

## **ПРЕДИКТОРЫ ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

А.К. Журавлёва, Л.Р. Бобронникова

Харьковский национальный медицинский университет

Поражение печени при сочетанном течении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета 2 типа (СД 2) усугубляется, поскольку наличие последнего значительно увеличивает риск фиброобразования в печени [3]. Прогрессирование НАЖБП зависит от активности воспалительного процесса и интенсивности фиброобразования печеночной ткани [1,2,10]. Течение НАЖБП зачастую доброкачественное, в то же время неалкогольный стеатогепатит может прогрессировать до цирроза печени и печеночной недостаточности. Возникающий дисбаланс между адипоцитокинами при НАЖБП и СД 2 может приводить к нарушениям липидного и углеводного обмена, что также способствует процессам фиброобразования печени [2], однако в настоящее время отсутствует комплексный анализ влияния гормонов жировой ткани на формирование и прогрессирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2.

Показатели тяжести и скорости прогрессирования стеатоза и фиброза являются наиболее важными параметрами течения заболевания, их определение имеет решающее значение для выбора терапевтической тактики и мониторинга этой категории пациентов [1,2,5].

В настоящее время предложена модель, в которой замещение функциональной ткани печени соединительной тканью рассматривается как репаративный процесс – ответ на хроническое поражение печени [3,7,10]. Ключевым звеном в процессе фиброобразования принадлежит активированным звездчатым клеткам печени, которые являются продуцентами протеинов и тканевых коллагеназ [4,6,11]. Накопление фибрилообразующего коллагена приводит к нарушениям как метаболической, так и синтетической функции печени [2,12].

До недавнего времени наиболее достоверным подходом к диагностике стеатогепатита и фиброза печени являлась биопсия печени, однако утверждается, что проведение биопсии ограничено инвазивным характером процедуры, вариабельностью

результатов и риском развития осложнений [1,8,9]. Поэтому, значительный интерес представляют поиск неинвазивной диагностики фиброза печени (ФП), поскольку он является связующим звеном между воспалением печеночной ткани и формированием цирроза. Неопределенность прогноза НАЖБП при сочетанном течении с СД 2 и возможность трансформации в цирроз печени при этих состояниях диктует необходимость поиска предикторов и ранних неинвазивных маркеров фиброза печени, ответственных как за инициацию воспалительного процесса в печени, так и за развитие фибротических изменений.

Цель нашего исследования заключалась в изучении предикторов метаболических нарушений и их влияния на формирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2.

### **Материалы и методы**

В исследовании приняли участие 125 пациентов с НАЖБП и СД 2: 1-ю группу составил 61 пациент с НАЖБП, 2-ю группу – 64 больных с сочетанным течением НАЖБП и субкомпенсированным СД 2. Контрольная группа (n=20) была максимально сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными. Средний возраст больных составил 56,4±4,6 лет. Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей. Диагностику СД 2 проводили согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2005). Верификацию диагноза НАЖБП проводили на основании исследования функционального состояния печени (уровень трансаминаз, билирубина), а также ультразвукового исследования. Для характеристики функционального состояния печени общепринятыми методиками в сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ),  $\gamma$ -глутаматтранспептидазы (ГГТП), а также соотношение АсАТ/АлАТ. Показатели липидного спектра сыворотки крови, а именно, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХСЛПВП) и низкой плотности (ХЛПНП), определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов “Human” (Германия). Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assesment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$ . Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Определение

фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия). Концентрацию адипонектина (АН) в сыворотке венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора реактивов фирмы «DRG» (США).

Для определения наличия и степени фиброза печеночной ткани и оценки некровоспалительной активности использовали диагностическую панель ФиброМакс, основанную на комбинации прямых и косвенных маркеров ФП. Проводили оценку следующих биохимических показателей крови: уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, билирубина, глюкозы, холестерина общего, триглицеридов, гаптоглобина, креатинина, альфа-2-макроглобулина (острофазовый протеин, активирующий звездчатые клетки), аполипопротеина А1 (составная часть внеклеточного матрикса). Показатели фиброза измерялись по шкале от 0,00 до 1,00, которая отображает стадию фиброза (F0, F1, F2, F3, F4) и степень некровоспалительного процесса (A0, A1, A2, A3) по международной общепринятой системе METAVIR.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica - 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента.

## **Результаты и их обсуждение**

Анализ функционального состояния печени у пациентов с изолированным и сочетанными вариантами течения заболевания НАЖБП установил достоверные различия активности цитолиза (**табл.1**).

Среди пациентов 2-й группы отмечалось достоверное 2,5-кратное повышение АлАТ у 62,3% пациентов и 2,3-кратное – АсАТ у 48,5% ( $p < 0,05$ ), тогда как эти показатели у пациентов с НАЖБП были повышены в 1,8 раза в 38% случаев и в 1,6 раза – в 27,5% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). Отмечалось повышение ГГТП в 1,2 раза у 24,5% пациентов и щелочной фосфатазы (ЩФ) в 1,1 раза у 16,2% ( $p < 0,05$ ) пациентов 2-й группы. Гипербилирубинемия (повышение в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ) определялась у 12% пациентов 2-й группы. Соотношение АсАТ/АлАТ было выше у пациентов с сочетанным течением заболевания и составило  $1,06 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ), индекс НОМА-IR в 1,6 раза превышал показатели пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ). Нарушения липидного спектра крови характеризовались ростом в сыворотке крови уровня общего ХС в 1,4 раза у 47,2% пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ), тогда как у пациентов 1-й группы преобладала гипертриглицеридемия: уровень ТГ был повышен в 2,1 раза у 62,1% пациентов ( $p < 0,05$ ).

Отмечено снижение уровня тромбоцитов в сыворотке крови у 24% пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 и у 12% пациентов с НАЖБП, что свидетельствовало об увеличении активности воспалительного процесса в печени и вероятности развития фиброзных изменений в печени.

