

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Лахно О. В. кандидат медичних наук, доцент,
кафедра внутрішньої медицини №3 та ендокринології

Цівенко О. І. кандидат медичних наук, доцент,
кафедра внутрішньої медицини №3 та ендокринології

Бондюк М. Л. лікар-інтерн,
кафедра внутрішньої медицини №3 та ендокринології

Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

Вступ. За останні кілька десятиліть неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стала провідною в етіології хронічних захворювань печінки (ХЗП) у всьому світі у 17-46% дорослого населення; відмінності даного показника залежать від методу діагностики, віку, статі та етнічної приналежності пацієнтів [1]. Міжнародна федерація діабету прогнозує, що число хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) збільшиться з 366 млн до 552 млн до 2030 р. тобто 1 з 10 дорослих буде страждати на ЦД-2 [2]. При цьому поширеність ЦД буде збільшуватися одночасно з темпами зростання частоти розвитку ожиріння і старіння населення. В даний час у пацієнтів з ЦД поширеність НАЖХП досягає 40-70%. НАЖХП розглядається як полісистемне захворювання, що представляє собою багатогранну проблему [3].

Роль печінки в підтриманні вуглеводного гомеостазу визначає її ключову участь у розвитку інсулінорезистентності (ІР) і вносить пояснення в механізми розвитку НАЖХП при ЦД і навпаки: розвиток ЦД при НАЖХП. Кожне захворювання, маючи «загальний ґрунт», може служити фактором ризику розвитку іншого. Так, ЦД взаємодіє з НАЖХП через специфічні патогенетичні ланки. Однак, незрозуміла послідовність асоціативних механізмів, до кінця не вивчена проблема НАЖХП у хворих на ЦД. Передбачається, що надмірне накопичення вільних жирних кислот (ВЖК) і тригліцеридів (ТГ) при стеатозу печінки (СП) при НАЖХП призводить до пошкодження сигнальних шляхів інсуліну - розвитку ІР і до порушення метаболізму, є прямою причиною розвитку ЦД і підвищує ризик розвитку ЦД в 2 рази [4]. НАЖХП може бути предиктором розвитку ЦД незалежно від ряду факторів ризику: ожиріння, периферичної ІР, метаболічного синдрому. В той же час периферична ІР запускає процеси надлишкового синтезу і акумуляції ВЖК в гепатоцитах і створює умови для розвитку СП, а «жирна» печінка стає вразливою до окислювального стресу, ліпотоксичності і ін., що призводить до пошкодження гепатоцитів, запалення і фіброзу. Таким чином,

ЦД сприяє або посилює СП і стеатогепатит, викликаючи порочне коло, яке тісно пов'язує дві умови [5].

Мета дослідження - оцінити клініко-функціонально-морфологічний стан печінки у хворих на ЦД 2.

