

УДК 616.36–003. 826–02–092–07–08



О.І. Сергієнко, О.І. Сіроджа, С.М. Шарафутдінова

Коригувальна терапія при неалкогольному стеатогепатиті у хворих на цукровий діабет 2 типу

Харківська медична академія післядипломної освіти,
Дорожня клінічна лікарня МС Південної залізниці**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, стеатогепатит, лікування.

Цукровий діабет (ЦД) — поширене захворювання ендокринної системи — є однією з основних медико-соціальних проблем. Останніми роками спостерігається непинне зростання кількості хворих на ЦД як в усьому світі, так і в Україні, де це захворювання виявлене майже у 1 млн людей [3]. Зростання захворюваності на ЦД зумовлене характерними для сучасного суспільства змінами способу життя (зменшення фізичної активності, споживанням рафінованої їжі з великим вмістом жирів та вуглеводів), а також спадковими чинниками. Перебіг ЦД супроводжується розвитком ускладнень з боку різних органів та систем, зокрема жирової хвороби печінки. Визначення «жирова хвороба печінки» включає жирову дистрофію (стеатоз) печінки та запальні зміни (стеатогепатит). Нині застосовують терміни «неалкогольний стеатоз» та «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ), які підкреслюють виключення алкоголю як чинника зазначених змін. Пацієнти із жировою хворобою печінки на тлі ЦД мають більший ризик щодо розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [1, 2, 10].

Метаболічні та запальні зміни збільшують чутливість клітин печінки до впливу окисників, інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів та накопичення реактивних форм кисню, експресії фактора некрозу пухлин, формування інсулінорезистентності, що спричиняє загибель гепатоцитів, розвиток запалення та фіброзу. Жирова хвороба печінки у хворих на ЦД призводить до формування уражень серцево-судинної системи, нирок, прогресування нейропатій, метаболічного синдрому [1, 4, 10]. Стеатоз та стеатогепатит печінки змінюють клінічні вияви ЦД, що слід враховувати при проведенні лікування. Ураження печінки на тлі ЦД зменшує загальну ефективність лікування та збільшує економічні затрати. Тому актуальною проблемою лікування хворих на ЦД 2 типу є не тільки постійний контроль та корекція рівня глікемії, а й боротьба із

системними розладами, зокрема патологічними змінами у печінці [10, 12].

Нині уточнено деякі механізми складного патогенезу жирової хвороби печінки при ЦД 2 типу. Встановлено, що порушення впливу інсуліну на синтез печінкою аполіпропротеїнів, регулювання активності печінкової ліпази, ліпопротеїноліпази, протеїну, який транспортує ефіри холестерину, а також недостатнє регулювання впливу інсуліну на жирову тканину та м'язи призводить до діабетичної дисліпідемії [5, 13]. Своєю чергою внаслідок змін ліпідного спектра крові у хворих на ЦД із стеатозом створюються умови для розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи [14].

Є відомості про те, що застосування в лікуванні хворих на НАСГ таких засобів для корекції глікемії, як бігуаніди (метформін), супроводжувалось зменшенням активності сироваткових трансаміназ [7]. Відомо, що бігуаніди сприяють зменшенню інсулінорезистентності завдяки інтенсифікації окиснення вільних жирних кислот у мітохондріях та зменшенню синтезу жирних кислот. Поліпшують чутливість до інсуліну також тіазолідинедіони (розиглітазон, піоглітазон): вони зменшують стеатоз, запальні зміни та фіброз печінкової тканини у хворих на НАСГ [8]. Але, як свідчать результати дослідження інших авторів, застосування засобів для компенсації глікемії є недостатнім для корекції дисліпідемії [11], що зумовлює необхідність розробки нових лікувальних підходів.

У центрі уваги лікарів перебувають препарати рослинного походження завдяки їхній здатності впливати на функціональний стан печінки при гепатитах різної етіології з мінімальною кількістю побічних ефектів. Це особливо важливо при лікуванні хворих старшої вікової групи, в яких ризик побічної дії ліків збільшений через сповільнені процеси обміну речовин. Проте потенціал застосування препаратів рослинного походження розкритий недостатньо.