Анализ показателей коагуляционного гемостаза выявил повышение содержания в сыворотке крови уровня фибронектина в 1,4 раза у пациентов с сочетанным течением заболевания в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ), что способствовало прогрессированию апоптоза печеночных клеток. Установлено достоверное повышение показателя  $\text{HbA}_{1c}$  у пациентов с сочетанным течением СД 2 и НАЖБП, что свидетельствовало о негативном влиянии нарушений углеводного обмена на метаболические нарушения в печени ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Клинико-биохимическая характеристика обследованных пациентов ( $M \pm m$ )

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа (n=20)	НАЖБП (n=61)	НАЖБП+СД 2 (n=64)
ИМТ	24,3±1,8	25,7±3,7 <sup>1</sup>	36,28±4,6 <sup>1,2</sup>
АсАТ, ммоль/ч·л	0,44±0,03	0,86±0,08 <sup>1</sup>	1,4±0,12 <sup>1,2</sup>
АлАТ, ммоль/ч·л	0,53±0,07	0,96±0,07 <sup>1</sup>	1,53±0,5 <sup>1,2</sup>
АсАТ/АлАТ	0,63±0,3	0,76±0,7 <sup>1</sup>	1,06±0,9 <sup>1,2</sup>
ГГТП, МЕ/л	42,78±12,7	57,1±15,2 <sup>1</sup>	61,8±18,6 <sup>1,2</sup>
ГКН, ммоль/л	4,01±0,7	6,19±1,2 <sup>1</sup>	7,8±1,4 <sup>1,2</sup>
$\text{HbA}_{1c}$ , %	4,8±0,6	5,1±0,9 <sup>1</sup>	7,9 ±1,4 <sup>1,2</sup>
НОМА-IR	1,6±1,3	3,6±1,8 <sup>1</sup>	5,1±2,6 <sup>1,2</sup>
ТГ, ммоль/л	1,5±0,4	4,1±1,2 <sup>1</sup>	5,3±1,8 <sup>1,2</sup>
ОХС, ммоль/л	4,2±0,8	,91±0,9 <sup>1</sup>	5,64±1,4 <sup>1,2</sup>
ХС ЛПВП	5,2±0,6	4,6±0,4 <sup>1</sup>	4,1±0,6 <sup>1,2</sup>
ХСЛПНП	0,92±0,2	,4±0,1 <sup>1</sup>	1,8±0,4 <sup>1,2</sup>
Тромбоциты, $10^9$ /л	226,0±23	12,0±38 <sup>1</sup>	202,0±44 <sup>1,2</sup>
Фибронектин, кг/мл	340,5±8,0	95,0±8,2 <sup>1</sup>	486,0±10,2 <sup>1,2</sup>
СРП, мг/л	2,85±0,21	,75±0,28 <sup>1</sup>	8,64±0,34 <sup>1,2</sup>
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	5,26 ± 1,3	0,2 ± 2,6 <sup>1</sup>	16,0 ± 2,2 <sup>1,2</sup>
Адипонектин, мкг/мл	8,18 – 19,79		15,7±1,5 <sup>1,2</sup>

		0,2±0,2 <sup>1</sup>	
--	--	----------------------	--

Примечания: <sup>1</sup> – различия достоверны ( $p<0,05$ ) в сравнении с показателями группы контроля;

<sup>2</sup> – различия достоверны ( $p<0,05$ ) в сравнении с показателями пациентов группы с НАЖБП.

Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных ( $p<0,05$ ). Наибольшее увеличение (в 2,1 раза) наблюдалось у пациентов с сочетанным течением СД 2 и НАЖБП ( $p<0,05$ ).

Полученные данные о влиянии гормонов жировой ткани на течение НАЖБП доказывают возможность их участия в прогрессировании метаболических нарушений в печени и фиброгенезе. При анализе гормональных показателей в группах обследованных больных наблюдалось достоверное увеличение уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой. Наибольшее увеличение показателя (в 4,1 раза,  $p<0,001$ ) наблюдалось при сочетании НАЖБП с СД 2 (**табл. 2**). Уровень АН у пациентов с сочетанным течением заболеваний был ниже, чем у пациентов 1-й группы и контроля ( $p<0,001$ ). Установлена обратная связь между уровнем АН и глюкозы ( $r=-0,36$ ;  $p<0,001$ ), индексом НОМА-IR ( $r=-0,32$ ;  $p<0,001$ ). Наличие корреляционной взаимосвязи между уровнем АН и АлАТ ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) подтверждает участие АН в альтерации печеночной паренхимы на стадиях трансформации стеатоза в стеатогепатит и фиброобразование в печени. Регистрировали достоверное увеличение уровня ФНО- $\alpha$  ( $p<0,05$ ) до максимальных показателей при сочетанном течении заболевания, что связано с развитием воспалительного процесса в печени.

При анализе содержания прямых маркеров ФП установлено достоверное повышение ММП-1 у пациентов обеих групп, максимальные показатели отмечались у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2, что подтверждает гипотезу о том, что сочетание НАЖБП и СД 2 способствует процессам гиперэкспрессии ММП, ускорению разрушения внеклеточного матрикса и формированию фиброза. У пациентов с НАЖБП и с НАЖБП+СД 2 наблюдалось достоверное повышение ММП-1, с максимальными значениями при сочетанном течении заболевания ( $p<0,05$ ). Также установлено снижение ТИМР-1 до  $120,9\pm 19,8$  нг/мл у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 в сравнении с группой контроля ( $142,4\pm 21,5$  нг/мл,  $p<0,05$ ) и изолированным течением НАЖБП ( $134,6\pm 21,4$  нг/мл,  $p<0,05$ ). Установленная обратная корреляционная взаимосвязь

между уровнем ММП-1 и общего белка сыворотки крови ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ) свидетельствует о формировании воспалительного процесса в печени с дальнейшим развитием фиброза.

