

Ефективність використання Віта-мелатоніну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2-го типу

Є.С. Сірчак, В.І. Грига, В.Є. Барані, О.Ю. Рего
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мета дослідження: проаналізувати ефективність та доцільність комплексної терапії з використанням препарату мелатоніну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. **Матеріали та методи.** Було обстежено 64 хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу (середній вік – 48,9±5,4 року). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб: 12 (60,0%) чоловіків та 8 (40,0%) жінок (середній вік – 47,6±5,8 року). Хворих було розподілено на дві групи залежно від призначеного лікування: I група (n=30) – обстежені хворі отримували лише базисну терапію (БТ), II група (n=34) – пацієнтам додатково до БТ призначено препарат мелатоніну (Віта-мелатонін, фірма ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна) у дозі 3 мг на добу за 30 хв перед сном протягом 1 міс.

Усі хворі на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу до та після проведеного лікування були обстежені за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання.

Результати. Результати дослідження дають можливість рекомендувати препарат мелатоніну до складу комплексного лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу завдяки його антиоксидантним, протизапальним властивостям, а також здатності впливати на когнітивні зміни у даних пацієнтів.

Заключення. Препарат мелатоніну (Віта-мелатонін) є ефективним, безпечним засобом для комплексного лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу. Нормалізація рівня мелатоніну у сироватці крові у хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу на фоні вживання препарату мелатоніну приводить до зниження та/або нормалізації показників когнітивного статусу у даних пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний панкреатит, цукровий діабет 2-го типу, лікування, мелатонін.

Efficiency of using Vita-melatonin in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus

E.S. Sirchak, V.I. Hryga, V.E. Barani, O.Yu. Reho

The objective: to analyze the effectiveness and feasibility of complex therapy with the use of a melatonin preparation in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in combination with chronic pancreatitis (CP) and type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. We examined 64 patients with NAFLD in combination with CP and type 2 diabetes (mean age – 48.9 ± 5.4 years). The control group included 20 practically healthy individuals: 12 (60.0%) men and 8 (40.0%) women (average age – 47.6 ± 5.8 years). The patients were divided into two groups depending on the prescribed treatment: Group I (n = 30) – patients received only basic therapy (BT), Group II (n = 34) – patients were prescribed melatonin in addition to BT (Vita-melatonin, firm PJSC «Kiev Vitamin Plant», Ukraine) at a dose of 3 mg per day 30 minutes before bedtime for 1 month.

All patients with NAFLD in combination with CP and type 2 diabetes before and after treatment were examined by general clinical, anthropometric, instrumental and laboratory methods. To verify the diagnosis, attention was paid to the nature of the complaints, the medical history.

Results. The results of the study make it possible to recommend the melatonin preparation as part of the complex treatment of patients with NAFLD in combination with CP and type 2 diabetes due to its antioxidant, anti-inflammatory properties, as well as its ability to influence cognitive changes in these patients.

Conclusion. The drug melatonin (Vita-melatonin) is an effective, safe agent for the complex treatment of patients with NAFLD in combination with CP and type 2 diabetes. Normalization of the serum melatonin level in patients with NAFLD in combination with CP and type 2 diabetes with the use of melatonin leads to a decrease and / or normalization of the indicators of cognitive status in these patients.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, treatment, melatonin.

Эффективность использования Вита-мелатонина у больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с хроническим панкреатитом и сахарным диабетом 2-го типа

Е.С. Сирчак, В.И. Грига, В.Е. Барани, А.Ю. Рего

Цель исследования: проанализировать эффективность и целесообразность комплексной терапии с использованием препарата мелатонина у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с хроническим панкреатитом (ХП) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материалы и методы. Было обследовано 64 пациента с НАЖБП в сочетании с ХП и СД 2-го типа (средний возраст – 48,9±5,4 года). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц: 12 (60,0%) мужчин и 8 (40,0%) женщин (средний возраст – 47,6±5,8 года). Больные были разделены на две группы в зависимости от назначенного лечения: I группа (n=30) – больные получали только базисную терапию (БТ), II группа (n=34) – пациентам дополнительно к БТ назначен препарат мелатонина (Вита-мелатонин, фирма ПАО «Київський вітамінний завод», Україна) в дозі 3 мг в день за 30 мин перед сном в течение 1 мес.

