

Материал поступил в редакцию: 22-02-2014

Материал принят к печати: 14-03-2014

УДК:616.36-008.811.6-085-035

## Corrections of cholestasis in the conditions of comorbid liver pathology

Derbak M<sup>1</sup>, Tsyapets S<sup>2</sup>, Tsyapets G<sup>2</sup>

*Uzhgorod National University, School of Medicine, <sup>1</sup>Department of Internal Medicine; <sup>2</sup>Department of Physiology and Pathophysiology, Uzhgorod, Ukraine*

**The aim:** the study of methods of correction at syndrome of cholestasis at patients with chronic hepatitis C (CHC) and type 2 of diabetes mellitus (DM), which for diverse reasons antiviral therapy (AVT) was not got.

**Methods.** In this prospective comparative study was included 98 patients with CHC and type 2 of diabetes mellitus (44 males and 54 females), middle age  $58,5 \pm 2,7$  years. Depending on the variants of the conducted therapy three groups were formed. The patients of the I group (n=30) got monotherapy of ademetoninom by 800 mg of intravenosis 1 times daily during 10 days, with a further peroral reception 1600 mg in a day, dividing the dose of preparation into two receptions (in the morning and in the evening) 20 days. The reception of ademetonina was repeated on 4-th, 8-th and 12-th months of treatment.

To the II group of patients (n=32) monotherapy of UDCA was appointed for 13-15 mg/kg of body weight for the night during 12 months. The third group of patients (n=36) got the combined therapy of UDCA+ademetonin in the higher offered dosages. The course of treatment for all of groups made 12 months. A kind and doses of hypoglycemic therapy remained without changes during all of period of treatment.

**Results.** In all of three groups of patients it is set that diminishing of clinical syndromes is marked in 3 months of treatment: astenovegetative, dispeptic and pain in the right upper quadrant. To the end of supervision these syndromes were saved not more than in one tenth part of patients not dependency upon the type of treatment.

More expressive improvement of clinical and laboratory indexes is marked at patients, which accepted ursodeoxycholic acid (UDCA) and ademetonin on the developed chart by comparison to monotherapy of UDCA or ademetoninom due to positive influence on the syndrome of cholestasis, level of dislipidemi and biochemical indexes of blood serum.

**Conclusion.** Taking into account influence of the combined therapy on the different links of pathogenesis of comorbid pathology, deem it wise to utilize it in treatment of patients with chronic hepatitis C and type 2 of diabetes mellitus.

**Key words:** chronic hepatitis C, intrahepatic cholestasis, type 2 of diabetes mellitus, ursodeoxycholic acid, ademetonin

J Clin Med Kaz 2014;1(31):38-44

**Corresponding author:** Mariya Derbak, MD, PhD, Associate professor Department of Propaedeutics of Internal Diseases, School of Medicine, Uzhgorod National University, Ukraine. +380506275075. E.mail: derbak@mail.ru

## БАУЫРДЫҢ КОМОРБИДТІ ПАТОЛОГИЯСЫ КЕЗІНДЕ ХОЛЕСТАЗДЫҢ КОРРЕКЦИЯСЫ

Дербак М. <sup>1</sup>, Цяпец С. <sup>2</sup>, Цяпец Г. <sup>2</sup>

Ужгородск ұлттық университет, медициналық факультет, <sup>1</sup>ішкі аурулар пропедевтикасы кафедрасы; <sup>2</sup>физиология мен патофизиология кафедрасы, Ужгород қ., Украина

**Зерттеудің мақсаты:** Әр түрлі себеппен вирусқа қарсы ем қабылдамаған, 2 типті қант диабетімен қосарланған (ҚД-2) созылмалы С гепатитімен (ССГ) ауыратын науқастарда холестажды коррекциялау әдістерін зерттеу.