Матеріали та методи дослідження. Проведено дослідження 47 хворих на ЦД-2 у віці $45,2 \pm 0,36$ року, зі стажем захворювання $7,08 \pm 1,39$ року. Серед пацієнтів ЦД-2 була перевага жінок 55,6%. Обтяжена спадковість щодо ЦД-2 спостерігалася у 19 пацієнтів. Контрольну групу склали 20 умовно здорових осіб, порівнянних за статтю та віком, обстеження яких виключило зміни, що впливає на стан внутрішніх органів. При дослідженні ми користувалися класифікацією і діагностичними критеріями цукрового діабету, запропонованими Комітетом експертів ВООЗ 1999-2015 рр. [6]. У всіх пацієнтів цільовий рівень HbA1c становив менше 7%. При проведенні дослідження HbA1c менше 7% був виявлений тільки у 48,3% хворих, HbA1c від 7 до 7,5% у 44,4%, HbA1c від 7,5 до 8% у 7,4% пацієнтів. Індекс маси тіла (ІМТ) у хворих на ЦД-2 склав $28,3 \pm 1,7$ кг / м², що достовірно було вище наших значень даного показника у здорових осіб ($23,71 \pm 1,32$ кг / м²) ($p < 0.01$). Більш ніж у 75% хворих на ЦД 2 були пізні ускладнення захворювання. Діабетична сенсомоторна нейропатія діагностовано у 68,4% хворих на ЦД-2. Діабетична нефропатія у хворих на ЦД-2 виявлялася на стадії мікроальбумінурії у 23,1% хворих. Артеріальна гіпертензія діагностовано у 63,1% хворих на ЦД-2. Для верифікації діагнозу ЦД та визначення стану вуглеводного обміну проводили дослідження середньодобового вмісту глюкози у сироватці крові натще (ГКН) та після навантаження (ГКП), амплітуди добових коливань рівня глюкози у сироватці крові (ГКА), рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Для діагностики мікроальбумінурії (МАУ) в сечі використовували імуноферментний метод. Для верифікації діагнозу НАЖХП проводили визначення функціонального стану печінки з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних та ін. інструментальних методів дослідження. Стан пігментного (загальний білірубін і його фракції), ферментного (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), гаммаглутамілтранспептидаза (ГГТП), лужна фосфатаза (ЛФ)) обміну та вміст гомоцистеїну в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу. Стан ліпідного обміну оцінювали за рівнем загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора Statfax 1904 plus і тест наборів фірми Bio Merieux (Франція). Для визначення рівня тригліцеридів (ТГ) використовували тестсистему Sentinel (Італія). Також проводили ультразвукове дослідження печінки.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel з використанням багатовимірною кореляційного аналізу. Вивчали основні антропометричні та клінічні характеристики обстежених хворих.

Антропометричним критерієм ожиріння був індекс маси тіла ($IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$).

Результати та обговорення. В результаті проведеного дослідження у 47 хворих на ЦД-2 було виявлено, що, крім характерних клінічних проявів цукрового діабету, спостерігався больовий синдром у правому підребер'ї у 21,2% пацієнтів. Диспепсичний симптомокомплекс (нудота, відчуття гіркоти у роті) виявлено у 18,5% хворих на ЦД-2. Астено-вегетативний синдром відзначався у 46,3% пацієнтів. При об'єктивному дослідженні невелике збільшення печінки на 2-3 см відмічено у 27,8% хворих на ЦД 2. Гепатомегалія у хворих на ЦД-2 пов'язана з НАЖХП і обумовлена інсулінорезистентністю, що веде до зменшення вмісту глікогенів печінки, що мобілізує жири з депо і призводить до надмірного вступу в печінку вільних жирних кислот, які ресинтезуються в тригліцериди, і при цьому порушується транспорт ліпідів з печінкових клітин. НАЖХП при ЦД-2 є прямим наслідком порушення вуглеводного і жирового обміну. У хворих на ЦД-2 частота формування НАЖХП мала пряму кореляційну залежність від величини ІМТ ($r_s = 0,682$; $p < 0,001$). ІМТ у хворих на ЦД-2 склав $27,3 \pm 1,7$ кг / м², що достовірно вище, ніж у здорових осіб ($p < 0,01$). УЗД органів черевної порожнини проводилося всім хворим на ЦД-2. Порушення ехоархітекtonіки печінки у вигляді диффузного посилення ехосигналів спостерігалось у всіх пацієнтів з гепатомегалією.

При дослідженні біохімічних показників функціональних проб печінки у хворих на ЦД-2 було виявлено зниження білковосинтезуючої функції печінки. Зміст альбумінів було достовірно нижче у хворих на ЦД-2 ($45,7 \pm 2,9\%$), ніж в групі здорових осіб ($57,12 \pm 0,64\%$) ($p < 0,01$). Було виявлено підвищення глобулінів всіх фракцій у хворих на ЦД-2, але особливо г-глобулінів - $17,6 \pm 0,6$ г/л, при нормі - $12,1 \pm 1,2$ г / л ($p < 0,01$).