**Таблица 2.** Показатели прямых маркеров фиброза печени у обследованных пациентов (M±SD)

Показатели	Контрольная группа (n=20)	НАЖБП (n=61)	НАЖБП +СД 2 (n=64)
ММП-1, нг/мл	1,4±0,05	2,3±0,1 <sup>1</sup>	3,5±0,12 <sup>1,2</sup>
ТИМР-1, нг/мл	142,4±21,5	133,6± 20,2 <sup>1</sup>	121,6±17,8 <sup>1,2</sup>

Примечания: <sup>1</sup>–различия достоверны ( $p<0,05$ ) в сравнении с показателями группы контроля;

<sup>2</sup> - различия достоверны ( $p<0,05$ ) в сравнении с показателями пациентов группы с НАЖБП

Результаты исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня ММП-1 и снижение ТИМР-1 у пациентов с сочетанным течением заболевания могут наблюдаться на ранних стадиях метаболических нарушений в печени и являются предикторами прогнозирования развития и прогрессирования фиброза печени. Установленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем АН и ТИМР-1 ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ) и обратная между уровнем АН и ММП-1 ( $r=-0,54$ ,  $p<0,05$ ) свидетельствовала о том, что по мере снижения АН в сыворотке крови усиливается активность маркеров ФП, что подтверждает его участие в развитии и прогрессировании ФП у пациентов с сочетанным течением заболевания. Наличие корреляционной взаимосвязи между содержанием ММП и активностью АлАТ ( $r=0,76$ ,  $p<0,05$ ) и АсАТ ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ) свидетельствовало о том, что интенсивность фибротических реакций у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 зависит от активности ферментов цитолиза. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и показателем НОМА-IR ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ) и обратная между содержанием адипонектина и НОМА-IR ( $r=-0,52$ ,  $p<0,05$ ) доказывает, что ИР является предиктором формирования и фактором риска прогрессирования ФП у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и уровнем СРП ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ) и обратная между содержанием ТИМР-1 и СРП ( $r=-0,44$ ,  $p<0,05$ ) подтверждает участие СРП в развитии и

прогрессировании ФП, а взаимосвязь между содержанием ММП-1 и ТГ ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ) указывает на влияние гипертриглицеридемии в развитии ФП у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2.

При оценке результатов проведенного теста ФиброМакс средние показатели фиброза в 1-й группе пациентов составили  $0,19\pm 0,02$ ;  $p<0,05$ , показатель активности некровоспалительного процесса -  $0,16\pm 0,03$ ;  $p<0,05$ , что соответствовало отсутствию фиброза (F0) и гистологической активности (A0). У 27% пациентов 2-й группы показатели фиброобразования находились в пределах  $0,32\pm 0,05$ ;  $p<0,05$ , что соответствовало F1 (портальный фиброз без образования септ) и минимальной гистологической активности A1 -  $0,34\pm 0,04$ ;  $p<0,05$ ; у 18% показатели портального фиброза с наличием единичных септ были в пределах  $0,58\pm 0,07$ ;  $p<0,05$  (F2) и умеренной активности  $0,54\pm 0,04$ ;  $p<0,05$  (A2) и у 7,5% пациентов -  $0,69\pm 0,07$ ;  $p<0,05$  (F3) - фиброз множественных портоцентральных септ без цирроза и высокой гистологической активности A3 -  $0,82\pm 0,09$ ;  $p<0,05$ . При изучении данных пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа в 58% случаев преобладал фиброз 1 и 2 степени, у 12% пациентов наблюдалась 3-я степень фиброза. Установлена корреляционная взаимосвязь между степенью активности воспаления и тяжестью фиброза в печени ( $r=0,54$ ;  $p<0,05$ ).

Наличие различных стадий фиброза печени у пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания свидетельствовала о том, что в формировании и прогрессировании фиброзных изменений в печени существенная роль принадлежала не только реакции воспаления печеночной паренхимы и выраженности жировой инфильтрации печени, а и нарушениям углеводного обмена.

С целью установления предикторов прогрессирования ФП был проведен корреляционный анализ между маркерами ФП и метаболическими показателями у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа (табл.3).

Таблица 3

Клинико-метаболические особенности у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от степени фиброза печени (M±SD)

Показатели	ФП 0-1 ст.	ФП 2-3 ст.
Возраст, лет	43± 3,1	46± 3,2 К)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28±2,5	32±3,8 К)
Артериальная гипертензия (%)	29%	68%
НОМА-IR	3,6 ± 2,8	5,8 ± 4,2 К)

АлАТ, ммоль/г·л	0,88± 0,2	1,38± 0,8 К)
АсАТ/АлАТ	0,97 ± 0,30	1,09 ± 0,48
ГГТП, Ед/л	4,8 ± 1,02	7,8 ± 2,2 К)
ОХС, ммоль/л	4,6± 0,8	6,5± 0,9 К)
Триглицериды, ммоль/л	3,1± 0,3	5,6± 0,8 К)
НbA <sub>1c</sub> (%)	6,9 ± 0,2	7,6 ± 2,5 К)
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	7,6 ± 0,5	8,8±2,2
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	222 ± 38	180± 52 К)
СРП	5,75±0,28	8,64±0,34 К)
ТИМР-1, нг/мл	165,4±22,5	105,0±18,2 К)
Адипонектин, нг/мл	11,2±2,4	7,5±1,8 К)

Примечания: К)-  $p < 0,05$  –разница достоверна в сравнении с показателями группы контроля

Согласно степени ФП пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа пациентов - ФП 0 и 1-й степени и 2-я группа - с ФП 2-й и 3-й степени. Установлено, что средний возраст пациентов без фиброза составил (43±3,1) лет, с признаками ФП – (46±3,2) года. В группе с признаками ФП в 97% случаев был повышен ИМТ, у 56% пациентов сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ), в 47% случаях патология билиарной системы. Также отмечалось увеличение показателя НОМА-IR до 5,8 ±4,2;  $p < 0,05$ , уровней АлАТ и ГГТП в 2,5 раза, соотношения АлАТ/АсАт >1 и достоверно максимальные показатели ГКН, НbA<sub>1c</sub>, ОХС и ТГ при наличии ФП 2-й и 3-й степени. Пациенты с ФП 2-й и 3-й степени имели достоверно более низкие концентрации адипонектина (7,5±1,8 нг/мл против 11,2±2,4,  $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст пациентов более 45 лет, наличие АГ, дислипидемия, повышение уровня ГКН являются факторами, которые влияют на процессы фиброзирование в печени и находятся во взаимосвязи с ИР и воспалительными изменениями в ткани печени в условиях ее жировой инфильтрации.