**Әдістері.** Бұл проспективті салыстырмалы зерттеуге ҚД-2 қосарланған ССГ ауыратын 98 науқас (44 ер адам мен 54 әйел) қатысты, олардың орта жасы  $58,5 \pm 2,7$  құрады. Қолданылған ем жолына қарай үш топ құрылды. I топтың науқастары ( $n=30$ ) 10 күн аралығында күніне 1 рет көктамырға 800 мг адеметионинмен монотерапия алды, кейін тағы да 20 күн мөлшерін екі қабылдауға (таңертең және кешке) бөліп күніне 1600 мг пероральды қабылдады. Осы схеманы емнің 4-ші, 8-ші және 12-ші айында қайталады. II топтың науқастары ( $n=32$ ) 12 ай бойына 13-15 мг/кг мөлшерінде түнде УДХК монотерапия қабылдады. Ал үшінші топ ( $n=36$ ) УДХК+адеметионин қосарланған схемасын жоғарыда көрсетілген мөлшерде қабылдады. Барлық топта да ем 12 айды құрады. Қантты төмендетуге бағытталған емнің түрі мен мөлшері өзгеріссіз болды.

**Нәтижесі.** Үш айдан соң барлық топта да клиникалық синдромдардың ағымының азаюы анықталды: астеновегетативті, диспепсиялық және он жақ қабырға астындағы ауру сезімі синдромдары. Бақылаудың соңына дейін осы синдромдар науқастардың оннан бір бөлігінде ғана сақталды. Осы топтардың ішінде клиникалық белгілерінің ең көп азайғаны қосарланған схемада ем алған топтағы науқастарда байқалды. Холестаза синдромы мен дислипидемияның деңгейіне, қан сарысуының биохимиялық көрсеткіштеріне оң әсер еткені анықталды.

**Заключение.** Осы патологияның патогенезінің әр түрлі жолдарына қосарланған аталмыш емнің әсерін байқай отырып, ҚД-2 қосарланған ССГ ауыратын науқастарда осы схеманы қолдану дұрыс деп санаймыз.

**Маңызды сөздер:** созылмалы С гепатиті, бауыршілік холестаза, 2 типті қант диабеті, урсодезохсиколды қышқыл, адеметионин.

## КОРРЕКЦИЯ ХОЛЕСТАЗА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Дербак М. <sup>1</sup>, Цяпец С. <sup>2</sup>, Цяпец Г. <sup>2</sup>

Ужгородский национальный университет, медицинский факультет, <sup>1</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней; <sup>2</sup>кафедра физиологии и патофизиологии, Ужгород, Украина

**Цель исследования:** изучение способов коррекции синдрома холестаза у больных хроническим гепатитом С (ХГС) сочетанным с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), которые по разным причинам противовирусную терапию (ПВТ) не получали.

**Методы.** В это проспективное сравнительное исследование включены 98 больных (44 мужчин и 54 женщины), средний возраст  $58,5 \pm 2,7$  лет, с СД-2 сочетанным с ХГС. В зависимости от вариантов проводимой терапии было сформировано три группы. Пациенты I группы ( $n=30$ ) получали монотерапию адеметионином по 800 мг в/в 1 раз в день в течение 10 дней, с дальнейшим пероральным приемом 1600 мг в день, разделив дозу препарата на два приема (утром и вечером) еще 20 дней. Прием адеметионина повторяли на 4-м, 8-м и 12-м месяцах лечения. II группе пациентов ( $n=32$ ) была назначена монотерапия УДХК по 13-15 мг/кг на ночь на протяжении 12 месяцев. Третья группа пациентов ( $n=36$ ) получила комбинированную терапию УДХК+адеметионин в выше предложенных дозировках. Курс лечения для всех групп составлял 12 месяцев. Вид и дозы сахароснижающей терапии оставались без изменений на протяжении всего периода лечения.

**Результаты.** Установлено, что через 3 месяца лечения во всех трех группах больных отмечено уменьшение клинических синдромов: астеновегетативного, диспептического и более в правом подреберье. До конца наблюдения эти синдромы сохранились не больше чем в одной десятой части больных не зависимо от вида лечения. Более выразительное улучшение клинических и лабораторных показателей отмечено у пациентов, которые принимали урсодезохсиколовую кислоту (УДХК) и адеметионин по разработанной схеме в сравнении с монотерапией УДХК или адеметионином за счет положительного влияния на синдром холестаза, уровень дислипидемии и биохимические показатели сыворотки крови.