Все больные НАЖБП в сочетании с ХП и СД 2-го типа до и после проведенного лечения были обследованы общеклиническими, антропометрическими, инструментальными и лабораторными методами. Для верификации диагноза обращали внимание на характер жалоб, анамнез заболевания.

Результати. Результати дослідження дають можливість рекомендувати препарат мелатоніну в склад комплексного лікування больних НАЖБП в поєднанні з ХП і СД 2-го типу завдяки його антиоксидантним, противовоспалительним властивостям, а також здатності впливати на когнітивні зміни у даних пацієнтів.

Заключення. Препарат мелатоніну (**Вита-мелатонін**) є ефективним, безпечним засобом для комплексного лікування больних НАЖБП в поєднанні з ХП і СД 2-го типу. Нормалізація рівня мелатоніну в сироватці крові у больних НАЖБП в поєднанні з ХП і СД 2-го типу на фоні застосування препарату мелатоніну призводить до зниження і/або нормалізації показників когнітивного статусу у даних пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний панкреатит, цукровий діабет 2-го типу, лікування, мелатонін.

Метаболічний синдром (МС), що включає в себе порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу і/або інсулінорезистентність (ІР), підвищення артеріального тиску, центральне ожиріння, а також дисліпідемію, набув значного поширення у популяції: частота його коливається від 10,6% у Китаї до 24% у США [1]. У більшості випадків неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) асоційована з МС. Деякі автори пропонують вважати НАЖХП однією із складових метаболічного синдрому [2], розглядаючи її як печінковий прояв МС [3]. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та МС і стає очевидним їхній зв'язок із ЦД 2-го типу, серцево-судинними захворюваннями і тяжкими формами захворювання печінки, включно з цирозом і гепатоцелюлярною карциномою. Отже, НАЖХП охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику [4].

В останні роки відзначається зростання поширеності НАЖХП паралельно зі збільшенням частоти розвитку ожиріння та ЦД 2-го типу. НАЖХП відіграє провідну роль серед інших етіологічних форм хронічних уражень печінки в західних країнах, на сьогодні її розглядають як одну з основних причин розвитку криптогенного цирозу печінки.

НАЖХП включає дві форми, які розрізняються за морфологічними ознаками і життєвим прогнозом, а саме:

- неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ),
- неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що охоплює широкий спектр тяжких захворювань, таких, як фіброз, цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома.

У західних країнах НАЖХП діагностують у 17–46% дорослого населення та у 90% осіб з ожирінням. Отже, ураження печінки часто розвивається за наявності МС і його компонентів, які є додатковими факторами ризику прогресування хвороби [5].

В останні роки значно виріс інтерес фахівців різних галузей медицини – ендокринологів, кардіологів, гастроентерологів, морфологів, представників профілактичної, клінічної та доказової медицини – до вивчення метаболічного синдрому (синдрому інсулінорезистентності) або його компонентів у самих різних аспектах, оскільки вирішення проблем, пов'язаних з профілактикою, діагностикою та лікуванням метаболічно обумовлених захворювань, вийшло за рамки медичної академічної науки і набуло вираженої соціальної значущості [1].

На сьогодні особливий інтерес представляють засоби, що володіють антиоксидантними та антиапоптотичними властивостями, основу яких становлять природні метаболіти клітин. У зв'язку з цим актуальним є вивчення впливу мелатоніну (МТ) – нейрогормону, що виділяється епіфізом, а також клітинами дифузійної нейроендокринної системи (АПУД-системи) на модуляцію метаболічних процесів в організмі [6].

До 80% мелатоніну в сироватці крові має епіфізарне походження. Але МТ виробляється не тільки в епіфізі, а й в периферичних тканинах, насамперед у травному тракті, включаючи кишечник, підшлункову залозу і печінку. Так, у слизовій оболонці товстої кишки синтезується у 400 разів більше МТ, ніж в епіфізі, при цьому його вміст регулюється переважно

прийомом і характером їжі, а не чергуванням світлого і темного періоду доби [7].

Мелатонін володіє широким спектром біологічної активності, пов'язаною з його універсальною здатністю втручатися в самі різні фізіологічні процеси в організмі людини, зокрема він здатний змінювати нормальну і патологічно змінену діяльність печінки, відіграючи в останньому випадку виражену протективну роль.

Як відомо, печінка посідає важливе місце в регуляції метаболічних процесів, насамперед в обміні білків, вуглеводів і ліпідів, а також забезпечує захист організму від різних видів інтоксикації. Також у печінці з низки речовин утворюється глюкоза, з якої у подальшому синтезується глікоген, депонований в її тканини.