## Выводы

Сочетанное течение НАЖБП и СД 2 характеризуется усилением жировой инфильтрации печени и процессов фиброгенеза. Абдоминальное ожирение является ключевым фактором потенцирования метаболических нарушений в печени, что приводит к развитию воспаления и фиброза печеночной ткани. Определение неинвазивных предикторов ФП (ММП-1, ТИМР-1) в комбинации с биохимическими маркерами (содержание в сыворотке крови АсАТ, АлАТ, соотношения АлАТ/АсАТ и количества тромбоцитов указывает на наличие ФП у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2. Факторами, которые вызывают ФП при НАЖБП и СД 2 в условиях ИР, являются нарушение углеводного обмена, воспаление, гиперпродукция цитокинов (ФНО- $\alpha$ ), дисбаланс адипоцитокинов, гиперкоагуляция крови и дисбаланс протеиназо-ингибиторной системы.

УДК 616.379-008.64+616.36-003.826-008.9-039.36

## ПРЕДИКТОРЫ ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет

Поражение печени при сочетанном течении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа характеризуется прогрессированием заболевания, поскольку наличие СД 2 типа значительно увеличивает риск фиброобразования в печени [3]. Прогрессирование НАЖБП зависит от активности воспалительного процесса и интенсивности фиброобразования печеночной ткани [1, 2, 10], Течение НАЖБП зачастую доброкачественное, в то же время неалкогольный стеатогепатит может прогрессировать до цирроза печени и печеночной недостаточности. Возникающий дисбаланс между адипоцитокинами при НАЖБП и СД типа 2 может приводить к нарушениям липидного, углеводного обмена, что также способствует

процессам фиброзирования печени [2], однако в настоящее время отсутствует комплексный анализ влияния гормонов жировой ткани на формирование и прогрессирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Показатели тяжести и скорости прогрессирования стеатоза и фиброза являются наиболее важными параметрами в течении заболевания, их определение имеет решающее значение для выбора терапевтической тактики и мониторинга этой категории пациентов [1, 2, 10].

Ранее считалось, что фиброз печени необратимый процесс, в настоящее время предложена модель, в которой замещение соединительной тканью рассматривается как репаративный процесс — ответ на хроническое поражение печени [1, 2, 10]. Ключевым звеном в процессе фиброзирования принадлежит активированным звездчатым клеткам печени, которые являются продуцентами протеинов и тканевых коллагеназ [1, 2, 10]. Накопление фибрилообразующего коллагена приводит к нарушениям как метаболической, так и синтетической функции печени [1, 2, 10].

До недавнего времени наиболее достоверным подходом в диагностике стеатогепатита и фиброза печени являлась биопсия печени, однако утверждается, что проведение биопсии ограничено инвазивным характером процедуры, вариабельностью результатов и риском развития осложнений [1, 2, 10]. Поэтому, значительный интерес представляют поиск неинвазивной диагностики фиброза печени (ФП), поскольку фиброз печени является связующим звеном между воспалением печеночной ткани и формированием цирроза. Неопределенность прогноза НАЖБП при сочетанном течении с СД 2 типа и возможность трансформации в цирроз печени при этих состояниях диктует необходимость поиска предикторов и ранних неинвазивных маркеров фиброза печени, ответственных как за инициацию воспалительного процесса в печени, так и за развитие фибротических изменений.

**Цель исследования** – изучить предикторы метаболических нарушений и их влияние на формирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 125 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа: 1-ю группу составили 61 пациент с НАЖБП, 2-ю группу-64 больных с сочетанным течением НАЖБП и субкомпенсированным СД 2 типа. Контрольная группа (n=20) была максимально сопоставима по возрасту и полу к обследуемым больным. Средний возраст больных составил 56,4±4,6 лет. Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку

антропометрических показателей. Диагностику СД 2 типа проводили согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2005). Верификацию диагноза НАЖБП проводили на основании исследования функционального состояния печени (уровень трансаминаз, билирубина), а также УЗ-исследования. Для характеристики функционального состояния печени определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ),  $\gamma$  - глутаматтранспептидазы (ГГТП), соотношение АСТ/АЛТ в сыворотке крови по общепринятым методикам. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assesment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин, мкЕД/мл} * \text{глюкоза, ммоль/л} / 22,5$ . Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Содержание фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Протеиновый контур» (С.Петербург). Концентрацию в сыворотке венозной крови адипонектина (АН) определяли методом иммуноферментного анализа с набором реактивов «DRG (США).

Для определения наличия и степени фиброза печеночной ткани и оценки некрвоспалительной активности использовали диагностическую панель ФиброМакс, основанную на комбинации прямых и косвенных маркеров ФП. Проводили оценку биохимических показателей крови: уровень АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, билирубина, глюкозы, холестерол общий, триглицеридов, гаптоглобина, креатинина, альфа-2-макроглобулина (острофазовый протеин, активирующий звездчатые клетки), аполипопротеина А1 (составная часть внеклеточного матрикса). Показатели фиброза измерялись по шкале от 0,00 до 1,00, которая отображает стадию фиброза (F0, F1, F2, F3, F4) и степень некрвоспалительного процесса (A0, A1, A2, A3) по международной общепринятой системе METAVIR.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica - 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Анализ функционального состояния печени у пациентов с изолированным и сочетанными вариантами течения заболевания НАЖБП установил достоверные различия активности цитолиза (табл.1).

