

Міністерство оорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

**АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА МАРКЕРИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ
ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ
ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ
(методичні рекомендації)**

Київ-2017

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

«УЗГОДЖЕНО»

В.о. директора Медичного
департаменту МОЗ України
А. О. Гаврилук



«17» 05 2017 р.

**АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА МАРКЕРИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ
ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ
ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**
(методичні рекомендації)

(51.17/91.17)

Київ-2017

Установа розробник: Харківський національний медичний університет

Укладачі:

д. мед. н., професор, академік НАМНУ Біловол О.М. +380675034728

д. мед. н., професор Боброннікова Л.Р. +380506333433

Рецензент:

Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Терапія» МОЗ України,

д. мед. н., професор, академік НАМН України Нетяженко В.С.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	- аланінамінотрансфераза
АСТ	- аспаргатамінотрансфераза
АН	- адипонектин
ГКН	
ГГТП	- гама-глутамілтранспептидаза
ДПП-4	- дипептидилпептидаза-4
ЖТ	- жирова тканина
ЗХС	- загальний холестерин
ПИТ	- індекс маси тіла
ІР	-інсулінорезистентність
КЗОЗ«ОКЛ-ЦЕЭДга	- комунальний заклад охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня - центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф»
МК»	
ЛФ	- лужна фосфатаза
НАЖХП	- неалкогольна жирова хвороба печінки
СРП	- С-реактивний протеїн
ТГ	- тригліцериди
УДХК	- урсодезоксихолева кислота
ФП	- фіброз печінки
ФНП-а	- фактор некрозу гтхлин-а
ХСЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХСЛПДНЩ	- холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХСЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД2типу	- цукровий діабет 2 типу
НЬА1с	- глікозильований гемоглобін
	- індекс інсулінорезистентності за математичною моделлю гомеостазу (Homeostasis Model Assesment-НОМА)
НОМА-IR	- тканинний інгібітор матричної металопротеїнази-1
ТІМП-1	
UV-тест	- ультрафіолетовий кінетичний метод
DGKC	- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (нім)
DPD	- 3,5-dichlorphenyldiazonium method
METAVIR	- Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis
CHOD-PAP	- Cholesterol oxidase/peroxidase aminophenazone method

ВСТУП

Асоціація цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), ожиріння та метаболічних розладів є тригерним фактором патофізіологічного каскаду, що асоціюється з розвитком та прогресуванням інсулінорезистентності (ІР,) гіперглікемії, дисліпідемії, прозапальних та тромботичних станів. Поєднання цих станів призводить до формування несприятливих кардіоваскулярних ускладнень. При вісцеральному ожирінні ІР є провідним патогенетичним дефектом у розвитку атеросклеротичних уражень, що реалізується через дисліпідемію, порушення вуглеводного обміну. Опрацювання методів виявлення ранніх предикторів кардіоваскулярних порушень у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу є актуальним питанням.

Сучасне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (К76.0 Жирова дегенерація печінки, що не класифікована в інших рубриках) регламентується «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. №826).

На теперішній час відсутній комплексний аналіз впливу гормонально-метаболічних факторів та асоційованих з ними метаболічних порушень на формування фіброзу печінки при НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу. Таким чином, визначення чинників розвитку та єдності патогенетичних механізмів НАЖХП та ЦД2 типу є перспективним і актуальним напрямком, оскільки отримані дані складуть основу нової діагностичної стратегії моніторингу даної категорії хворих.

Вищенаведене є переконливим підґрунтям для визначення патогенетичних основ асоціації НАЖХП і ЦД 2 типу, що обумовлює необхідність удосконалення ранньої діагностики НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, ефективного контролю за формуванням фіброзу печінки та визначення чинників розвитку кардіоваскулярної патології з урахуванням гормонально-метаболічних особливостей, що визначає актуальність даних методичних рекомендацій.

Методичні рекомендації видаються вперше та призначені для лікарів терапевтів та ендокринологів.

1. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1. Матеріали та методи дослідження

В обстеження включено 125 хворих на НАЖХП, з яких 61 пацієнт з ізольованим варіантом перебігу НАЖХП і 64 пацієнти з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу. Дослідження хворих і лікування проводилося в клініці КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» м. Харків. Клінічний моніторинг за пацієнтами проводився через та 48 тижнів з моменту первинного обстеження. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі.

Верифікацію діагнозу НАЖХП проводили на підставі дослідження функціонального стану печінки (рівень трансаміназ, білірубіну) та УЗД і комп'ютерної томографії. Діагноз ЦД 2 типу встановлювали за критеріями ВООЗ (Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus / World Health Organization, Geneva, 1999, перегляд 2013), за наказу Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу». Критеріями включення в дослідження був субкомпенсований стан ЦД. Всі пацієнти додатково були згруповані залежно від ступеня індексу маси тіла (ІМТ) згідно класифікації прийнятою комітетом експертів ВООЗ (Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic : Report of a WHO Consultation on Obesity.- Geneva: World Health Organization, 1997.- 276 с.)

Вік обстежених хворих на НАЖХП коливався від 36 до 62 років, медіана складала 42,4 роки. Стаж захворювання на НАЖХП коливався від 2 до 6 років. Тривалість захворювання у пацієнтів з НАЖХП складала $6,4 \pm 2,0$ роки. Вік хворих з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу був в межах від 42 до 66 років, медіана складала 48,2 роки. Тривалість захворювання на ЦД 2 складала $8,5 \pm 2,0$ роки. Таким чином, переважна більшість пацієнтів була середнього, працездатного віку (78 хворих) та в обох групах переважали особи чоловічої статі

(79 хворих).

При аналізі трофологічного статусу були виявлені характерні особливості у пацієнтів обох груп. Встановлено, що переважна більшість хворих на НАЖХП складала віковий інтервал до 44-х років: 68 хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м² та 46 хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

До старшої вікової групи увійшли хворі з ІМТ 35-39,9 кг/м². У хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу переважав віковий інтервал 48-52 роки: 15 хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м², 33 хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м² та 9 хворих з ІМТ 35-39,9 кг/м².

Серед обстежених хворих на НАЖХП з ІМТ 30-34,9 кг/м² переважали особи чоловічої статі (42 хворих), а серед пацієнтів з ІМТ 35-39,9 кг/м² та більше - жіночої (43 хворих).

Визначено особливості клінічного перебігу НАЖХП в обох групах хворих, що характеризувалися відчуттям дискомфорту і важкості у правому підребер'ї та почуттям втоми і слабкості (100 %), найбільш виражені ці скарги в групі з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу.

Гепатомегалія відзначалася у 29 пацієнтів з НАЖХП та у 55 хворих з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Наявність «печінкових знаків» відмічено у 17 хворих (26,2 %) на НАЖХП та у 32 пацієнтів (48,6 %) з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу ($p < 0,05$).

Наявність артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, сімейного анамнезу серцево-судинних захворювань переважали у пацієнтів на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу та із ІМТ 35-39,9 кг/м².

Також спостерігався достовірно вищий ($p < 0,05$) відсоток супутньої патології шлунково-кишкового тракту у порівнянні з хворими на НАЖХП: хронічний панкреатит (86,2% і 21,4% відповідно), холестероз жовчного міхура (44,6% і 28,7%) біліарний сладж (56,7% і 44,2%), наявність каменів у жовчному міхурі (28,4% і 18%).

Таким чином, клінічними особливостями НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу є наявність більш виражених змін антропометричних показників (ІМТ), висока

інтенсивність клінічної маніфестації та багатофакторний перебіг із переваженням ознак супутньої патології.

За Наказом МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826 комплексне клінічне обстеження проводилося з урахуванням скарг, анамнезу хвороби, об'єктивного дослідження, лабораторних та інструментальних методів. Визначалися антропометричні показники: зріст, маса тіла, обхват талії (ОТ). Значення індексу маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $ІМТ = \frac{\text{маса тіла}}{\text{зріст}^2}$.