Згідно з результатами численних досліджень, МТ проявляє багатосторонні гепатопротекторні властивості при різних видах патології – при порушенні вуглеводного і жирового обміну, холангіопатії, фіброзу, ураженнях печінки при ішемії, реперфузії, різноманітних токсичних впливах завдячуючи його антиоксидантній активності. Доведено також здатність МТ впливати на метаболізм вуглеводів, у тому числі і в печінці, що, без сумніву, має важливе значення у підтримці енергетичного гомеостазу організму в цілому і може вказувати на його можливу роль в генезі ЦД. Водночас моделюючий вплив МТ на печінковий вуглеводний метаболізм виявляється найбільш виражено при його грубих порушеннях, особливо за наявності ЦД.

На різних моделях експериментального діабету як *in vivo*, так і *in vitro* продемонстровано антидіабетичні властивості МТ, що базуються на конкуренції з інсуліном. Ця форма активності забезпечується за допомогою різних типів переважно мембранних МТ рецепторів, виявлених на клітинних елементах підшлункової залози. Реалізація протективного ефекту відбувається двома основними шляхами: на клітинному рівні за рахунок вираженої антиоксидантної дії, на системному – завдяки хронотропній, ритморганізуючій активності [8].

В інструкціях для медичного застосування препаратів МТ серед протипоказань зазначено таке захворювання, як ЦД. Але це вірно лише для ЦД 1-го типу – аутоімунного захворювання, при якому дефіцит гормону інсуліну виникає на фоні підвищеного синтезу мелатоніну в епіфізі.

Однак далеко не всі знають, що застосування препаратів МТ показано в разі значно поширеного ЦД 2-го типу, пов'язаного з порушенням чутливості клітин до інсуліну і дисфункцією β -клітин підшлункової залози, що виробляють цей гормон. Мелатонін впливає на функцію цих клітин через мембранні рецептори (МТ1 і МТ2), які також є в клітинах деяких структур мозку і в багатьох периферичних органах. Таким чином відбувається синхронізація вироблення інсуліну і чергування світлого і темного часу доби. Крім того, встановлено, що МТ сприяє відновленню β -клітин у підшлунковій залозі, покращує чутливість тканин до інсуліну і зменшує окислювальний стрес в експериментальних моделях ЦД 2-го типу.

Отже, цей гормон відіграє важливу роль у регуляції рівня глюкози в крові і секреції інсуліну, тому не дивно, що і ЦД

2-го типу, і супутні йому патології – аліментарне (первинне) ожиріння і метаболічний синдром – розвиваються на фоні порушення/зниження продукції МТ. У хворих на ЦД 2-го типу нормальний циркадний ритм МТ зазвичай відсутній, а його рівень в цілому знижений.

Усі наявні на сьогодні дані свідчать про те, що хоча в лікуванні ЦД 2-го типу і ожиріння МТ поки широко не використовується, проте цей новий терапевтичний напрямок має повне право на існування [7].

Мета дослідження: проаналізувати ефективність та доцільність комплексної терапії з використанням препарату мелатоніну у хворих на НАЖХП у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП) та ЦД 2-го типу.

Наукове дослідження є фрагментом науково-дослідної держбюджетної теми № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0115U001103), яку виконували на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб і хірургічних хвороб медичного факультету ДВНЗ „Ужгородський національний університет”, а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (гастроентерологічне та ендокринологічне відділення ЗОКЛ ім. А. Новака) за 2019–2020 рр. обстежено 64 хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу (середній вік – 48,9±5,4 року).

До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб: 12 (60,0%) чоловіків та 8 (40,0%) жінок, середній вік яких становив 47,6±5,8 року.

Усі дослідження були виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини» за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини (1964–2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України.

Усі хворі на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу до та після проведеного лікування були обстежені за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання.

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення:

– функціонального стану печінки – аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), загального білірубіну (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ) гама-глутамілтрансферази (ГГТ),

– показників ліпідного обміну – загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), визначення індексу атерогенності), вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %)),

– зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) (копрологічне дослідження, визначення рівня амілази сироватки крові та фекальної еластази-1, а також проведення ¹³C-змішаного тригліцеридного та ¹³C-амілазного дихальних тестів).

Діагноз НАЖХП встановлювали згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [9]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сироватних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів, а саме – NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест.