У всіх спостережуваних нами хворих на ЦД 2 з НАЖБП відзначалася виражена гіперхолестеринемія. Середній показник загального холестеролу у хворих на ЦД 2 склав $6,7 \pm 1,2$ ммоль / л при середніх показниках здорових осіб $5,1 \pm 0,6$ ммоль / л ($p < 0,01$), при цьому відзначалося підвищення рівня ЛПНЩ до $4,72 \pm 0,11$ ммоль / л при нормі у здорових осіб $3,17 \pm 0,56$ ммоль / л ($p < 0,05$) і зниження рівня ЛПВЩ до $0,84 \pm 0,09$ ммоль / л при нормі $1,2 \pm 0,8$ ммоль / л ($p < 0,05$). Також відзначалося підвищення рівня тригліцеридів до $2,78 \pm 0,29$ ммоль / л при нормі у здорових осіб - $1,76 \pm 0,49$ ммоль / л ($p < 0,05$).

Пігментний обмін печінки оцінювали за рівнем загального білірубіну і його компонентів в сироватці крові хворих. У хворих на ЦД-2 з НАЖХП підвищення рівня загального білірубіну зазначалося у окремих хворих, і в середньому по групі він склав $15,6 \pm 3,4$ мкмоль / л, що не мало достовірної різниці з групою здорових осіб - $12,8 \pm 0,7$ мкмоль / л ($p > 0,05$). Визначення ЛФ у хворих на ЦД -2 з НАЖХП виявило її збільшення до $134,8 \pm 27,9$ Од / л, що достовірно вище норми здорових осіб - $64,6 \pm 8,9$ Од / л ($p < 0,001$). При визначенні ГГТП зазначалося її збільшення до $98,4 \pm 8,51$ Од/л, що достовірно відрізнялося від показників ГГТП здорових осіб - $42,0 \pm 3,77$ Од /

л ($p < 0,001$). При вивченні активності амінотрансфераз у хворих на ЦД-2 з НАЖХП встановлено помірне підвищення АЛАТ до $0,7 \pm 0,11$ мкмоль / ч.мл, що достовірно вище, ніж в групі здорових осіб - $0,3 \pm 0,04$ мкмоль / ч.мл, ($p < 0,01$). За синтетичної функції гепатоцитів щодо синтезу вітаміну К-залежних факторів згортання крові судили за величиною протромбінового часу (ПТВ) і активованого часткового тромбoplastинового часу (АФЧ ТВ), які не виходили за нижню межу норми.

Висновок. Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що зміни показників білкового, ліпідного, пігментного і ферментативного обміну у хворих на ЦД-2 з НАЖХП вказує на різноманіття метаболічних порушень, які обумовлюють різні зміни в усіх органах і системах. Ураження печінки у хворих на ЦД-2 викликає порушення клітинного метаболізму і тісно з ним пов'язаних окисно-відновних процесів, які обумовлюють порушення мікроциркуляції і сприяють розвитку діабетичних ангіопатій, а також дистрофічні зміни в різних тканинах і органах. Складні метаболічні порушення і тісно з ними пов'язані ураження судин і органів при ЦД-2 багато в чому визначаються функціональним станом гепатобіліарної системи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.

1. Loomba R, Cortez-Pinto H. Exercise and improvement of NAFLD: Practical recommendations. J Hepatol. 2015;63(1):10- 2.
2. Perazzo H, Dufour JF. The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis. Liver International. 2017;37:634-47.
3. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the united states and the rest of the world. Clin Liver Dis. 2016;20(2):205-14. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.001>.
4. Rau M. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / M. Rau, J. Weiss, A. Geier // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2015. – Vol. 140 (14). – P. 1051–1055.
5. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new onset atrial fibrillation / M. F. Sinner, N. Wang, C. S. Fox [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013 – Vol. 111. – P. 219–224.
6. Risk of Cardiomyopathy and Cardiac Arrhythmias in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Q. M. Anstee, A. Mantovani, H. Tilg [et al.] // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 15 (7). – P. 425–439.