Біохімічні показники функціонального стану печінки визначалися за стандартними загальноприйнятими методиками: аспартатамінотрансфераза (АСТ) і аланінамінотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамінілтрансептидаза (ГГТП), лужна фосфатаза (ЛФ), білірубін, осадкові проби (тимолова проба), білковий спектр крові (вміст альбумінів і γ -глобулінів).

Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом загального холестерину (ЗХС) тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) за допомогою ферментативного методу з використанням стандартних наборів. Вміст холестерину у складі ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою Friedewald W.T.: $\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою Климова А. М: $\text{КА} = \frac{\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}}{\text{ХС ЛПВЩ}}$.

Визначали рівень глюкози в сироватці крові глюкозооксидантним методом, рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) спектрофотометрично.

Концентрацію С-пептиду визначали імуноферментним методом. Розраховувався НОМА-ІR (Homeostasis Model Assesment), що є критерієм ІР, за формулою: $\text{НОМА-ІR} = \frac{\text{інсулін натше (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натше (ммоль/л)}}{22,5}$.

-Рівень адипонектину (АН), кількісне визначення С-реактивного протеїну (СРП), фактор некрозу пухлин-а (ФНП-а) визначали методом імуноферментного аналізу. Визначення рівня тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1 (ТІМП-1) проводили методом твердофазного ферментного

аналізу. Рівень тромбоцитів в сироватці крові визначали за допомогою фотоелектричного колориметра КФК-2.

Неінвазивна діагностика ФП з визначенням стадії фіброзу, оцінки запального процесу в печінці проводилась за допомогою біохімічних тестів ФіброТест, СтеатоТест, АктіТест, що виконувалася за результатами математичної обробки десяти біохімічних маркерів сироватки крові: аполіпопротеїну А1 (метод імунотурбидиметрії), АЛТ і АСТ (кінетичний UV-тест, оптимізований за методом DGK.C)? білірубину загального (колориметричний метод з діазореагентом (- DPD) холестеролу (ензиматичний метод CHOD-PAP), ГГТП (кінетичний колориметричний тест), глюкози сироватки крові (гексокиназний), гаптоглобін альфа2-макроглобуліну, (метод імунотурбидиметрії), тригліцеридів (ензиматичний колориметричний метод). Математична обробка результатів тесту проводилась також з урахуванням статі, віку, зросту і маси тіла пацієнта.

За результатами ФіброТесту оцінювали стадії фіброзу (F0, F1, /F2, F3, F4), АктіТесту - ступінь некрозапального процесу в печінці (A0, A1, A2, A3) та за допомогою СтеатоТесту - ступінь стеатозу (S0, S1, S2, S3, S4) за міжнародною загальноприйнятою системою METAVIR

Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковій діагностичній системі конвексним мультисигментним датчиком (2-5) МГц. Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої частин печінки, довжину та ширину жовчного міхура.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням пакетів програм Statistica 8,0; кількісні дані представлені у вигляді медіан (Me) і кватилей (Q25; Q75); порівняння між групами здійснювали за критерієм Манна-Уїтні, Пірсона та χ^2

1.2. Діагностика та маркери фіброзу печінки при поєднаному перебігу

НАЖХП та ЦД 2 типу

При аналізі показників функціонального стану печінки у хворих обох груп встановлено підвищення цитолітичної активності печінки, більш вираженої пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, за показниками АСТ (58,8 Од/л [46,7; 65,6]) при порівнянні з пацієнтами з НАЖХП (45,1 [28,5; 55,5] $p=0,02$), АЛТ (59,5 [52,3; 66,7] і (49,5 [43,7; 53,7], $p=0,03$ відповідно) і ГГТП (68,6 [57,9; 76,3] проти (62,3 [54,6; 66,6], $p=0,01$) та підвищення рівня екскреторного ферменту ЛФ (134,9 [122,2; 139,5] ($p=0,001$), що вказує на прогресування метаболічних змін в печінці та наявність синдрому холестазу з порушенням жовчовивідної функції печінки. Показники білірубину в обох групах знаходились у межах норми, суттєвих розбіжностей не зафіксовано.