Діагноз ХП встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995) та уточненнями МКХ-10, а також відповідно до Наказу МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005), а також з урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118) [10]. Ступінь тяжкості ЦД 2-го типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

Усім обстеженим хворим до та після лікування проведено визначення рівня мелатоніну у сироватці крові за допомогою радіоімунного аналізу і використанням тест-систем (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH, Німеччина). Забір крові як в обстежених хворих, так і у здорових осіб контрольної групи проводили в один й той самий час від 7:30 до 8:00 ранку, враховуючи той факт, що рівень мелатоніну пов'язаний з добовим біоритмом.

Обстеженим групі контролю та хворим на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу до і після лікування було визначено порушення функції центральної нервової системи (ЦНС) за допомогою наступних тестів:

1. Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA) використовується для швидкого скринінгу м'яких когнітивних порушень. Вона оцінює різні когнітивні функції: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, оптико-просторову діяльність, концептуальне мислення, рахунок і орієнтованість.

2. Шкала MMSE (Mini-Mental State Examination) – коротка шкала оцінки психічного статусу, використовується для оцінки стану когнітивних функцій. Вона є надійним методом для первинного скринінгу когнітивних порушень, зокрема деменцій.

3. Методика «Запам'ятовування 10 слів» А.Р. Лурія (дослідження слухомовної пам'яті) використовується для оцінювання стану слухової пам'яті на слова, втомлюваності, активності уваги, запам'ятовування, збереження та відтворення довільної уваги. За допомогою даної методики визначають слухову короточасну та довготривалу пам'ять.

4. Бостонський тест на стресостійкість використовується для діагностики стресостійкості. Під час виконання тесту необхідно відповісти на запитання, виходячи з того, наскільки часто ці твердження вірні для досліджуваної особи.

5. Тест Бентона на орієнтацію ліній (Benton, Hamsher, Varney and Spreen, 1983) проводиться для оцінювання просторового сприйняття. Тест Бентона зазвичай використовують у патопсихологічній діагностиці у разі підозри на наявність органічних пошкоджень мозку, а також при уточненні ступеня їхньої тяжкості.

6. Тест Шульте використовується для обстеження відволікання, переключення, розподілу, зосередження уваги обстежених. Дозволяє визначити працездатність (виснаженість), наявність або відсутність розладів уваги.

7. Тест «Малювання годинника» використовується для оцінювання когнітивних порушень та їхньої вираженості, а також можливих неврологічних і психічних розладів.

8. Вісконсинський Тест Сортування Карток (ВТСК) розроблений Естой Бергом і Девідом Грантом у 1948 році, дозволяє оцінити такі когнітивні функції, як:

1) здатність до виділення абстрактних категорій (forming abstract concepts);

Таблиця 1

Динаміка рівня мелатоніну у сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу на фоні лікування

Показник	Контрольна група, n=20	Обстежені			
		I група, n=30		II група, n=34	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МТ, пг/мл	26,11±0,91	6,12±0,07**	6,03±0,26	6,07±0,15**	19,17±0,45 ^{+^}

Примітки: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп до лікування різниця статистично достовірна: * – p<0,01; між показниками у хворих II групи до та після лікування різниця статистично достовірна: + – p<0,05; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05.

Таблиця 2

Динаміка показників функціонального стану у сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу на фоні лікування

Показник	Контрольна група, n=20	Обстежені			
		I група, n=30		II група, n=34	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АЛТ, ОД/л	22,6±1,5	134,7±5,3**	87,7±3,9 ⁺	142,2±4,7**	62,8±4,2 ^{+^}
АСТ, ОД/л	24,3±2,5	61,5±3,3*	36,8±2,9	64,3±5,2*	31,9±4,1 ⁺
ЗБ, ммоль/л	12,7±0,9	26,7±2,1*	17,2±3,1	27,7±3,3*	16,4±2,2
ЛФ, ммоль/л	72,6±3,4	123,3±6,1*	95,3±4,9 ⁺	129,7±5,5*	89,7±3,6 ⁺
ГГТ, ОД/л	37,2±4,1	67,4±4,2*	41,1±3,6	70,7±5,7*	38,6±4,4

Примітки: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп до лікування різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих II групи до та після лікування різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05.