Таблиця 1

**Динаміка клінічних виявів у хворих із стеатогепатитом на тлі ЦД 2 типу
під впливом лікування через 4 тиж**

Симптом	I група (n=23)		II група (n=23)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Тяжкість у правому підребер'ї	18(78,2%)	1(4,34%)	17(73,93%)	6(26,09%)
Здуття, бурчання в животі	18(78,2%)	2(8,69%)	19(82,6%)	8(34,74%)
Відрижка	15(65,2%)	2(8,69%)	15(65,22%)	6(26,09%)
Нудота	14(60,86%)	4(17,39%)	13(56,52%)	8(34,78%)
Гіркота в роті	11(47,8%)	1(4,34%)	12(52,17%)	10(34,78%)
Астенічний синдром	20(86,96%)	1(4,34%)	19(82,6%)	5(21,74%)

Для застосування в комплексному лікуванні хворих із жировою хворобою печінки на тлі ЦД 2 типу ми обрали препарат «Хофітол» виробництва лабораторії Роза-Фітофарма (Франція), основним компонентом якого є екстракт артишоку польового. Відомими фармакологічними ефектами артишоку є здатність поліпшувати детоксикаційну функцію печінки та функції нирок, стимулювати синтез жовчі, збільшувати активність антиоксидантної системи [15]. Відрізняє «Хофітол» від інших фітопрепаратів та зумовлює доцільність його застосування в комплексі лікування хворих із жировою хворобою печінки на тлі ЦД 2 типу здатність його складових впливати на вуглеводний та ліпідний обміни речовин. Сок артишоку містить 80% полісахариду інуліну, що застосовується як замітник цукру у хворих на ЦД. Інулін складається з фруктози, яка є унікальним цукром завдяки здатності брати участь у тих самих обмінних процесах, що і глюкоза та повністю її замінювати. Молекули фруктози та короткі фруктозні ланцюжки, що всмоктались у кров з кишечника, мають здатність знижувати рівень глюкози та холестерину крові. Залишки інуліну, що не всмоктались, адсорбують та виводять кристали холестерину, жирні кислоти, токсичні та хімічні сполуки. За участю волонтерів середнього віку доведено, що прийом 10 г інуліну з їжею протягом 8 тиж супроводжується нормалізацією рівня інсуліну та вірогідним зниженням вмісту тригліцеридів (ТГ) у крові [9].

Опубліковано декілька статей, що висвітлюють застосування екстрактів артишоку при патології печінки у хворих на ЦД 2 типу [2]. Відомостей про застосування препарату «Хофітол» у хворих із жировою хворобою печінки на тлі ЦД 2 типу у доступній нам літературі не знайдено. Між тим виявлено лікувальний ефект артишоку щодо патофізіологічних змін, які спостерігаються при жировій хворобі печінки на тлі ЦД 2 типу. Це об-

ґрунтує доцільність застосування препарату «Хофітол» у комплексі лікування хворих із НАСГ на тлі ЦД 2 типу.

Мета роботи — вивчення клінічної ефективності препарату «Хофітол» у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу з урахуванням показників функціонального стану печінки та ліпідного обміну.

Матеріали та методи

Частоту розвитку жирової хвороби печінки встановлювали на підставі результатів вивчення історії хвороби хворих на ЦД 2 типу, які проходили стаціонарне лікування у гастроентерологічному відділенні Дорожньої клінічної лікарні МС Південної залізниці у період 2006 – 2008 рр. Під спостереженням перебувало 46 хворих на НАСГ на тлі компенсованого та субкомпенсованого ЦД 2 типу (37 жінок та 9 чоловіків віком від 24 до 65 років, середній вік хворих – $(49,1 \pm 11,3)$ року).

Діагноз НАСГ встановлено шляхом виключення інших чинників ураження печінки (вірусний, автоімунний, алкогольний, токсичний). Вірусну природу захворювання виключали шляхом визначення серологічних маркерів HBV, HCV імуноферментним методом та методом полімеразної ланцюгової реакції.