Порушення ліпідного обміну достовірно частіше зустрічалися у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу (71,4 % і 52,1 %, відповідно; $p<0,05$). Рівень ЗХС, ХС ЛПВЩ, вміст ТГ був достовірно вищим у пацієнтів основної групи, ніж у групі порівняння відповідно на 16,2 %, 12,1 % і 10 % ($p=0,0004$), а рівень ХС ЛПНЩ виявився достовірно нижчим, ніж у групі порівняння ($3,66\pm 1,4$ та $4,38\pm 2,3$ ммоль/л відповідно, $p=0,04$).

Максимальне збільшення показників ЗХС, ТГ і ХС ЛПДНЩ у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювання спостерігалось з ІМТ 35-40 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p=0,240$, $p=0,064$ і $p=0,052$ відповідно), а концентрація в сироватці крові антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ мала максимально низьке значення ($p=0,042$).

У групі хворих з поєднаним перебігом НАЖХП і ЦД 2 типу встановлено зворотний кореляційний взаємозв'язок між зниженим рівнем ХС ЛПВЩ і активністю АСТ ($r=-0,34$; $p<0,05$), прямий між рівнем ТГ і активністю АЛТ ($r=0,36$; $p<0,05$), рівнем ЗХС і ГГТП ($r=0,41$; $p<0,05$), що свідчило про вплив порушень ліпідного обміну на прогресування метаболічних змін в печінці та абдомінального ожиріння - на розвиток запалення і фіброзу.

Аналіз показників стану інсулінорезистентності свідчив, що показники НОМА-IR, інсуліну та С-пептиду мали максимальні значення у пацієнтів з

НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу у порівнянні з показниками 1-ї групи: ($6,42 \pm 2,4$, $p=0,002$); ($14,6 \pm 7,2$ мкОд/мл, $p=0,01$); ($1,1 \pm 0,87$ нг/мл, $p=0,005$), що свідчило про прогресування ІР в умовах гіперінсулінемії. Встановлені кореляційні зв'язки між рівнем НОМА-ІР та АСТ ($r=0,40$; $p=0,001$), АЛТ ($r=0,46$; $p=0,04$); рівнем ГКН ($r=0,52$; $p=0,007$), С-пептиду ($r=0,68$; $p=0,0001$), ІМТ ($r=0,52$; $p=0,007$) та рівнем ЗХС ($r=0,64$; $p=0,046$) підтверджують гіпотезу про те, що ІР і гіперінсулінемія асоційовані із запаленням у тканині печінки і розвитком фібротичних змін, що ускладнює перебіг захворювання.

При дослідженні вуглеводного обміну встановлено достовірне підвищення рівня ГКН та показника НЬАІс у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу у порівнянні з контрольною групою ($10,21 \pm 0,28$ і $4,06 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,05$ та $9,26 \pm 0,44$ і $4,48 \pm 0,11\%$, $p < 0,05$ відповідно). Максимальні значення цих показників зареєстровані у групі пацієнтів з ІМТ більш 30 кг/м^2 ($p < 0,05$), що свідчило про негативний вплив надлишкової ваги на вуглеводний обмін та поглиблювало метаболічні зміни в печінці.

Встановлено підвищення вмісту СРП в обох групах обстежених хворих відносно групи контролю ($p < 0,05$). Максимальне значення (підвищення в 2,1 рази) спостерігались у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок вмісту СРП з ІМТ ($r=0,43$; $p=0,001$), рівнем ГКН ($r=0,28$; $p=0,04$), АЛТ ($r=0,49$; $p=0,001$), рівнем ТГ ($r=0,37$; $p=0,04$), інсуліну ($r=0,31$; $p=0,001$), НОМА-ІР ($r=0,34$; $p=0,001$). У хворих з поєднаним перебігом більш високий вміст СРП в сироватці крові супроводжувався підвищеним рівнем інсуліну, ЗХС та ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$).

Доведено, що підвищення рівня ферментів печінки асоційовано з більш високою концентрацією рівня СРП ($p < 0,05$). Прогресування метаболічних порушень печінки у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу на тлі ожиріння розгортається в умовах хронічного запалення, а наявність ЦД 2 типу сприяє прогресуванню запальних процесів в печінці та створює умови для фіброзування.