**Заключение.** Учитывая влияние комбинированной терапии на различные звенья патогенеза сочетанной патологии, считаем целесообразным использовать ее в лечении больных хроническим гепатитом С сочетанным с сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, внутривенный холестаза, сахарный диабет 2 типа, урсодезохсиколовая кислота, адеметионин.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром холестаза является частым проявлением хронических заболеваний печени (ХЗП) любой этиологии: алкогольной, вирусной, медикаментозной, метаболической [1,2]. В основе формирования холестаза лежит нарушение синтеза, секреции или оттока желчи. Холестаза встречается более, чем у половины лиц с сахарным диабетом (СД), особенно при наличии ожирения, и сопровождается развитием желчекаменной болезни, дискинезии желчевыводящих путей, хронического холецистита [3]. Декомпенсированный СД приводит к поражению гепатобилиарной системы с нарушением функционального состояния паренхиматозных клеток, желчеобразовательной и желчевыделительной функций [4]. Метаболические нарушения при СД способствуют выраженному нарушению коллоидной стабильности желчи, с увеличением ее литогенности. Это приводит к значительному снижению холато-холестеринового коэффициента, нарастающее с углублением СД. Данный

эффект способствует нарушению равновесия между основными компонентами желчи. Исходя из полученных данных следует, что практически каждого пациента с СД можно рассматривать, как имеющего фактор риска развития заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей, вплоть до развития желчекаменной болезни.

На сегодняшний день во всех странах мира отмечена тесная взаимосвязь между СД и развитием вирусных гепатитов (ВГ). Наблюдается более высокая (в 6-10 раз в сравнении с общей популяцией) частота инфицирования вирусом гепатита С (ВГС) больных СД 2 типа [5,6]. ВГ часто протекают с синдромом холестаза, и у больных с СД это может усугублять уже существующие гепатобилиарные нарушения, приводить к прогрессирующему течению хронического воспалительного процесса в желчном пузыре и печени, а также вести к развитию фиброза и цирроза [7]. Наличие холестаза нарушает жиз-

ненный цикл гепатоцита: гидрофобные желчные кислоты и билирубин оказывают токсическое воздействие на митохондрии гепатоцита с последующим развитием фиброза. Факторы холестаза приводят к снижению активности S-аденозилметилсинтетазы, вследствие чего нарушается продукция S-адеметионина, а это усугубляет течение биохимических процессов в гепатоците. Уменьшаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), которые являются главными детоксикационными субстанциями, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом. Их дефицит обуславливает, в конечном итоге, цитолиз гепатоцитов при холестазах любого генеза [8].

По мнению некоторых исследователей [8,9] холестаз ускоряет прогрессирование хронических заболеваний печени, в частности хронического гепатита С (ХГС)

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования.** Это проспективное открытое исследование выполненное в условиях стационара. Все исследования были проведены по согласию больных, а методика их проведения соответствовала Гельсинской декларации 1975 г. и ее просмотру 1983 г. Исследование одобрено локальной этической комиссией и все участники исследования ознакомились и подписали форму информированного согласия на проведение обследования по предложенному алгоритму. Структура соглашения соответствовала официально принятой.

Критерии включения в исследование: пациенты с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа в сочетании с хроническим гепатитом С и наличием маркеров холестаза, которые по разным причинам ПВТ не получали.

Критерии исключения: возраст меньше 18 и старше 70 лет, наличие внепеченочного холестаза, другие заболевания печени, потенциально способные вызывать нарушения ее функции (инфицирование вирусами гепатита В, D, TTV, первичный билиарный цирроз, токсический гепатит, хроническое злоупотребление алкоголем, гемосидероз), цирроз печени, аутоиммунные заболевания, вторичная гиперлипидемия, прием глюкокортикоидов и отказ больного от участия в исследовании.

С учетом указанных критериев, в исследование включены 98 больных.

Диагноз СД верифицирован согласно классификации и критериям ВОЗ (2005), а также рекомендациям Всемирной федерации по изучению сахарного диабета (IDF) [13]. Степень компенсации СД устанавливали по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>, %).