Для оцінки функціонального стану печінки та ліпідного обміну визначали біохімічні показники за стандартними методиками.

Для оцінки ступеня ожиріння застосовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / [\text{зріст (м)}]^2$.

Залежно від значення ІМТ пацієнтів розподілили на групи: з нормальною масою тіла (18,5–24,9 кг/м²), передожирінням (25,0–29,9 кг/м², ожирінням 1-ої стадії (30,0–34,9 кг/м²), 2-ої стадії (35,0–39,9 кг/м²) та 3-ої стадії (<40 кг/м²).

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини проводили за допомогою апа-

Таблиця 2

Динаміка біохімічних показників крові у хворих із стеатогепатитом на тлі ЦД 2 типу під впливом лікування (M ± m)

Симптом	Контрольна група (n=20)	I група (n=23)		II група (n=23)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АлАТ, ммоль/гл	0,52±0,03	1,21±0,06**	0,72±0,08	1,19±0,07**	0,66±0,09
АсАТ, ммоль/гл	0,34±0,02	1,28±0,09**	0,52±0,09*	1,3±0,07**	0,9±0,04*,**
ГГТП, мкмоль/гл	38,04±2,9	64,76±3,7**	42,0±2,9*	60,6±3,6**	54,1±3,1*,**
ЛФ, мккат/л	0,82±0,2	0,93±0,3	0,78±0,1	0,83±0,4	0,92±0,8
Білірубін загальний, мкмоль/л	14,12±0,9	16,8±1,3	14,6±1,2	17,1±1,4	15,0±0,9

Примітка.* Різниця показників між I та II групою достовірна.
** Різниця щодо показника здорових достовірна.

рата HDI-4000 (GE, США). Хворі були умовно розподілені на дві групи по 23 кожна, порівнянні за віком, статтю, тяжкістю ЦД. Усім хворим проводили необхідну корекцію глікемії препаратами метформін, «Амаріл», «Діабетон» на тлі дієти № 9 за М.І. Певзнером. Хворим основної (I) групи додатково призначали препарат «Хофітол» по 2 таблетки (1 чайна ложка) тричі на день за 30 хв до прийому їжі протягом 2 тиж на місяць, 3 міс поспіль.

Обстеження проводили на початку лікування, перед виписуванням зі стаціонару, контроль показників ліпідного спектра сироватки крові — через 3 міс. Контрольну групу склали 20 здорових осіб (донори крові).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми MS-Excel з оцінкою достовірності результатів за t-критерієм Стьюдента. Достовірними вважали результати рівня вірогідності $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Під впливом лікування спостерігали зникнення/ зменшення проявів астеничного синдрому у 19 (82,6%) хворих I групи та у 14 (60,86%) — II (табл. 1). Ефективність лікування була зумовлена насамперед нормалізацією глікемії цукорзнижувальними засобами, якої було досягнуто в усіх хворих. Більшу ліквідацію симптомів у хворих I групи ми пов'язуємо із впливом компонентів препарату «Хофітол», які поліпшують корекцію глікемії (інулін), зменшують окиснення (аскорбінова кислота та каротин), дратівливість, прояви нейропатії та атонії кишечника (вітаміни B₁ та B₂).

Вивчення динаміки клінічних проявів засвідчило переваги лікування з включенням «Хофітолу» порівняно з основною терапією щодо ліквідації симптомів диспепсії.

Під впливом лікування у більшості хворих I групи зменшилось або зникло відчуття здуття у животі (див. табл. 1), неповного випорожнення кишечника та закрепи, що зумовлено як збільшенням надходження у кишечник жовчі завдяки холеретичному ефекту препарату «Хофітол», так і безпосередньою стимуляцією компонентами препарату (інулін) скорочення кишкової стінки.