Аналіз змін концентрації сироваткового АН показав зниження рівня його в обох групах, найбільш виражене у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу ($8,6 \pm 2,1$ проти $12,4 \pm 2,1$ нг/мл, $p < 0,05$). Зниження його концентрації залежало від ІМТ, найбільш

виражені зміни спостерігались у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювання: з $9,2 \pm 2,4$ нг/мл у пацієнтів з ІМТ $25,0-29,9$ кг/м² до $6,5 \pm 2,1$ нг/мл ($p < 0,05$) з ІМТ $35-39,9$ кг/м². Вірогідним був зв'язок між рівнем АН та показником НОМА-ІR ($r = -0,54$; $p < 0,05$), рівнем глюкози ($r = -0,42$; $p < 0,05$) та рівнем ТГ ($r = -0,54$; $p < 0,05$), АЛТ ($r = -0,29$; $p < 0,05$) і позитивний з рівнем ХС ЛПВЩ ($r = 44,3$; $p < 0,05$). Встановлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем АН та віком ($r = -0,36$; $p < 0,05$), інсуліном ($r = -0,44$; $p < 0,05$), СРП ($r = -0,42$; $p < 0,001$), ФНП-а ($r = -0,38$; $p < 0,05$) та рівнем НЬАІс ($r = -0,59$; $p < 0,01$). Отримані дані підтверджують участь АН у патогенетичному механізмі, що обумовлює зміни метаболізму ліпідів в гепатоцитах і акумуляції жиру в печінці і свідчить про те, що рівень АН може розглядатися як ранній маркер прогресування запальних та фібротичних змін в печінці у хворих з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу.

В обох групах обстежених хворих спостерігалось достовірне підвищення рівня ФНП-а в сироватці крові у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Найбільше значення показника в 2,6 рази ($p < 0,05$) відмічено у груп хворих з поєднаним перебігом НАЖХП і ЦД 2 типу. Підвищення рівня ФНП-а на 46,0 % ($p < 0,05$), пряма асоціація його рівня з ЗХС ($r = 0,44$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,49$; $p < 0,001$), НЬАІс ($r = 0,42$; $p < 0,001$) і зворотна кореляція з концентрацією ХС ЛПВЩ ($r = -0,61$; $p < 0,001$) у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу вказує на метаболічну обумовленість гіперактивності цитокінового ланцюга імунорегуляції, а кореляційні взаємозв'язки між показниками ФНП-а і АЛТ ($r = 0,44$; $p < 0,001$), а також ГГТП ($r = 0,41$; $p < 0,001$) свідчили про роль ФНП-а в стимуляції синтезу колагену, індукції синтезу гострофазових білків і розвитку запального процесу в печінці. Збільшення співвідношення АСТ/АЛТ > 1 (28 %) та тромбоцитопенія (24 %) визначено у хворих з поєднаним перебігом НАЖХП і ЦД 2 типу, тоді як при ізольованому перебігу НАЖХП співвідношення АСТ/АЛТ > 1 зустрічалось у 18% випадків, а тромбоцитопенія у 14 % ($p < 0,05$), що свідчило про наявність запальних змін в печінці та ризик фіброзування. Гіпоальбумінемія спостерігалась у 78 % випадках у хворих з поєднаним перебігом НАЖХП і ЦД, тоді як при ізольованому перебігу НАЖХП лише у 38,5% ($p < 0,05$), що у сукупності зі зниженням вмісту протромбіну і інших чинників згортання крові, є проявом синдрому «малої» печінкової недостатності.

Підвищення рівня тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-1 (ТІМП-1) на 15,9% ($p < 0,001$) спостерігалось в групі з поєднаним перебігом захворювання і асоціювалося з ІМТ ($r = 0,57$; $p = 0,001$). Встановлений кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТІМП-1 та АЛТ ($r = 0,44$; $p = 0,004$), ГГТП ($r = 0,46$; $p = 0,002$) і СРП ($r = 0,45$; $p = 0,003$) та негативний між рівнем АН та ТІМП-1 ($r = -0,58$; $p = 0,001$) свідчив про те, що по мірі зниження АН в сироватці крові підсилюється активність маркерів ФП, що підтверджує його участь у розвитку і прогресуванні ФП при поєднаному перебігу захворювання.