Диагноз ХГС устанавливали согласно с Международной Классификацией Болезней 10 просмотра и классификацией, принятой на Международном конгрессе гастроэнтерологов (WCOG, Лос-Анджелес, 1994 г.)

Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование проводилось согласно протоколу диагностики и лечения этих больных. Все полученные результаты обследования регистрировались в истории болезни.

**Подтверждение вирусной этиологии ХГС:** ме-

и снижает вероятность успеха противовирусной терапии (ПВТ) [10]. Выраженность холестаза коррелирует с уровнем виремии, который относится к числу факторов, влияющих на эффективность ПВТ [11,12]. Таким образом, присоединение внутривенного холестаза (ВПХ) к хроническому заболеванию печени изменяет его течение, утяжеляет состояние пациента, снижает качество жизни и ухудшает прогноз. Сочетание тяжелой гепатобилиарной патологии и СД, имеет крайне неблагоприятный прогноз. Поэтому, актуальным остается поиск путей новых схем терапии, которые бы влияли на различные звенья патогенеза сочетанной патологии.

**Целью** данного исследования явилось изучение способов коррекции синдрома холестаза у больных ХГС в сочетании с СД 2 типа.

В то время как в иммуноферментном анализе (ИФА) определяли маркеры вирусных гепатитов В и С с дальнейшим определением РНК ВГС, генотипа вируса, а также уровня вирусной нагрузки.

Определение РНК ВГС проводили методом ПЦР с гибридно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс HCV-Мониторинг-FRT». Амплификацию, анализ и учёт результатов проводили при помощи прибора IQ iCyber (BioRad).

**Рутинные лабораторные методы исследования:** определение маркеров холестаза, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), билирубин и его фракции, проводили на автоматическом анализаторе «Hitachi-902» с помощью коммерческого набора реактивов «Roch-Diagnostics».

Оценка поражения печени определялась по уровню активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартат-трансаминазы (АсАТ), протромбинового времени, альбуминов, гаммаглобулинов. С целью изучения липидного обмена, проводили определение уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), аполипопротеидов А (Апо-А), аполипопротеидов В (Апо-В), триглицеридов (ТГ).

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:** С помощью ультразвукового исследования исключали очаговые изменения печени и билиарную гипертензию, оценивали наличие и степень гепатомегалии, портальной гипертензии, состояние стенок и содержимое желчного пузыря, размеры и эхогенность поджелудочной железы, размеры селезенки, диаметр селезеночной вены.

**Степень фиброза:** Для установления степени фиброза и активности воспалительного процесса использовали серологические тесты Фибротест - Актитест и метод непрямого эластометрии печени с помощью диагностического прибора - Фиброскан (Франция) 502 F01261 датчик М 7 70129.

**Статистические методы:** При сравнении количественных показателей в динамике лечения в пределах одной группы применяли парный критерий t Стьюдента.

та или парный критерий Вилкоксона. Для определения разности между числовыми параметрами использовали метод дисперсионного анализа ANOVA с апостериорным анализом для определения различий между группами по критерию Шеффе (ANOVA Post-hoc Scheffe Test). При сравнении различных групп больных проводили однофакторный дисперсионный анализ в классическом варианте, либо его непараметрический аналог – анализ Краскела–Уоллиса. Последующие попарные сравнения

групп проводили по парному критерию Манна–Уитни–Вилкоксона. Непараметрические методы анализа применяли для показателей, закон распределения которых резко отличался от нормального. Статистическую обработку выполняли в среде пакета SPSS 11.5. Значения  $p < 0,05$  считали высоко значимыми и достоверными. В тексте работы данные представлены в виде среднего и его ошибки ( $M \pm m$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами обследовано 98 больных (44 мужчин и 54 женщин), средний возраст  $58,5 \pm 2,7$  лет, которые по разным причинам ПБТ не получали. Все больные имели 1 генотип HCV и вирусную нагрузку  $4 \times 10^5$ – $6 \times 10^5$  МЕ/мл. Степень фиброза по шкале METAVIR у всех больных была F2-F3, а уровень АлАТ превышал норму в 3-5 раз. По уровню гликемии больные имели стадию компенсации или субкомпенсации СД-2.