У пациентов 2-й группы отмечалось достоверное повышение АлАТ в 2,5 раза у 62,3% пациентов и АсАТ в 2,3 раза у 48,5% ( $p<0,05$ ), тогда как эти показатели у пациентов с НАЖБП были повышены в 1,8 раза у 38,% и в 1,6 раза у 27,5% соответственно ( $p<0,05$ ). Отмечалось повышение ГГТП в 1,2 раза у 24,5% пациентов и ЩФ в 1,1 раза у 16,2% ( $p<0,05$ ) у пациентов 2-й группы. Гипербилирубинемия (в 1,2 раза,  $p<0,05$ ) определялась у 12% пациентов 2-й группы. Соотношение АСТ/АЛТ было выше у пациентов с сочетанным течением заболевания и составило  $1,06\pm 0,9$  ( $p<0,05$ ), индекс НОМА IR в 1,6 раза превышал показатели пациентов 1-й группы ( $p<0,05$ ). Нарушения липидного спектра крови характеризовались ростом в сыворотке крови уровня общего ХС в 1,4 раза у 47,2% пациентов 2-й группы ( $p<0,05$ ), тогда как у пациентов 1-й группы преобладала гипертриглицеридемия, уровень ТГ был повышен в 2,1 раза у 62,1% пациентов ( $p<0,05$ ). Отмечено снижение уровня тромбоцитов в сыворотке крови у 24% пациентов с сочетанным течением заболевания и у 12% пациентов с НАЖБП, что свидетельствовало об увеличении активности воспалительного процесса в печени и вероятности развития фиброзных изменений в печени.

Анализ показателей коагуляционного гемостаза выявил повышение содержания в сыворотке крови уровня фибронектина в 1,4 раза у пациентов с сочетанным течением заболевания в сравнении с контролем ( $p<0,05$ ), что способствовало прогрессированию апоптоза печеночных клеток. Установлено достоверное повышение показателя HbA1c у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП, что свидетельствовало о негативном влиянии нарушений углеводного обмена на метаболические нарушения в печени ( $p<0,05$ ).

Таблица 1

Особенности клинико - биохимических показателей сыворотки крови  
обследованных пациентов ( $M\pm m$ )

Показатель, ед. измерения	К о н т р о л ь н а я группа (n=20)	НАЖБП (n=61)	Н А Ж Б П + С Д (n=64)	
	1	2	3	
ИМТ	24,3±1,8	25,7± 3,7	36,28± 4,6	$p_{1-2}=0,79$ $p_{1-3}=0,094$

				p2-3 = 0,08
АсАТ, ммоль/л	0,44±0,03	0,86±0,08	1,4±0,12	p1-2 = 0,00 p1-3 = 0,00 p2-3 = 0,00
АлАТ, ммоль/л	0,53±0,07	0,96±0,09	1,53±0,5	p1-2 = 0,00 p1-3 = 0,21 p2-3 = 0,32
АсАТ/АлАТ мкмоль/л	0,63±0,3	0,76±0,7	1,06±0,9	p1-2 = 0,89 p1-3 = 0,75 p2-3 = 0,79
ГГТП, МЕ/л	42,78±12,7	57,1±15,2	61,8±18,6	p1-2 = 0,54 p1-3 = 0,52 p2-3 = 0,84
ГКН, ммоль/л	4,01±0,7	6,19±1,2	7,8±1,4	p1-2 = 0,22 p1-3 = 0,03 p2-3 = 0,39
НbА1с,%	4,8±0,6	5,1±0,9	7,9 ±1,4	p1-2 = 0,84 p1-3 = 0,17 p2-3 = 0,13
НОМА-IR	1,6±0,7	3,6±0,24	5,1±0,39	p1-2 = 0,00 p1-3 = 0,00 p2-3 = 0,00
ТГ, ммоль/л	1,5±0,4 1,79	4,1±0,8 К) 5,1	5,3±1,2 7,8	p1-2 = 0,03 p1-3 = 0,04 p2-3 = 0,41
ОХС, ммоль/л	4,2±0,8	,91±0,7	5,64±0,81	p1-2 = 0,54 p1-3 = 0,28 p2-3 = 0,50
ХС ЛПВП	5,2±0,6	,6±0,4	4,1±0,6	p1-2 = 0,39 p1-3 = 0,27 p2-3 = 0,50
ХСЛПНП	0,92±0,2	,4±0,1	1,8±0,4	p1-2 = 0,01 p1-3 = 0,15 p2-3 = 0,35
Тромбоциты, 109/л	226,0±23	12,0±38	202,0±44	p1-2 = 0,80 p1-3 = 0,72 p2-3 = 0,86
Фибронектин, кг/мл	340,5±18,0	95,0±17,2	486,0±10,2	p1-2 = 0,05 p1-3 = 0,00 p2-3 = 0,00
СРП, мг/л	2,85±0,21		8,64±0,34	p1-2 = 0,00

		,75±0,28		p1-3 =0,00 p2-3 =0,05
ФНО-α, пг/мл	5,26 ± 1,3	0,2 ± 1,4	16,0 ± 2,2	p1-2 =0,02 p1-3 =0,00 p2-3 =0,03
Адипонектин, мкг/мл	15,7±0,97	2,6±1,2	8,7,1±1,5	p1-2 =0,09 p1-3 =0,00 p2-3 =0,04

Примечания: К)-p<0,05–разница достоверна в сравнении с показателями группы контроля;

1-2) - p<0,05 разница достоверна в сравнении с показателями пациентов обеих групп

Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных (p<0,05). Наибольшее увеличение ( в 2,1 раза) наблюдалось у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП (p<0,05).