За результатами дослідження діагностичних панелей ФіброТест, АктіТест і СтеатоТест у 1-й групі хворих встановлено F0 у 36 (56,3 %) осіб, F1 - у 12 (21,9%) хворих, F2 - у 8 (14,5 %) хворих, F3 - у 3 (3,5 %) хворих. У пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу ступінь фіброзу F0 зареєстровано у 12 (8,3 %) хворих, F1 - у 12 (11,9%) хворих, F2 - у 28 (48,5 %) хворих, F3 - у 9 (5,5 %) пацієнтів та F4 - у 2 пацієнтів. При оцінці результатів середні показники фіброзу у 1-й групі пацієнтів склали: F-0 ($0,19 \pm 0,02$), показник активності запального процесу: A 0-1 ($0,21 \pm 0,03$) та S-1 ($0,34 \pm 0,03$) у порівнянні з контролем ($0,17 \pm 0,01$, $0,16 \pm 0,03$ та $0,23 \pm 0,02$ відповідно, $p < 0,05$). У 27 % пацієнтів 2-ї групи - $0,34 \pm 0,05$ (F2) і мінімальна активність - $0,38 \pm 0,04$ (A 1) та S-2 ($0,41 \pm 0,04$); у 28% пацієнтів - $0,48 \pm 0,07$ (F2) і помірна активність - $0,54 \pm 0,04$ (A2) і у 7,5 % пацієнтів - $0,69 \pm 0,07$ (F3) і висока активність - $0,72 \pm 0,09$ (A3) та S-3 ($0,63 \pm 0,08$). Рівень АН корелював зі ступенем фіброзу і активністю запального процесу ($r = -0,42$; $p < 0,001$; $r = -0,48$; $p < 0,001$).

За результатами тесту середній вік пацієнтів з НАЖХП без фіброзу склав ($41 \pm 3,5$) роки, з ознаками ФП - ($48 \pm 4,0$) роки. Переважна більшість хворих з ФП мали достовірно підвищений рівень ІМТ та показника НОМА-ІR у порівнянні з пацієнтами без фіброзу ($p < 0,05$). Встановлено максимальні значення рівнів АЛТ, ГГТП, вірогідно вищі показники НЬАІс, ЗХС та ТГ у пацієнтів з F-2-3. Хворі з ФП (F-2-3) мали достовірно низькі концентрації АFІ у порівнянні з показниками хворих з F-1-2 ($6,5 \pm 1,6$ проти $8,6 \pm 2,6$ нг/мл, $p < 0,05$) та більш високі показники ФНП-а ($p < 0,05$). В групі хворих з ФП (F-2-3) вміст тромбоцитів сироватки крові склав $92,4 \pm 12,2$ проти 136 ± 36 10^9 /л у пацієнтів з F-1-2, $p < 0,05$, а показник ТІМП-1 - $162,0 \pm 16,4$ і $151,6 \pm 24,5$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Проведений багатофакторний аналіз результатів дослідження свідчив, що найбільш значущими вірогідними маркерами прогресування ФП у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу є індекс НОМА-IR, рівень ГКН >6,1 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м², ТГ >1,8 ммоль/л, АЛТ >60 Од/л, СРП >6 мг/л, рівень НЬА1с >9%, АН <6,0 нг/мл, ТІМП-1 <120,6 нг/мл та тромбоцитів <114x10⁹/л. Таким чином, перебіг НАЖХП та ЦД 2 типу супроводжувався раннім розвитком фіброзування печінки разом із запальними змінами в тканині печінки. За результатами дослідження встановлено маркери прогресування ФП, що дало змогу визначити послідовний алгоритм ранньої діагностики клінічних форм НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу (рис. 1)