Періодичні тупі болі у правому підребер'ї, що визначались у 13 хворих I групи та у 12 — II, перед виписуванням зі стаціонару зберігалися у 2 хворих II групи. Після 3 міс лікування розміри печінки зменшились у 86,95% хворих I групи та у 56,62% — II.

Динаміку клінічних симптомів у обстежених хворих підтверджено змінами біохімічних показників: після проведеного лікування у хворих I групи спостерігалось вірогідне зниження активності АлАТ, АсАТ, ГГТП, що свідчило про ліквідацію цитолітичного та холестатичного синдромів (табл. 2). У хворих II групи динаміка показників активності ферментів характеризувалась тенденцією до зниження показників АсАТ та ГГТП, показник АлАТ знизився до контрольного інтервалу.

Більшу ефективність лікування у хворих I групи можна пояснити зменшенням запальних змін у печінці та нормалізацією відтоку жовчі завдяки гепатопротекторному та жовчогінному ефектам препарату «Хофітол».

Результати дослідження показників ліпідного спектра сироватки крові у пацієнтів груп спостереження через 3 міс лікування свідчили про вірогідне зменшення концентрації ТГ у хворих I групи та статистично недостовірну тенденцію до зниження у хворих II групи (табл. 3). У хворих I групи більш значною була динаміка рівня ЗХ та величини співвідношення ЗХ/ЛПВЩ.

Таблиця 3

Динаміка показників ліпідного спектра сироватки крові у хворих із стеатогепатитом на тлі ЦД 2 типу під впливом лікування ($M \pm m$)

Симптом	Контрольна група (n=20)	I група (n=23)		II група (n=23)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХ, ммоль/л	4,85±0,11	6,32±0,03**	5,1±0,09*	6,45±0,09**	6,2±0,06*,**
ТГ, ммоль/л	1,61±0,12	2,68±0,09**	1,61±0,07*	2,44±0,05**	2,0±0,03*,**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,61±0,11	1,02±0,03**	1,60±0,08*	1,01±0,05**	1,04±0,02*,**
ЛПНЩ, ммоль/л	3,02±0,14	4,90±0,09**	4,60±0,14**	5,10±0,15**	4,80±0,14**
ЗХ/ЛПВЩ	3,01±0,22	6,66±0,30**	3,18±0,21*	6,32±0,20**	5,96±0,34*,**

Примітка. * Різниця показників між I та II групою достовірна.
** Різниця щодо показника здорових достовірна.

Відомо, що більшими атерогенними властивостями володіють ЛПНЩ, тому зменшення величини співвідношення ЗХ/ЛПВЩ свідчить про збільшення неатерогенних класів ліпопротеїдів у спектрі ліпідів крові. Ці зміни можна пояснити дією складових препаратів «Хофітол», що дає підставу рекомендувати його застосування в лікуванні хворих з дисліпідеміями. 21 (92,6%) хворих I групи відмітили добру переносність лікування, у 2 (8,69%) хворих на тлі прийому «Хофітолу» спостерігали збільшення частоти випорожнень до 3 на добу, яка нормалізувалася після зменшення дози препарату з 2 до 1 таблетки тричі на добу.

Таким чином, в обстежених хворих жирова хвороба печінки супроводжувалася ожирінням, глікемією та зміною ліпідних показників крові, що дає змогу трактувати ці зміни як прояви метаболічного синдрому. У 30% із жирною хворобою на тлі ЦД 2 типу виявлено стеатогепатит. Корекція глікемії в обстежених хворих на стеатогепатит не супроводжувалося нормалізацією біохімічних показників функціональних проб печінки. Запропонована схема лікування з включенням до комплексу лікування препаратів

«Хофітол» сприяло повнішій ліквідації клінічних симптомів, нормалізації показників активності АлАТ, АсАТ, ГГТП, зменшенню дисліпідемії.

Системні лікувальні властивості препарату дають змогу уникнути поліпрагмації, що робить доцільним подальше дослідження ефектів застосування «Хофітолу», а саме можливості застосування препарату у хворих із стеатогепатитом та діабетичною нефропатією на тлі ЦД 2 типу.