Полученные данные о влиянии гормонов жировой ткани на течение НАЖБП, доказывают возможность участия этих гормонов в прогрессировании метаболических нарушений в печени и развитии фиброгенеза. При анализе гормональных показателей в группах обследованных больных наблюдалось достоверное увеличение уровня ФНО-α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Наибольшее увеличение показателя в 4,1 раза (p<0,001) наблюдалось при сочетании НАЖБП и СД 2 типа (табл.2). Уровень АН у пациентов с сочетанным течением был ниже, чем у пациентов 2-й группы и контролем (p<0,001). Установлена обратная связь между уровнем АН и глюкозы (r=-0,36; p<0,001), индексом инсулинорезистентности НОМА- IR (r=-0,32; p<0,001). Наличие корреляционной взаимосвязи между уровнем АН и АлАТ (r=-0,29; p<0,05) подтверждает участие АН в альтерации печеночной паренхимы на стадиях трансформации стеатоза в стеатогепатит и фиброзообразования в печени. Регистрировали достоверное увеличение ФНО-α (p<0,05) с максимальными показателями при сочетанном течении заболевания, что связано с развитием воспалительного процесса в печени.

Анализ содержания прямых маркеров ФП установил достоверное повышение ММП-1 в обеих группах пациентов, максимальные показатели отмечались у пациентов с

сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа, что подтверждает гипотезу о том, что сочетание НАЖБП и СД 2 типа способствует процессам гиперэкспрессии ММП, ускорению разрушения внеклеточного матрикса и формированию фиброза. У пациентов с НАЖБП и СД 2 типа наблюдалось достоверное повышение ММП-1 в обеих группах, с максимальными значениями при сочетанном течении заболевания ( $p < 0,05$ ). Также установлено снижение ТИМР-1 до  $120,9 \pm 19,8$  нг/мл у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в сравнении с группой контроля ( $142,4 \pm 21,5$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) и изолированным течением НАЖБП ( $134,6 \pm 21,4$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Установленная обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ММП-1 и общего белка сыворотки крови ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ) свидетельствует о формировании воспалительного процесса в печени с дальнейшим развитием фиброза.

Таблица 2

Показатели прямых маркеров фиброза печени у обследованных пациентов ( $M \pm SD$ )

Показатели	Контрольная группа n=20	НАЖБП, n=61	НАЖБП +СД 2 типа n=64	
ММП-1, нг/мл	$1,4 \pm 0,05$	$2,3 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,12$	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0002$
ТИМР-1, нг/мл	$142,4 \pm 21,5$	$133,6 \pm 20,2$	$121,6 \pm 17,8$	$p_{1-2} = 0,10$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0006$

Примечания: К)-  $p < 0,05$  –разница достоверна в сравнении с показателями группы контроля;

1-2) -  $p < 0,05$  разница достоверна в сравнении с показателями пациентов обеих групп

Результаты исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня ММП-1 и снижение ТИМР-1 у пациентов с сочетанным течением заболевания могут наблюдаться на ранних стадиях метаболических нарушений в печени и являются предикторами прогнозирования развития и прогрессирования фиброза печени. Установленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем АН и ТИМР-1 ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ) и обратная между уровнем АН и ММП-1 ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ) свидетельствовала о том, что по мере снижения АН в сыворотке крови усиливается активность маркеров ФП, что подтверждает его участие в развитии и прогрессировании ФП у пациентов с сочетанным течением

заболевания. Наличие корреляционной взаимосвязи между содержанием ММП и активностью АлАТ ( $r=0,76$ ,  $p<0,05$ ) и АсАТ ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ) свидетельствовало о том, что интенсивность фибротических реакций у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа зависит от активности ферментов цитолиза. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и показателем НОМА-IR ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ) и обратная между содержанием адипонектина и НОМА-IR ( $r=-0,52$ ,  $p<0,05$ ) доказывает, что ИР является предиктором формирования и фактором риска прогрессирования ФП у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и уровнем СРП ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ) и обратная между содержанием ТИМП-1 и СРП ( $r=-0,44$ ,  $p<0,05$ ) подтверждала участие СРП в развитии и прогрессировании ФП, а взаимосвязь между содержанием ММП-1 и ТГ ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ) указывала на влияние гипертриглицеридемии в развитии ФП у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа.

При оценке результатов проведенного теста ФиброМакс средние показатели фиброза в 1-й группе пациентов составили  $0,19\pm 0,02$ ;  $p<0,05$ , показатель активности некровоспалительного процесса -  $0,16\pm 0,03$ ;  $p<0,05$ , что соответствовало отсутствию фиброза (F0) и гистологической активности (A0). У 27% пациентов 2-й группы показатели фиброзообразования находились в пределах  $0,32 \pm 0,05$ ;  $p<0,05$ , что соответствовало F1 (портальный фиброз без образования септ) и минимальной гистологической активности A1  $-0,34\pm 0,04$ ;  $p<0,05$ ; у 18% показатели портального фиброза с наличием единичных септ были в пределах  $0,58 \pm 0,07$ ;  $p<0,05$  (F2) и умеренной активности  $0,54\pm 0,04$ ;  $p<0,05$  (A2) и у 7,5% пациентов -  $0,69\pm 0,07$ ;  $p<0,05$  (F3) - фиброз множественных портоцентральных септ без цирроза и высокой гистологической активности A3  $-0,82\pm 0,09$ ;  $p<0,05$ . При изучении данных пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа в 58% случаев преобладал фиброз 1 и 2 степени, у 12% пациентов наблюдалась 3-я степень фиброза. Установлена корреляционная взаимосвязь между степенью активности воспаления и тяжестью фиброза в печени ( $r=0,54$ ;  $p<0,05$ ).

Наличие различных стадий фиброза печени у пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания свидетельствовала о том, что в формировании и прогрессировании фиброзных изменений в печени существенная роль принадлежала не только реакции воспаления печеночной паренхимы и выраженности жировой инфильтрации печени, а и нарушениям углеводного обмена.

С целью установления предикторов прогрессирования ФП был проведен корреляционный анализ между маркерами ФП и метаболическими показателями у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа (табл.3).