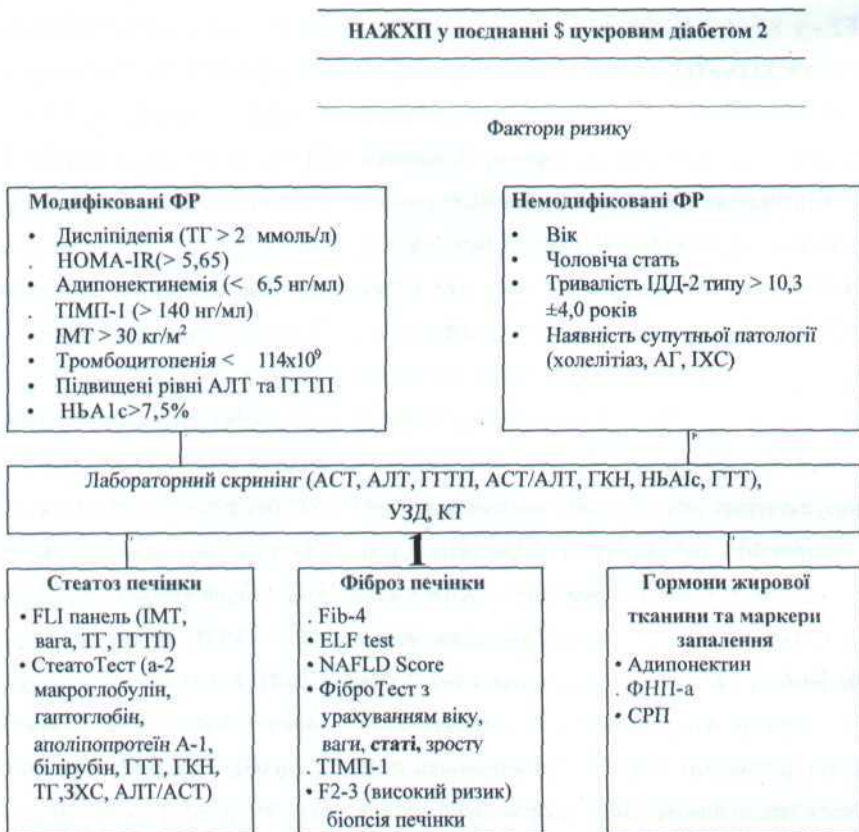


Рис. 1. Алгоритм діагностики та маркери фіброзу печінки при НАЖХП та ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені заходи, спрямовані на удосконалення вганняї діагностики та прогнозування особливостей перебігу НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу шляхом оцінки предикторів гормонально-метаболических порушень та їх впливу на формування фібрування печінки.

2. Метаболическими передумовами розвитку та прогресування АЖХП у хворих з поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу та ожирінням є натшесерцева гіперглікемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія за рахунок гіпертригліцеридемії та зниження рівня ХС ЛПВЩ.

3. Зниження рівня адипонектину менше 6,5 нг/мл у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу свідчить про формування фібрування печінки, що підтверджується метаболическими розладами, які асоційовані з інсулінорезистентністю. По мірі поглиблення метаболических порушень в печінці знижується експресія адипонектину, що може розглядатися як ранній маркер прогресування запальних та фібротичних змін в печінці.

4. Вірогідними маркерами жирової дистрофії печінки у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу є активність АЛТ (вище 3-х норм), рівень ТГ>2 ммоль/л, ЗХС, ХС ЛПДНЩ, а маркерами фібрування печінки - підвищення рівня ГГТП, СРП.АН/ПМП-1.

5. Діагностичними маркерами прогресування ФП у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу за біохімічними показниками та комбінацією сироваткових прямих та непрямих маркерів ФП є рівень ГГТП, АСТ, АЛТ, ТІМП-1, ЗХС, ХС ЛПДНЩ, адипонектину, ФНП-а, СРП, показник НОМА-ІR та рівень НЬАІс.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Хворим на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу рекомендується проводити моніторинг ліпідного, вуглеводного обмінів та функціональних показників печінки за допомогою неінвазивних тестів для раннього виявлення метаболічних, запальних порушень в печінці та розвитку стеатозу і фіброзу.