У всех больных наблюдалось висцеральное ожирение, что подтверждалось увеличением окружности талии. Индекс массы тела (ИМТ)  $25-29$  кг/м<sup>2</sup>, то есть избыточный вес, имели 54,1% больных, ожирение 1 степени с ИМТ  $30-34$  кг/м<sup>2</sup> – 38,8% пациентов, ожирение 2 степени с ИМТ  $35-40$  кг/м<sup>2</sup>

–6,1% лиц, и ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>, т.е. ожирение 3 степени – 1%. Пациенты получали разные виды сахароснижающей терапии: пероральные сахароснижающие препараты (ПСП) – 43,9% больных, только на инсулинотерапии 17,3% и ПСП + инсулинотерапия – 38,8% больных.

Методом случайного подбора больных разделили на 3 группы, сопоставимые между собой по полу, возрасту, индексу массы тела, степени фиброза, и давности СД-2. Группы были сравнимы между собой, за исключением более частой полинейропатии у пациентов 2-й группы и разности в виде сахароснижающей терапии. Сравнительная характеристика данных групп представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных больных**

Параметры	1-я группа n=30	2-я группа n=32	3-я группа n=36
Средний возраст, лет ( $M \pm m$ )	$58,9 \pm 2,12$	$54,6 \pm 2,11$	$55,6 \pm 1,83$
Мужчин, n (%)	14 (46,6)	14 (43,7)	16 (44,4)
Женщин, n (%)	16 (53,4)	18 (56,2)	20 (55,5)
Стаж СД-2, лет	$13,6 \pm 0,28^{\bullet 1-2}$	$10,1 \pm 0,2^{\bullet 2-3}$	$12,1 \pm 0,32^{\bullet 1-3}$
Среднетяжелый СД, n (%)	13 (43,3)	15 (46,9)	15 (41,7)
Тяжелый СД, n (%)	17 (56,7)	17 (53,1)	21 (58,3)
Средняя гликемия, ммоль / л	$8,4 \pm 0,12^{\bullet 1-2}$	$10,4 \pm 0,14^{\bullet 2-3}$	$9,6 \pm 0,09^{\bullet 1-3}$
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)	$7,8 \pm 0,13$	$8,1 \pm 0,12$	$7,7 \pm 0,11$
Осложнения СД, n (%):			
Полинейропатия	18 (60)	25 (78,1) <sup>*2-3</sup>	19 (52,8)
Ретинопатия	15 (50)	15 (46,9)	18 (50)
Нефропатия	9 (30)	11 (34,4)	10 (27,8)
Ассоциированные заболевания, n (%):			
ИБС	20 (66,7)	17 (53,1)	22 (61,1)
Вирусная нагрузка:			
низкая n (%)	12 (40)	10 (31,2)	9 (25)
высокая n (%)	13 (43,3)	12 (37,5)	17 (47,2)

\*- достоверность отличий между показателями группы на разных этапах исследования на уровне  $p < 0,05$

• - достоверность отличий по критерию Шеффе между показателем в группах при дисперсионном анализе на уровне  $p < 0,05$

При планировании лечебных мероприятий ХГС у больных с СД 2 типа, нами учтено наличие не только внутрипеченочного холестаза, но и дислипидемии, стеатоза печени и висцерального ожирения. В зависимости от вариантов фармакотерапии все пациенты были разделены таким образом.

Пациенты I группы (n=30) получали монотерапию адеметионином по 800 мг в/в 1 раз в день в течение 10 дней, с дальнейшим пероральным приемом 1600 мг в

день, разделив дозу препарата на два приема (утром и вечером) еще 20 дней. Прием адеметионина повторяли на 4-м, 8-м и 12-м месяцах лечения. II группе пациентов (n=32) была назначена монотерапия УДХК по 13-15 мг/кг на ночь на протяжении 12 месяцев. Третья группа пациентов (n=36) получала комбинированную терапию УДХК+адеметионин в выше предложенных дозировках. Курс лечения для всех групп составлял 12 месяцев. Вид и дозы сахароснижающей терапии оставались без

изменений на протяжении всего периода лечения.