Таблиця 3

Динаміка показників ліпідного обміну у сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу на фоні лікування

Показник	Контрольна група, n=20	Обстежені			
		I група, n=30		II група, n=34	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТГ, ммоль/л	1,17±0,09	2,45±0,21*	2,31±0,17	2,62±0,30*	1,82±0,20 ⁺
ЗХ, ммоль/л	4,62±0,78	7,18±0,45*	6,98±0,35	7,31±0,68**	5,87±0,31 ⁺
ЛПНЩ, ммоль/л	1,72±0,44	3,46±0,28**	3,38±0,41	3,42±0,46*	2,72±0,28
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,57±0,07	1,89±0,32**	1,77±0,29	1,96±0,37**	0,89±0,44 ^{+^}
ЛПВЩ, ммоль/л	1,85±0,07	1,02±0,09	1,11±0,14	0,98±0,12*	1,32±0,12
КА	1,53±0,24	5,89±0,72**	5,17±0,53	6,28±0,82**	3,61±0,25 ^{+^}

Примітки: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп до лікування різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих II групи до та після лікування різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05.

2) здатність до перемикання уваги при зміні категорії (shifting set);

3) здатність до концентрації уваги на виділеній категорії (maintaining set);

4) здатність до використання зворотного зв'язку (feedback utilization) [11].

Нейропсихометричне тестування проводили з інтервалом у 2–3 год для відновлення уваги і концентраційної здатності в обстежених пацієнтів.

Надання медичної допомоги хворим на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальними протоколами. Базисна терапія (БТ) включала контроль рівня глюкози у сироватці крові з використанням перорального цукрознижувального препарату метформіну на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя, а також корекцію ЗСН ПЗ з призначенням індивідуально підібраної замісної ферментної терапії. Також усім обстеженим хворим на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу БТ включа-

ла призначення препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) із розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла.

Хворих було розподілено на дві групи залежно від призначеного лікування, а саме:

– I група (n=30) – обстежені хворі отримували лише БТ.

– II група (n=34) – пацієнтам додатково до БТ призначено препарат мелатоніну («Віта-мелатонін», фірми АТ «Київський вітамінний завод», Україна) у дозі 3 мг на добу за 30 хв перед сном протягом 1 міс.

Критерії виключення хворих з дослідження:

– ЦД 1-го типу,

– ЦД 2-го типу (середній та тяжкий ступінь з вираженими проявами діабетичної ангіонейропатії),

– хронічний гепатит алкогольної, вірусної етіології (вірус гепатитів В, С, D),

– аутоімунний гепатит,

– ХП із вираженими проявами симптомів мальабсорбції.

Аналіз і оброблення результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Statistics for

Динаміка показників вуглеводного обміну у сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу на фоні лікування

Показник	Контрольна група, n=20	Обстежені			
		I група, n=30		II група, n=34	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,53±0,21	9,51±0,22*	7,23±0,12	9,56±0,31*	6,51±0,25 ⁺
HbA1c, %	4,19±0,27	8,68±0,25**	7,06±0,22	8,44±0,26**	5,98±0,23 ⁺
Інсулін, ОД/л	8,51±0,74	19,23±1,77**	14,55±1,89	20,55±1,63**	12,11±0,55 ⁺
С-пептид, нг/мл	4,05±0,23	11,07±1,15**	7,46±0,51	12,15±1,68**	6,04±0,19 ⁺
НОМА-IR	1,61±0,34	6,04±0,71**	5,14±0,47	6,02±0,55**	4,11±0,13 ⁺

Примітки: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп до лікування різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих II групи до та після лікування різниця статистично достовірна: ⁺ – p<0,05; ⁺⁺ – p<0,01; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: [^] – p<0,05.

Таблиця 5

Динаміка показників когнітивного статусу в обстежених хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу на фоні лікування