Таблица 3

Клинико-метаболические особенности у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от степени фиброза печени (M±SD)

Показатели	ФП 0-1 ст. n=18	ФП 2-3 ст. N=21	p
Возраст	43± 13,1	46± 11,2 К)	0,45
ИМТ	28±5,9	32±6,8	0,059
Артериальная гипертензия (%)	29%	68%	0,02
НОМА-IR	3,6 ± 2,7	5,8 ± 4,0	0,055
АлАТ, ммоль/л	0,88± 0,2	1,38± 0,8 К)	0,01
АсАТ/АлАТ	0,97 ± 0,30	1,09 ± 0,48	0,37
ГГТП, Ед/л	4,8 ± 3,4	7,8 ± 3,8	0,01
ОХС, ммоль/л	4,6± 2,8	6,5± 3,9	0,09
Триглицериды, ммоль/л	3,1± 1,27	5,6± 3,67	0,009
НbA <sub>1c</sub> (%)	6,9 ± 3,2	7,6 ± 2,5	0,44
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	7,6 ± 3,5	8,8±2,2	0,20
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	222 ± 38	180± 52	0,03
СРП	5,75±3,28	8,64±4,34	0,026
ТИМР-1, нг/мл	165,4±82,5	105,0±58,2	0,01
Адипонектин, нг/мл	11,2±5,4	7,5±3,8	0,02

Примечания: К)- p<0,05 –разница достоверна в сравнении с показателями группы контроля

Согласно степени ФП пациенты был разделены на 2 группы: 1-я группа пациентов- ФП 0-1 степени и 2-я группа с ФП 2-3-й степени. Установлено, что средний возраст пациентов без фиброза составил (43±3,1) лет, с признаками ФП – (46±3,2) года. В группе с признаками ФП в 97% случаев был повышен ИМТ, у 56% пациентов сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ), в 47% случаях патология билиарной системы и в 67%-наличие хронического панкреатита (p<0,05). Также отмечалось

увеличение показателя НОМА-IR до  $5,8 \pm 4,2$ ;  $p < 0,05$ , уровней АлАТ и ГГТП в 2,5 раза, соотношения АлАТ/АсАт  $> 1$  и достоверно максимальные показатели ГКН,  $HbA_{1c}$ , ОХС и ТГ при наличии ФП 2-3-й степени. Пациенты с ФП 2-3-й степени имели достоверно более низкие концентрации адипонектина ( $7,5 \pm 1,8$  нг/мл против  $11,2 \pm 2,4$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст пациентов более 45 лет, наличие АГ, дислипидемия, повышение уровня ГКН являются факторами, которые влияют на процессы фиброзирования в печени и находятся во взаимосвязи с ИР и воспалительными изменениями в ткани печени в условиях ее жировой инфильтрации.

**Выводы.** Сочетанное течение НАЖБП и СД 2 типа характеризуется усилением жировой инфильтрации печени и процессов фиброгенеза.

Абдоминальное ожирение является ключевым фактором потенцирования метаболических нарушений в печени, что приводит к развитию воспаления и фиброза печеночной ткани. Определение неинвазивных предикторов ФП (ММП-1, ТИМР-1) в комбинации с биохимическими маркерами (содержание в сыворотке крови АсАТ, АлАТ, соотношения АлАТ/АсАТ и количества тромбоцитов указывает на наличие ФП у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа. Факторами, которые вызывают ФП при НАЖБП и СД 2 типа в условиях ИР являются нарушение углеводного обмена, воспаление, гиперпродукция цитокинов(ФНО- $\alpha$ ), дисбаланс адипоцитокинов, гиперкоагуляция крови и дисбаланс протеиназо-ингибиторной системы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4 (54). — С. 816.
2. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О.М. Драпкина // Справочник поликлинического врача. - 2008. - № 3. - С. 77-80.
3. Катеренчук В.І. Цукровий діабет типу 2. Діагностика та лікування на стадії предіабету / В.І. Катеренчук // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2007. - № 2 (8). - С. 52-58.
4. Мамаев С.Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите/ С.Н.Мамаев, Н.В. Багомедова, П.О. Богомоллов и соавт.// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатологии и колопроктологии. – 2008. – Т.17, №4. – С. 35-39.
5. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени / С.М. Ткач // Здоров'я України. — 2009. — № 1–2(206–207). — С. 63-65.

6. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины // Новости медицины и фармации. - 2011. - № 4 (354).
7. Bugianesi E. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity/ E. Bugianesi, U. Pagotto, R. Manini et al. // J Clin Endocrinol Metab. - 2008. – Vol. 90. – P. 3498–3504.
8. Chen X. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator / X. Chen, K. Xun, L. Chen, Y. Wang // Cell Biochem. Funct. – 2009. - Vol.27(7). - P. 407–416.
9. Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // QJM. - 2010.- Vol.103. - P. 71–83.
10. Hagymasi K. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / K. Hagymasi, P. Reismann, K. Racz, Z. Tulassay // Orv. Hetil. – 2009. - Vol.150 (48). – P. 2173–2181.9.
11. Lewis J. R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update / J.R. Lewis, S.R. Mohanty // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. - Vol.55. – P. 560-578.
12. Obaiz M. Panel for obesity (relate steatohepatitis (NASH) / M. Zobaiz, M. Jarar Younossi, C. Nugent // Obes. Surg. - 2008. - Vol.18. - P. 1430—1437.

## **Резюме**

### **ПРЕДИКТОРЫ ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Журавлёва А.К., Бобронникова Л.Р.

Целью исследования было изучить предикторы метаболических нарушений и их влияние на формирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 125 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа: 1-ю группу составили 61 пациент с НАЖБП, 2-ю группу - 64 больных с сочетанным течением НАЖБП и субкомпенсированным СД 2 типа и контрольная группа (n=20).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня ММП-1 и снижение ТИМР-1 у пациентов с сочетанным течением заболевания могут наблюдаться на ранних стадиях метаболических нарушений в печени и являются предикторами прогнозирования развития и прогрессирования фиброза печени. Наличие корреляционной взаимосвязи между содержанием и активностью трансаминаз свидетельствовало о том, что интенсивность фибротических реакций у пациентов с сочетанным течением НАЖБП

и СД 2 типа зависит от активности ферментов цитолиза. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и показателем НОМА-IR и обратная между содержанием адипонектина и НОМА-IR доказывает, что инсулинорезистентность является предиктором формирования и фактором риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и уровнем СРП и обратная между содержанием ТИМП-1 и СРП подтверждала участие СРП в развитии и прогрессировании ФП, а взаимосвязь между содержанием ММП-1 и ТГ указывала на влияние гипертриглицеридемии в развитии фиброза печени у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа.