В ходе исследования эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических, биохимических показателей, основных ферментов холестаза и показателей липидного спектра крови через 3, 6 и 12 месяцев.

Основными внепеченочными проявлениями холестаза были утомляемость у 92,8% больных и кожный зуд, который отмечали более одной трети пациентов -33,7%. Синдром холестаза сопровождался повышением уровня общего билирубина в 83,7% пациентов с преобладанием его конъюгированной фракции. Показатели ЩФ и ГГТП превышали референтные значения

в 96% человек, что тоже подтверждает имеющийся холестаза. Также, практически у всех больных имел место астеновегетативный синдром (92,8% больных).

Установлено, что до лечения у всех пациентов наблюдались изменения биохимических показателей: повышение уровня АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы. Оценка основных показателей липидного обмена показала изменения метаболизма в виде повышения концентрации ОХ, холестерина ЛПНП, Апо-А, ТГ и снижение уровня ЛПВП и Апо-В у пациентов всех групп сравнения.

По данным УЗИ в 63,3% больных выявлена жировая инфильтрация печени и в 43,9% - гепатомегалия.

## ОБСУЖДЕНИЯ

Анализируя полученные результаты установлено, что спустя 3 месяца лечения во всех группах больных отмечено уменьшение клинических синдромов: астеновегетативного, диспептического, болей в правом подреберье и зуда кожи. До конца наблюдения эти синдромы сохранились не больше чем в одной десятой части больных не зависимо от вида лечения. Более выразительное улучшение состояния отмечено у пациентов, которые получали комбинированную терапию.

Положительные изменения зарегистрированы не только в самочувствии больных, но и в биохимических

показателях крови. Нормализация активности АлАТ после 12-недельного срока лечения наблюдалась у 40% больных I группы, 46,9% больных II группы и у 69,4% больных III группы. После 24 недель лечения нормальный уровень АлАТ отмечен у 73,3% больных I группы, 75% и 83,3% больных II и III групп, соответственно. В конце 48 недели терапии у 100 % пациентов всех трех групп уровень АлАТ был в пределах нормы.

Особый интерес представляют результаты показателей, характеризующие синдром холестаза (Табл 2).

**Таблица 2. Количество больных с нормальными биохимическими показателями функций печени и холестаза в разные периоды лечения**

Показатели	группа	до	через	через	через	1-2	1-3	1-4	2-4
		лечения	12	24	48				
		%	недель	недели	недель				
		%	%	%	%				
Клинические синдромы холестаза	I (n=30)	3,3	26,6#	53,3●	56,7#	*	*	*	
	II (n=32)	12,5	43,7●	59,4	59,4#	*	*	*	
	III (n=36)	5,6	66,6	75	86,1	*	*	*	
Общий билирубин (3,4-21,0 мкмоль/л)	I (n=30)	16,7	26,7#	56,7●	60#		*	*	*
	II (n=32)	15,6	43,7	62,5	65,6#	*	*	*	
	III (n=36)	16,7	55,5	77,8	86,1	*	*	*	
Щелочная фосфатаза (30-120 Ед)	I (n=30)	3,3	30#	60	63,3●	*	*	*	*
	II (n=32)	6,3	43,7	62,5	68,7	*	*	*	
	III (n=36)	2,8	53,8	77,8	83,3	*	*	*	
ГГТП (7-50 ед/л)	I (n=30)	6,7	30#	56,7	63,3#	*	*	*	*
	II (n=32)	9,4	40,6	65,6	71,9	*	*	*	
	III (n=36)	8,3	55,5	75	86,1	*	*	*	
Общий холестерин (1,4-5,2 ммоль/л)	I (n=30)	3,3	16,6#	30#	36,7#		*	*	
	II (n=32)	6,3	31,2	43,7	53,1●	*	*	*	
	III (n=36)	8,3	47,2	53,8	72,2	*	*	*	

# - достоверность отличий между данной группой и группой III на уровне  $p < 0,05$

● - достоверность отличий между данной группой и группой III на уровне  $p < 0,1$

\*- достоверность отличий между показателями группы на разных этапах исследования на уровне  $p < 0,05$