Показник	Контрольна група, n=20	Обстежені хворі			
		I група, n=30		II група, n=34	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
MoCA, бали	29,7±0,6	23,9±0,5*	23,7±0,4	23,4±0,4*	27,9±0,7
Методика «Запам'ятовування 10 слів» (Лурія А.Р.), слова	9,2±1,3	5,7±0,9**	6,1±0,7	5,8±0,6**	8,8±0,5 ⁺
Бостонський тест на стресостійкість, бали	12,4±0,7	49,6±1,7**	47,44±1,1	50,3±1,4**	23,6±1,9 ⁺
Шкала MMSE, бали	29,9±0,4	22,3±0,7*	21,4±0,3	22,1±0,4*	28,6±0,8 ⁺
Тест Бентона на орієнтацію ліній	26,4±2,3	22,4±0,8	22,9±0,7	21,8±0,9*	24,1±0,5 ⁺
Тест Шульте, с	41,2±3,6	32,6±1,1	33,5±0,7	31,8±1,7*	39,8±0,9 ⁺
Тест «Малювання годинника»	9,7±0,5	7,2±0,6*	7,7±0,6	7,0±0,4	8,9±0,8 ⁺
ВТСК:					
кількість категорій	5,7±0,8	5,1±0,4	5,0±0,6	5,2±0,3	5,5±0,4
сума всіх помилок	11,7±0,9	17,4±0,5*	17,8±0,7	18,0±0,4*	13,1±0,4 ⁺
персеверативні помилки	7,4±0,5	5,5±0,6*	5,8±0,6	5,3±,7*	6,9±0,4 ⁺
неперсеверативні помилки	6,5±0,3	8,9±0,5*	8,2±0,7	9,7±0,5*	7,1±0,5 ⁺

Примітки: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп до лікування різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих II групи до та після лікування різниця статистично достовірна: ⁺ – p<0,05; ⁺⁺ – p<0,01; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: [^] – p<0,05.

Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінювання отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лабораторно-інструментальне обстеження хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу проводили в динаміці, з визначенням наведених вище методів обстеження.

До проведеного комплексного лікування встановлено суттєве зниження рівня МТ у сироватці крові в обох групах обстежених – у 4,1 та у 4,3 разу відповідно у хворих I та II групи (табл. 1). Стандартна терапія у хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу спрямована на нормалізацію функціонального стану печінки, рівня цукру у сироватці крові, проявів ЗСН ПЗ, не впливає на рівень МТ у сироватці крові. Додаткове призначення препарату МТ ефективно нормалізує даний нейрогормон у сироватці крові у хворих з поєднаною патологією.

Комплексна терапія з використанням препарату МТ сприяла більш вираженому зниженню рівня АЛТ у сироватці крові (до 62,8±4,2 ОД/л у хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу II групи (p<0,05), ніж БТ (лише до 87,7±3,9 ОД/л у хворих I групи)). Водночас слід зауважити, що такі показники холестатичного синдрому, як ЗБ, ЛФ та ГТ у сироватці крові майже в однаковому рівні зменшились в обстежених хворих обох груп після курсу комплексного лікування (табл. 2).

Результати дослідження свідчать, що у всіх хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу до лікування фіксували порушення ліпідного профілю.

Визначалася позитивна динаміка показників ліпідного обміну у всіх обстежених нами пацієнтів, проте у хворих II групи ці показники були статистично достовірними порівняно з вихідними даними до розпочатого лікування. У табл. 3 представлено результати даного обстеження. Після проведеного комплексного лікування з використанням препарату МТ у хворих II групи спостерігалось достовірне зниження рівня ТГ, ЗХ ЛПНЩ та ЛПДНЩ, а також підвищення ЛПВЩ, що відповідно супроводжувалось зниженням КА.

Додаткове призначення до БТ препарату мелатоніну в обстежених хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу сприяло більш вираженій позитивній динаміці у показниках вуглеводного обміну. Встановлено статистично достовірне зниження рівнів глюкози, HbA1c, інсуліну, С-пептиду, індексу НОМА-IR у хворих переважно II групи (табл. 4).

Когнітивні порушення (переважно легкі та помірні) за МоСА встановлено у всіх обстежених нами пацієнтів обох груп до лікування. Максимально виражені порушення визначали у сфері уваги і концентрації, пам'яті, дещо менш виражені – зорово-конструктивному. Також на послаблення уваги, підвищену втомлюваність, забудькуватість вказують результати тесту А.Р. Лурія у всіх обстежених нами пацієнтів. Зареєстровано знижений рівень стресостійкості за результатами Бостонського тесту в обстежених пацієнтів. Стресові ситуації значно впливають на життя даних пацієнтів, при цьому вони не досить критично реагують на виявлені проблеми.

Результати шкали MMSE свідчать, що у хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу до лікування спостерігалось порушення інтелекту у формі деменції легкого ступеня. На порушення пам'яті та неможливість тривалий час зосереджуватися на конкретних завданнях, зниження працездатності, швидку втомлюваність вказують також результати тестів Бентона, Шульте та «Малювання годинника». Нездатність до ефективного переключення уваги при зміні умов навколишнього оточення встановлено за результатом ВТСК, що можуть несприятливо впливати на вербальні функції в обстежених хворих (табл. 5).