Висновки

У 34,0% хворих на ЦД 2 типу виявлено стеатоз печінки, а у 14,57% – стеатогепатит. Виявлено взаємозв'язок між частотою розвитку жирової хвороби печінки, ступенем ожиріння та тривалістю ЦД. Застосування препарату «Хофітол» у комплексі лікування хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу сприяє зниженню активності стеатогепатиту та супроводжується вірогідною тенденцією до нормалізації показників ліпідного спектра крові. Перспективним є подальші дослідження можливості застосування препарату у хворих із жирною хворобою печінки та нефропатією на тлі ЦД 2 типу.

Література

1. Бабак О.Я. Проблема фиброгенеза неалкогольної жирової хвороби печінки // Сучасна гастроентерол. — 2007. — № 4. — С. 4–10.
2. Білоусова І.В. Вплив фітозасобів на показники функціонального стану печінки у хворих з неалкогольними стеатогепатозом та стеатогепатитом на тлі цукрового діабету 2 типу // Там само. — 2007. — № 4. — С. 23–28.
3. Паньків В.І. Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією // Здоров'я України. — 2006. — № 14/1. — С. 10.
4. Фадеєнко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерол. — 2005. — № 3. — С. 88–95.
5. Хухліна О.С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки // Сучасна гастроентерол. — 2007. — № 3. — С. 78–84.



6. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // Тер. арх. — 2005. — Т. 77, № 2. — С. 15–18.
7. Angelico F., Burattin M., Alessandri C. et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // Cochrane Database Syst Rev. — 2007 1. CD005166.
8. Bugianesi E., Marzocchi R., Villanova N., Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: treat. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18, N 6. — P. 1105–1116.
9. Jackson K.G., Taylor G. R. J., Clohessy A. M. et al. The effect of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentrations in middle-aged men and women // Br. J. Nutrition. — 1999. — Vol. 82. — P. 23–30.
10. Kashi M.R., Torres D.M., Harrison S.A. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease // Semin Liver Dis. — 2008. — Vol. 28, N 4. — P. 396–406.
11. Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004, Vol. 89, N 2. — P. 447–452.
12. Saadeh S. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity // Nutr. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 22, N 1. — P. 1–10.
13. Towne J.E., Garka K.E., Renshaw B.R. et al. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8 and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RacP to activate the pathway leading to NF-kappa B and MAPKs // J. Biol.Chem. — 2004. — Vol. 279, N 14. — P. 13677–13688.
14. Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management // Hepatol. — 2009. — 1. — P. 306–317.
15. Wegener T., Fintelmann V. Pharmacological properties and therapeutic profile of artichoke (*Cynara scolymus* L.) // Wien Med. Wochenschr. — 1999. — Bd. 149, N 8–10. — S. 241–247.

Е.И. Сергиенко, О.И. Сироджа, С.М. Шарафутдинова

Корригирующая терапия при неалкогольном стеатогепатите у больных сахарным диабетом 2 типа

Проанализировано влияние комплексной терапии с использованием препарата «Хофитол» в сочетании с диетой и глюкозоснижающими средствами на течение неалкогольного стеатогепатита у больных сахарным диабетом 2 типа. Показано, что лечение с применением «Хофитола» сопровождалось исчезновением симптомов диспепсии и астенического синдрома, нормализацией показателей активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы; способствовало снижению уровня общего холестерина и триглицеридов в крови.

O.I. Serhyenko, O.I Sirodzha, S.M. Sharafutdinova

Corrective therapy of non-alcoholic steatohepatitis in patients with 2 type diabetes mellitus

The effects of complex therapy with using of Chophytol in combination with diet and glucose-lowering agents on the course of nonalcoholic steatohepatitis in with 2 type diabetes mellitus have been analyzed in this article. It has been shown that treatment with Chophytol is evidently effective in the decrease of dyspepsia symptoms and asthenia syndrome as well as the decrease of ALT, AST, GGTP levels and it contributes to evident decrease of cholesterol and triglycerides levels after the treatment.