Через 3 месяца терапии, уровни общего билирубина, ЩФ и ГГТП, снизились до нормальных значений в 27,8% больных I группы, 40% - II группы, 66,6% - III группы, что сопровождалось исчезновением зуда кожи, уменьшением утомляемости, диспептического синдро-

ма и болей в правом подреберье у этих пациентов. Более отчетливой положительная динамика клинических проявлений и показателей ферментов холестаза (общего билирубина, ЩФ и ГГТП) наблюдалась через 6 месяцев лечения в 53,3% больных I группы, 59,4% - II группы и

75% III группы. Восстановление циркуляции желчи по внутрипеченочным желчным протокам, то есть практически полное устранение холестаза, через 48 недель терапии наблюдалось у 86,1% больных, получающих комбинированную терапию (III группа). Вероятно, это связано с антихолестатическим эффектом SAmе, который потенцируется одновременным холеретическим действием УДХК. Положительным оказалось влияние отдельных схем лечения на уровень дислипидемии. За первые 3 месяца лечения отмечено снижение концентрации общего холестерина во всех группах больных, однако спустя 6 и 12 месяцев наблюдения наиболее низкий его уровень наблюдался у больных II и III группы ( $5,7 \pm 0,55$  ммоль/л,  $4,80 \pm 0,29$  ммоль/л), что достоверно ниже его уровня в I группе. На протяжении 6 месяцев терапии зарегистрировано снижение уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. В I группе до конца 6 месяца лечения в 20% обследованных концентрация ТГ отвечала границам физиологической нормы (меньше 1,7 ммоль/л), в то время, как во II и III группах процент больных с нормальными уровнями ТГ составил 37,5% и 58,3%, соответственно. В следующие 6 месяцев лечения уровень ТГ в сыворотке крови больных I группы практически не менялся, а у пациентов, II и III групп отмечено дальнейшее снижение уровня ТГ до  $1,65 \pm 0,14$

ммоль/л и  $1,54 \pm 0,10$  ммоль/л соответственно. В процессе комплексного лечения происходило постепенное повышение уровня Апо-А в сыворотке крови. В первые 3 месяца лечения данная тенденция отмечена только во II и III группах больных, в следующие 3 месяца - во всех группах, независимо от схемы терапии. При дальнейшем наблюдении оказалось, что больные III группы имеют наилучшую динамику повышения уровня Апо-А: по окончании 1 года лечения его концентрация составила  $1,13 \pm 0,05$  г/л, что достоверно отличается от I ( $1,0 \pm 0,04$ ) и II группы ( $1,07 \pm 0,04$  г/л). Уровень Апо-В практически не менялся при лечении адеметионином. Выявлено постепенное снижение его концентрации в группах больных, которые получали урсофальк или комбинированную терапию.

Анализируя полученные результаты установлено, что при лечении холестаза смешанного генеза, комбинация УДХК и адеметионина при длительном применении в вышеуказанных дозах, есть более эффективной в сравнении с монотерапией УДХК или адеметионином. Терапевтическая эффективность комбинированной терапии к концу лечения установлена у 86,1% больных III группы в сравнении с I и II, где этот показатель был 59,4% и 56,7% соответственно (рис.1).