Проведене повторне нейропсихометричне тестування після курсу комплексного лікування свідчить, що препарати, які призначаються у складі БТ у хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу для нормалізації функціонального стану печінки, вуглеводного обміну й ЗСН ПЗ, не впливають на когнітивний статус даних хворих. Водночас призначення нейрогормону МТ до складу БТ суттєво покращує когнітивний дефіцит у даних пацієнтів. Препарат мелатоніну ефективно підвищує концентраційну здатність, пам'ять, стресостійкість, а також знижує втомлюваність, покращуючи при цьому працездатність у даних пацієнтів.

Отже, додаткове призначення препарату мелатоніну до БТ хворим на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу сприяє нормалізації рівня даного нейрогормону у сироватці крові. Окрім того, препарат мелатоніну (**Віта-мелатонін**) проявляє широкий спектр біологічної активності, а саме – бере участь в регуляції функціонального стану печінки, показників ліпідного обміну. Слід звернути увагу на отримані виражені позитивні результати щодо показників вуглеводного обміну при ЦД 2-го типу у поєднанні з ХП на фоні такого метаболічно обумовленого захворювання, як НАЖХП. При цьому небажаних клінічних чи лабораторних ефектів на фоні курсового вживання **Віта-мелатонін** нами не встановлено.

Результати наших досліджень дають можливість рекомендувати препарат мелатоніну до складу комплексного лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу завдяки його антиоксидантним, протизапальним властивостям, а також здатності впливати на когнітивні зміни у даних пацієнтів.

Особливо актуальним стає це питання в умовах епідемії COVID-19, коли доведено, що особи з такими метаболічними ураженнями, як ожиріння, ЦД, серцево-судинні захворювання мають схильність до більш тяжкого перебігу інфекції COVID-19, вони частіше потребують лікування в умовах відділень реанімації та інтенсивної терапії, частіше потребують лікування з використанням штучної вентиляції легень, а також серед даних осіб вища летальність внаслідок інфікування COVID-19.

На сьогодні проведено кілька досліджень, які демонструють здатність мелатоніну послаблювати запалення й інтенсивність цитокинового шторму у пацієнтів з COVID-19. Мелатонін ефективний у пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, за рахунок зниження проникності судин, при цьому його можна застосовувати в комбінації з препаратами і засобами лікування COVID-19 [12].

Також загальновідомо, що у пацієнтів з постковідним синдромом тривалий час спостерігаються зміни у нейропсихічному статусі, а також когнітивний дефіцит. Як свідчать і наші результати досліджень, мелатонін сприяє зниженню когнітивного дефіциту, покращуючи показники нейровегетативних порушень, що ефективно і безпечно може використовуватись у пацієнтів з постковідним синдромом, особливо на фоні такої коморбідної патології, як НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу встановлено дефіцит мелатоніну в організмі.
2. Препарат мелатоніну (**Віта-мелатонін**) є ефективним і безпечним засобом для комплексного лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу. Водночас призначення комплексного лікування з використанням препарату мелатоніну у дозі 3 мг/добу протягом 1 міс приводить до підвищення рівня мелатоніну у сироватці крові, а також є ефективним засобом нормалізації показників функціонального стану печінки, ліпідного та вуглеводного обміну у даних пацієнтів.
3. Нормалізація рівня мелатоніну у сироватці крові у хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2-го типу на фоні вживання препарату мелатоніну приводить до зниження та/або нормалізації показників когнітивного статусу у даних пацієнтів.

Відомості про авторів

Сірчак Єлизавета Степанівна – Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, пл. Народна, 1; тел.: (050) 976-17-94. E-mail: sirchakliza777@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

Грига Василь Іванович – Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, кафедра біохімії, фармакології та фізичних методів лікування медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, пл. Народна, 1; тел.: (050) 709-75-81. E-mail: grigaonline@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2616-2230>

Барані Василь Євгенович – Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, пл. Народна, 1; тел.: (095) 403-87-66. E-mail: barani1959@gmail.com

Рего Олександра Юліївна – Кафедра соціальної медицини та гігієни медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, пл. Народна, 1; тел.: (099) 736-87-34. E-mail: reho.alexandra@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-2171>

