n=21	3,69±0,76 n=16	2,48±0,73 n=14
АсАт, ммоль/л	0,86±0,12 n=47	0,77±0,13 n=28	0,84±0,13 n=29	0,82±0,15 n=22	0,90±0,15 n=11	0,67±0,12 n=10
АлАт, ммоль/л	1,32±0,22 n=48	1,36±0,32 n=28	1,40±0,27 n=29	1,42±0,28 n=28	1,51±0,35 n=11	1,21±0,35 n=10
Лужна фосфатаза, нмоль/схл	1358,00± 277,37 n=16	1123,37± 607,98 n=11	1317,42± 256,01 n=14	1754,50± 260,57 n=12	1645,08± 230,59 n=11	1774,83± 296,29 n=10
АсАТ/АлАТ	0,73	0,72	0,73	0,74	0,68	0,72

**Примітка:** \* –  $p < 0,001$  у порівнянні з показником перед лікуванням за  $t$ -критерієм Стьюдента.

Таблиця 10

**Динаміка показників білкового обміну у хворих на ЦД-2 із НАЖХП на тлі лікування гепатопротекторами різних фармакологічних груп**

Показник	3-я група (есенціальні фосфоліпіди)		4-а група (тіотріазолін)		5-а група (адеметіонін)	
	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування	перед лікуванням	після лікування
Загальний білок, г/л	77,00±1,27 n=50	72,06±2,32 n=27	59,54±6,85 n=23	76,16±1,46** n=19	63,30±7,20 n=16	71,40±4,34 n=14
Альбумін, %	54,55±0,86 n=48	51,45±2,04 n=14	59,60±2,38 n=17	55,34±1,73 n=15	56,44±2,28 n=12	58,12±2,50 n=11
Глобулін $\alpha_1$ , %	5,62±0,34 n=48	4,71±0,4 n=14	7,90±1,02 n=15	6,14±0,82 n=15	9,79±5,43 n=12	4,59±0,70 n=11
Глобулін $\alpha_2$ , %	8,89±0,30 n=48	8,25±0,46 n=14	7,39±0,48 n=15	8,08±0,44 n=15	7,89±0,71 n=12	9,74±0,53** n=11
Глобулін $\beta$ , %	12,91±0,47 n=48	11,27±0,93 n=14	10,76±0,89 n=15	11,29±0,79 n=15	14,10±1,21 n=12	9,9±1,03* n=11
Глобулін $\gamma$ , %	19,11±0,67 n=48	17,87±0,81 n=14	17,72±1,53 n=15	18,59±1,14 n=15	15,34±1,2 n=12	19,70±2,28 n=11

**Примітка:** \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з показником перед лікуванням за  $t$ -критерієм Стьюдента.

підвищення рівня загального білка ( $p < 0,05$ ), після застосування адеметіоніну – зниження  $\alpha_2$  і  $\beta$  фракцій глобулінів ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно). У контрольній групі досліджувані показники практично не змінилися. Це свідчить про зменшення вираженості мезенхімально-запального синдрому після застосування препаратів цих груп.

З усіх досліджених препаратів необхідно виділити тіотріазолін, який також впливав на по-

казники ліпідного обміну, тим самим знижуючи атерогенність і перешкоджаючи розвитку й прогресуванню судинних ускладнень. Необхідно відзначити, що після приймання препаратів усіх досліджених груп не спостерігалось помітної динаміки трансаміназ у середньому, коефіцієнт де Рітиса залишався нижчим від 1. Вищезазначене свідчить про недостатній вплив цих препаратів на прояви цитолітичного синдрому у пацієнтів із ЦД-2 і НАЖХП.

## ВИСНОВКИ

1. Використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти у комплексній терапії НАЖХП сприяє поліпшенню показників вуглеводного та ліпідного обмінів, а також зменшує вираженість НАЖХП шляхом впливу на прояви мезенхімально-запального синдрому, що проявляється зниженням показника тимолової проби, вмісту  $\alpha_1$  і  $\beta$  фракцій глобулінів.

2. Препарат L-орнітин-L-аспартат має високу ефективність та добру стерпність у хворих на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з НАЖХП, не справляє негативного впливу на перебіг супутніх захворювань.