Терапевтическая эффективность разных схем терапии

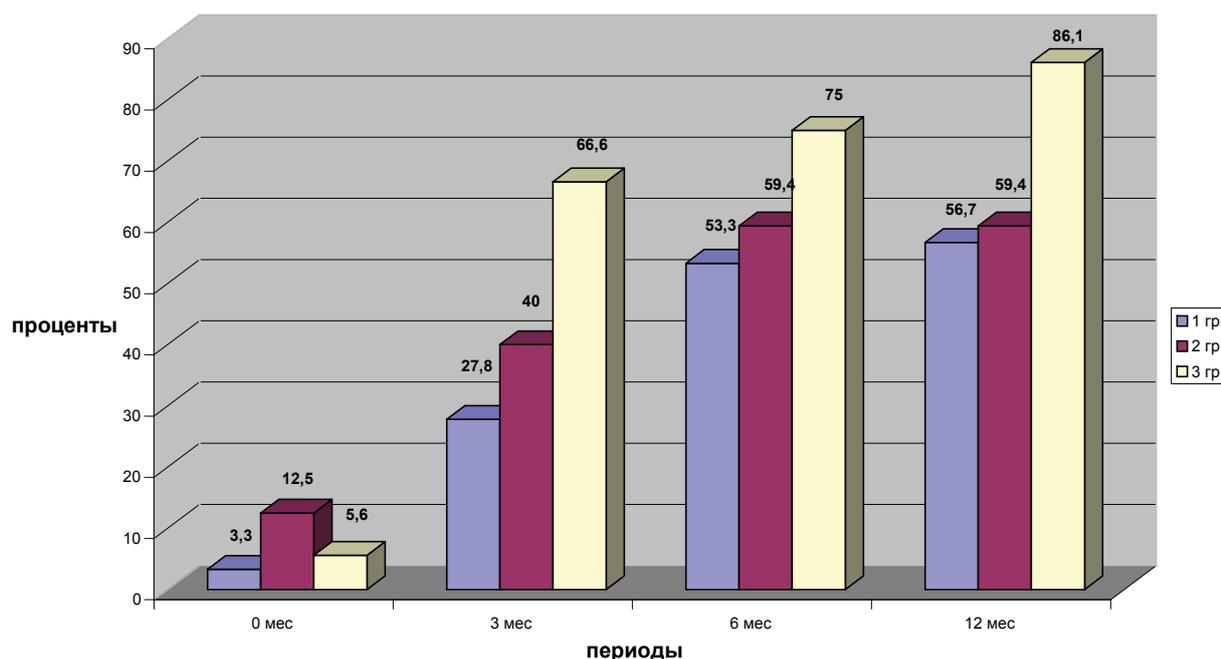


Рисунок 1. Эффективность разных схем терапии

В течение всего курса терапии каких-либо побочных эффектов отмечено не было. Динамическое наблюдение за больными через 6 месяцев после окончания курса лечения показало стабиль-

ную нормализацию основных биохимических маркеров, показателей холестаза и липидного обмена у больных, которые получали комбинированную терапию.

## ВЫВОДЫ

1. Отмечена высокая эффективность препаратов УДХК и адеметионина в лечении холестаза смешанного

генеза при длительном их использовании, как при комбинированном применении, так и в качестве монотерапии.

2. Более выразительное снижение показателей холестаза, цитолиза и дислипидемии у больных ХГС сочетанным с СД 2 типа на фоне монотерапии УДХК и на

фоне комбинированной терапии, подтверждает эффективность этого препарата при сочетанной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 859 с.
2. Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К. Внутривнутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — №2. — С. 58–67.
3. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. Клиническая диabetология. 1-е изд. // Киев: Здоровье; 1998. — 320 с.
4. Шапошникова Ю.Н., Клименко Н.И. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета: современное состояние вопроса. // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2012. — № 2-3. — С.53-57.
5. Дербак М.А. Про поширеність вірусу гепатиту С у хворих на цукровий діабет. // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. —2012. — Випуск 44. — С. 20–25.
6. Хамнуева Л.Ю., Бондарь И.А., Малов И.В. Сахарный диабет и HBV-HCV- инфекции. // Иркутск; — 2006 . — 53 с.
7. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // Consilium Medicum. — 2007. —№22. — С. 18–21.
8. Ивашкин В. Т. Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: Вести; —2001.— 102 с.
9. Флеркемайер В. Холестатические заболевания печени: Практическое руководство. // Dr. Falk Farma GmbH. —2006. — 96 с.
10. Palmeira C. M., Rolo A. P. Mitochondrially-mediated toxicity of bile acids // Toxicology. — 2004. — Vol. 203, № 1–3. — P. 1–15.
11. Adinolfi L.E. Hepatitis C and fatty liver. Hot topics in viral hepatitis. Hepatitis C and metabolism. — 2006.— Vol.2 — P. 21–29.
12. Bondini S. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection . // Minerva Gastroenterol. Dietol. — 2006. — Vol.52. (suppl. 2.). — P.135–143.
13. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes — 2007 // Diabetes Care.— 2007.— Vol.30 (suppl. 1).—P. 4—41.