Сведения об авторах

Сирчак Елизавета Степановна – Кафедра пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 1; тел.: (050) 976-17-94. *E-mail: sirchakliza777@gmail.com*
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

Грига Василь Иванович – Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра биохимии, фармакологии и физических методов лечения медицинского факультета ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 1; тел.: (050) 709-75-81. *E-mail: grigaonline@gmail.com*
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2616-2230>

Барани Василь Евгеньевич – Кафедра пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 1; тел.: (095) 403-87-66. *E-mail: barani1959@gmail.com*

Рего Александра Юльевна – Кафедра социальной медицины и гигиены медицинского факультета ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 1; тел.: (099) 736-87-34. *E-mail: reho.olexandra@gmail.com*
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-2171>

Information about the authors

Sirchak Yelyzaveta S. – Department of Propedeutics of Internal Diseases of the SHEI «Uzhhorod national university», medical faculty, Transcarpathia region, 88000, Uzhhorod, 1 Narodna Sqr.; tel.: (050) 976-17-94. *E-mail: sirchakliza777@gmail.com*
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

Hryha Vasyl I. – Department of Propedeutics of Internal Diseases of SHEI «Uzhhorod national university», medical faculty, Transcarpathia region, 88000, Uzhhorod, 1 Narodna Sqr.; tel.: (050) 709-75-81 *E-mail: barani1959@gmail.com*
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2616-2230>

Barani Vasyl Ye. – Department of Propedeutics of Internal Diseases of the SHEI «Uzhhorod national university», medical faculty, Transcarpathia region, 88000, Uzhhorod, 1 Narodna Sqr.; tel: (095) 403-87-66. *E-mail: barani1959@gmail.com*

Reho Oleksandra Yu. - Department of Social Medicine and Hygiene, Medial faculty, SHEI «Uzhhorod national university», 88000, Uzhhorod, 1 Narodna Sqr.; tel: (099) 736-87-34. *E-mail: reho.olexandra@gmail.com*
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-2171>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васендин Д.В. Структурные изменения в печени при метаболическом синдроме / Д.В. Васендин // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – № 4, Том XXII. – С. 20–27.
2. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: клинические рекомендации / В.Т. Ивашкина. – М.: МЕД-пресс-информ, 2015. – 32 с.
3. Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки / [Ю.М. Степанов, Н.В. Недзвецька, В.Б. Ягмур та ін.] // Гастроентерологія. – 2017. – Том 51, № 3. – С. 188–195.
4. Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби / [Ю.М. Степанов, Н.В. Недзвецька, В.Б. Ягмур, І.А. Кленіна] // Гастроентерологія. – 2018. – Том 52, № 1. – С. 13–18.
5. Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике / [М.Ч. Семенистая, Фан Цзяньгао, О.В. Величенко и др.] // Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. колопроктол. – 2017. – № 27 (6). – С. 63–70.
6. Антиапоптотическое действие мелатонина при неалкогольном стеатогепатите, развивающемся при сахарном диабете 2-го типа / [С.С. Попов, А.Н. Пашков, И.Э. Есауленко и др.] // Клиническая эндокринология. – 2018. – № 63 (3). – С. 162–168.
7. Мелатонин – при диабете и ожирении показан / [С.В. Мичурин, А.В. Шурлыгина, А.Ю. Летягин и др.] // Наука из первых рук. – 2020. – № 2 (87). – С. 49–55.
8. Арушанян Э.Б. Значение мелатонина для деятельности печени / Э.Б. Арушанян, Е.В. Щетинин // Медицина. – 2018. – № 2. – С. 35–50.
9. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) // Journal of Hepatology. – 2016. – V. 64. – P. 1388–1402.
10. Цукровий діабет 2 типу / [М.В. Гульчій, Л.Ф. Матоха, В.З. Нетяженко та інші.] // Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – К., 2012. – 343 с.
11. Ахутіна Т.В. Нейропсихологічне тестування: огляд сучасних тенденцій. К 110-літтю со дня народження А.Р. Лурія / Т.В. Ахутіна, З.А. Мелікян // Клиническая и специальная психология. – 2012. – № 2. – С. 1–20. www.psyjournals.ru/psyclin
12. Мамчур В.И. Мелатонин как вспомогательная терапия при COVID-19 / В.И. Мамчур, Д.С. Носивец, Е.В. Хомяк // Семейная медицина. – 2020. – №3(89). – С. 13–19.

Стаття надійшла до редакції 25.02.2021