Для ранньої діагностики метаболічних змін в печінці у хворих на ЦД 2 типу необхідно визначати показник НОМА-IR, ІМТ, рівень АЛТ, АСТ, ГКН, ТГ та ХС ЛПВЩ.

Для діагностики фіброзу печінки при поєднаному перебігу НАЖХП та ЦД 2 типу необхідно визначати рівень АН (<6,5 нг/мл), ТІМП-1 (>160 нг/мл), СРП, тромбоцитів, ГГТП, активність АЛТ, показник НОМА-IR.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобронникова Л.Р. Чинники формування метаболічного синдрому у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки/ Л.Р. Боброннікова, А.К. Журавльова // Медицина транспорту України. - 2013. - №1(45). - С. 47-51.
2. Журавлева А.К. Особенности формирования метаболических нарушений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / А.К. Журавлева // Ліки України. - 2013. - №2(168). - С. 41-44.
3. Бобронникова Л.Р. Факторы прогрессирования метаболических нарушений в печени у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа / Л.Р. Бобронникова, А.К. Журавлева // Эндокринологія. - 2013. - Т. 18, № 1. - С. 54-58.
4. Неалкогольна жирова хвороба печінки: переваги і недоліки інвазивних та неінвазивних методів діагностики / Л.В. Журавльова, О.В. Лахно, О.І. Циенко та ін. // Тьєгарія. Український медичний вісник. - 2012. - №12(75). - С. 24-28.
5. Журавльова А.К. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу і ожиріння / А.К. Журавльова // Ліки України. — 2012. — №7(163). - С 16-20.
6. Журавлева А.К. Роль метаболических нарушений и провоспалительных цитокинов в развитии фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / А.К. Журавлева // Сучасні аспекти військової медицини. - 2012. - Вип. 19. -С. 456-165.
7. Бобронникова Л.Р. Механизмы прогрессирования дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Л.Р. Бобронникова, А.К. Журавлева // Український терапевтичний журнал. - 2013. - №2. - С. 83-88.
8. Моїсеєнко Т.А. Стан гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням та без нього / Т.А. Моїсеєнко, А.К. Журавльова // Кримський терапевтичний журнал. - 2013. - №2(21). - С 138-148.
9. Журавлева А.К. Предикторы фиброобразования у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа / А.К. Журавлева, Л.Р. Бобронникова // Эндокринологія. - 2014. - Т. 19, №2. - С. 134-140.
10. Бобронникова Л.Р. Особенности изменений маркеров фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом и неалкогольным стеатогепатитом / Л. Р. Бобронникова, А. К. Журавлева // Практикуючий лікар. - 2013. - №3. -С. 10-11.
11. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени как независимый фактор риска субклинического атеросклероза / Е. В. Колесникова // Здоров'я України. - 2017. - №5 (402). - С. 1-5.

12. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова, И. А. Тыщенко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2016. - №2 (58). - С.8-13.
13. Драпкина О.М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - №4 (12). - С. 424-429.
14. Колесникова Е.В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? / Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 2. — С. 85-94.
15. Tomeno W. Emerging drugs for non-alcoholic steatohepatitis / W. Tomeno, M. Yoneda, Imajo K. et al. // Expert. Opin. Emerg. Drugs. — 2013, Jul 13 .
16. Chalasani N. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver disease, and American college of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine et al. // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 142, №7.—P. 1592-1609.
17. Чернявский В.В. Воспаление при хронических заболеваниях печени / В.В. Чернявский, А.К. Сизенко, Л.С. Гвоздецкая // Гастроентерологія. - 2014. - №1(51).-С. 40-45.
18. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року № 826. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах».

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 1.16. Тир. 100 прим. Зам. 427-17.
Підписано до друку 29.09.17. Папір офсетний.

Надруковано з макету замовника у ФОП Бровін О.В.
61022, м. Харків, вул. Тринклера, 2, корп.1, к.19. Т. (057) 758-01-08, (066) 822-71-30
Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру
видавців та виготовників видавничої продукції серія ДК 3587 від 23.09.09 р.

СТИЛЬ ®
ИЗДАТ 
ТИЛОГРАФІЯ
www.stil-izdat.com