3. Препарати інших фармакологічних груп (есенціальні фосfolіпіди, тіотріазолін, адеметионін) сприяли поліпшенню показників вуглеводного обміну та зниженню активності мезенхімально-запального синдрому у хворих на ЦД-2 із НАЖХП.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кравчун Н.О. Цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки та оксидативний стрес. Терапевтичні підходи (огляд літератури та власні дані) / Н.О. Кравчун, О.Г. Дорош // Пробл. ендокрин. патології. – 2012. – № 4. – С. 116-125.
2. Improvement of insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid / S. Jacob, E.J. Henriksen, H.J. Tntschler [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1996. – Vol. 104. – P. 284-288.
3. Зуева Н.А. Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы / Н.А. Зуева // Міжнарод. ендокринолог. журнал. – 2009. – №5(23). – С. 46-49.
4. Birnbaum M.J. Turning down insulin signaling / M.J. Birnbaum // J. Clin Invest. – 2001. – Vol. 108. – P. 655-659.
5. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study / M.A. Huang, J. K. Greenon, C. Chao [et al.] // Am. med. – 2005. – Vol. 100(5). – P. 1072-1081.
6. Гуревич К.Г. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / К.Г. Гуревич // Качественная клиническая практика. – 2002. – №4. – С. 1-4.
7. Гепатопротекторна терапія хронічних дифузних захворювань печінки / І. Дегтярьова, М. Козачок, Т. Куц [та ін.] // Ліки України. – 2004. – № 11. – С. 100-104.
8. Юрьев К.Л. Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье / К.Л. Юрьев // Укр. мед. часопис. – 2011. – №3(83). – С. 63-69.
9. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione / F. Caballero, A. Fernandez, N. Matias [et al.] // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol.285(24). – P. 18528-18536.
10. Механізм енерготропної та антиоксидантної дії тіотріазоліну / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, М.А. Волошин [та ін.] // Клиническая фармакология. – 2008. – №13-14. – С. 10-12
11. Бурков С.Г. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени / С.Г. Бурков, А.Г. Арутюнов, С.А. Годунова [и др.] // Consilium Medicum – 2010. – Т. 12, №8 (<http://www.consilium-medicum.com/article/19815>).
12. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study / G. Kircheis, R. Nilius, C. Held [et al.] // Hepatology. – 1997. – Vol. 25, №6. – P. 1351-1360.
13. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study / S. Stauch, G. Kircheis, G. Adler [et al.] // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 28. – P. 856-864.
14. Грюнграф К. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени / К. Грюнграфф, Й. Ламберт-Бауманн // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2(40). – С. 26-33.
15. Применение L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с алкогольной болезнью печени / А.Г. Евдокимова, А.В. Томова, Л.В. Жуколенко [и др.] // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, №7.
16. Изучение эффективности L-орнитин-L-аспартата в профилактике послеоперационных осложнений у больных с хроническими заболеваниями печени / Т.В. Ермолова, А.В. Шабров, С.Ю. Ермолов, // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – №5. – С. 26-28.
17. Паньків В.І. Сучасні можливості корекції функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет із використанням препарату Гепат-Мерц (L-орнітин-L-аспартат) / В.І. Паньків // Міжнарод. ендокринолог. журнал. – 2012. – №5(45). – С. 36-42.

## РЕЗЮМЕ

**Дифференцированный подход к лечению неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2-го типа**  
**Н.А. Кравчун, О.В. Земляницына, Е.Г. Дорош, И.В. Чернявская**

В работе представлены результаты лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных са-



харным диабетом 2-го типа. Проведена оцінка впливу різних груп препаратів: альфа-ліпоєвої кислоти, L-орнітин-L-аспартата, есенціальних фосфоліпідів, тіотриазоліна і адеметионіна на показателі вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, функціональний стан печінки. Виявлено диференційоване позитивне вплив лікарських засобів вказаних груп на метаболічні показателі і показателі функціонального стану печінки.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, углеводный, липидный, белковый обмен, альфа-липоевая кислота, гепатопротекторы.

## SUMMARY

### **A differentiated approach to the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes**

***N. Kravchun, O. Zemlyanitsyna, E. Dorosh, I. Chernyavskay***

The results of treatment of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes were performed in this work. The estimation of influence of different groups of medicinal preparations (alpha-lipoic acid, L-ornithine-L-aspartate, essential phospholipids, thioctriazole and ademetionin) is given on the indexes of carbohydrate, lipid, protein metabolism and liver function. The differentiated positive influence of the indicate groups of medicinal preparations on metabolic indexes and indexes of the functional state of liver was shown.

**Key words:** type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, carbohydrate, lipid, protein metabolism, alpha-lipoic acid, hepatoprotectors.

*Дата надходження до редакції 12.05.2013 р.*