Наличие различных стадий фиброза печени в результатах проведенного теста ФиброМакс у пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания свидетельствовала о том, что в формировании и прогрессировании фиброзных изменений в печени существенная роль принадлежала не только реакции воспаления печеночной паренхимы и выраженности жировой инфильтрации печени, а и нарушениям углеводного обмена. Сочетанное течение НАЖБП и СД 2 типа характеризуется усилением жировой инфильтрации печени и процессов фиброгенеза. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст пациентов более 45 лет, наличие артериальной гипертензии, дислипидемия, повышение уровня ГКН являются факторами, которые влияют на процессы фиброобразования в печени и находятся во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и воспалительными изменениями в ткани печени в условиях ее жировой инфильтрации.

Ключевые слова: фиброз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа

## **Резюме**

**ПРЕДИКТОРИ ФІБРОЗОУТВОРЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

Журавльова А.К., Боброннікова Л.Р.

Метою дослідження було вивчити предиктори метаболічних порушень та їх вплив на формування стеатозу і фіброзу печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) в сполученні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2). Обстежено 125 пацієнтів з НАЖХП та ЦД-2: 1-у групу склали 61 пацієнт з НАЖХП, 2-у групу - 64

хворих з поєднаним перебігом НАЖХП та субкомпенсованим ЦД -2 і контрольна група (n=20).

Результати дослідження свідчать про те, що підвищення рівня ММП-1 і зниження ТІМР-1 у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювання можуть спостерігатися на ранніх стадіях метаболічних порушень в печінці та є предикторами прогнозування розвитку і прогресування фіброзу печінки. Наявність кореляційного взаємозв'язку між вмістом і активністю трансаміназ свідчило про те, що інтенсивність фібротичних реакцій у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД-2 залежить від активності ферментів цитолізу. Достовірний кореляційний взаємозв'язок між вмістом ММП-1 та показником НОМА-IR і зворотній - між вмістом адипонектину і НОМА-IR доказує, що інсулінорезистентність є предиктором формування і фактором ризику прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД-2. Достовірний кореляційний взаємозв'язок між вмістом ММП-1 та рівнем СРП і зворотній - між вмістом ТІМР-1 і СРП підтверджує участь СРП в розвитку і прогресуванні фіброзу печінки, а взаємозв'язок між вмістом ММП-1 і тригліцеридами вказує на вплив гіпертригліцеридемії на розвиток фіброзу печінки у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД-2. Наявність різних стадій фіброзу печінки в результатах проведеного тесту ФіброМакс у пацієнтів з ізольованим та поєднаним перебігом захворювання свідчить про те, що в формуванні та прогресуванні фіброзних змін в печінці суттєва роль належить не тільки реакції запалення печінкової паренхіми і вираженості жирової інфільтрації печінки, а й порушенням вуглеводного обміну. Поєднаний перебіг НАЖХП та ЦД-2 характеризується підсиленням жирової інфільтрації печінки та процесів фіброгенезу. Отримані дані свідчать про те, що вік пацієнтів більше 45 років, наявність артеріальної гіпертензії, дисліпідемія, підвищення рівня глюкози натще є факторами, які впливають на процеси фіброзування в печінці і знаходяться у взаємозв'язку з інсулінорезистентністю і запальними змінами в тканині печінки в умовах її жирової інфільтрації.

Ключові слова: фіброз печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу

### **Summary**

PREDICTORS OF FIBROSIS FORMATION IN PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF  
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

The aim of the investigation was to study the predictors of metabolic disturbances and their effect on liver steatosis and fibrosis formation in patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with diabetes mellitus type 2. 125 patients with NAFLD and DM type 2 were examined: 1<sup>st</sup> group included 61 patients with NAFLD, 2<sup>nd</sup> group included 64 patients with combined course of NAFLD and subcompensated DM type 2 and group of control consisted of 20 persons.

The results of the investigation testify that the increases of MMP-1 and TIMP-1 levels in patients with combined course of diseases may occur on early stages of metabolic disturbances in liver and appear to be the prognostic predictors of liver fibrosis development and progression. The presence of correlation relationship between the content and the activity of transaminases indicates that intensity of fibrotic reactions in patients with combined course of NAFLD and DM type 2 depends on the activity of cytolysic enzymes. Reliable correlation between the content of MMP-1 and HOMA-IR index and inverse relationship between the content of adiponectin and HOMA-IR demonstrates insulin resistance as the predictor of formation and the risk factor of liver fibrosis progression in patients with combined course of NAFLD and DM type 2. Positive correlation between the content of MMP-1 and the level of CRP and inverse correlation between the content of TIMP-1 and CRP confirm the role of CRP in liver fibrosis progression, and the correlation between the content of MMP-1 and triglycerides shows the influence of hypertriglyceridemia on the development of liver fibrosis in patients with combined course of NAFLD and DM type 2.

The presence of different stages of liver fibrosis on the results of FibroMax test in patients with isolated NAFLD and with combined course of the diseases testifies that formation and progression of fibrotic changes in liver depends not only on inflammatory reaction of liver parenchyma and severity of fatty liver but also on the disturbances of carbohydrate metabolism. The combined course of NAFLD and DM type 2 is characterized by exacerbation of fatty liver infiltration and processes of fibrogenesis. These findings indicate that the age of patients greater than 45 years old, the presence of arterial hypertension, dyslipidemia, the increase of fasting plasma glucose level are the factors that affect the processes of liver fibrosis and correlate with insulin resistance and inflammatory changes in fatty liver tissue.

Key words: liver fibrosis, nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2.

