**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВЛАСЕНКО АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 616.379-008.64-06:616.36-002.43

**ВПЛИВ ЖИРОВОЇ ДИСТРОФІЇ ПЕЧІНКИ НА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2008

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор

**ХВОРОСТІНКА ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ,**

Харківський національний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри факультетської терапії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**СЕМИДОЦЬКА ЖАННА ДМИТРІВНА**,

Харківський національний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2;

доктор медичних наук, професор

**ФАДЄЄНКО ГАЛИНА ДМИТРІВНА**,

ДУ „Інститут терапії АМН України ім. акад. Л.Т. Малої”, м. Харків,

заступник директора з наукової роботи.

Захист відбудеться “14” березня 2008 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

Автореферат розісланий “12” лютого 2008 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04,

доктор медичних наук, доцент Фролова Т.В.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** За останні роки встановлено, що ЦД є складовою „метаболічного синдрому” (Хухліна О.С., 2005), основною патогенетичною ланкою якого є інсулінорезистентність (James O.F.W., 2001). При ЦД відбувається ураження печінки з розвитком „діабетичної гепатопатії”, яка зустрічається у 24 – 88 % хворих та включає діабетичну гепатомегалію, жирову дистрофію печінки (ЖДП) та хронічний реактивний гепатит (Хадипаш Л.А. и соавт., 2001; Соломенцева Т.А., 2004; Хухліна О.С., 2004).

Встановлено, що неалкогольні стеатогепатити зустрічаються у 60 – 80 % надмірно повних людей, а також у жінок з патологічним ожирінням та ЦД (Буеверов А.О., Маевская М.В., 2003). Чинниками ризику щодо формування ЖДП є тривалість хвороби, висока потреба в інсуліні, поліорганний характер ускладнень і тяжкий перебіг ЦД (Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю., 2004).

Незважаючи на більш ніж двадцятирічний період вивчення неалкогольного стеатогепатиту, питання етіопатогенезу, клініки та лікування цієї хвороби залишаються до кінця невирішеними (Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А., 2006). Викликає науковий інтерес вивчення змін показників ліпідного обміну залежно від ступеня інсулінорезистентності, тривалості захворювання, типу ЦД з наявністю пізніх ускладнень; визначення кореляційного впливу суми жовчних кислот на показники ферментного, пігментного обмінів та на показники холеретичної функції печінки; вивчення змін балансу гомоцистеїну в сироватці крові у хворих на ЦД та ЖДП.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертація виконана у межах наукової програми Харківського національного медичного університету і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри факультетської терапії „Патогенетичні і терапевтичні аспекти захворювань гепатобіліарної системи при цукровому діабеті” (№ держреєстрації 0102U001867). Автор провів ретельне дослідження порушень вуглеводного, білкового, пігментного, ферментного та ліпідного обмінів, розладів холесекреторної функції печінки та вмісту гомоцистеїну в сироватці крові із застосуванням УЗД органів черевної порожнини та морфологічним дослідженням біопсійного матеріалу печінки.

**Мета і задачі дослідження:** визначення основних патогенетичних механізмів розвитку та прогресування жирової дистрофії печінки, її вплив на особливості перебігу цукрового діабету, на підставі чого визначити основні її діагностичні критерії та визначити схеми коригуючої терапії.

Для виконання поставленої мети були розроблені такі **задачі**:

1. Встановити основні клініко-діагностичні критерії, які відображають вплив жирової дистрофії печінки на перебіг цукрового діабету.

2. Дослідити особливості компенсації обміну вуглеводів у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та цукровий діабет у поєднанні із жировою дистрофією печінки, а також вплив ступеня інсулінорезистентності на розвиток та прогресування жирової дистрофії печінки.

3. Встановити роль порушень білкового, ферментного, пігментного обмінів у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні.

4. Визначити стан фізико-хімічних, біохімічних властивостей жовчі та холесекреторної функції печінки у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні.

5. Встановити роль порушень ліпідного обміну, перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту в механізмах розвитку та прогресування жирової дистрофії печінки залежно від ступеня інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні.

6. Вивчити зміни балансу гомоцистеїну у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні.

7. Дослідити закономірності процесів структурно-морфологічних порушень гепатоцитів у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні.

8. Вивчити ефективність застосування тіотриазоліну, урсохолу та еспа-ліпону в комбінації із традиційними схемами лікування у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні.

9. На підставі отриманих даних розробити програми диференційованого лікування хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні.

*Об'єкт дослідження*: цукровий діабет, жирова дистрофія печінки та їх поєднання.

*Предмет дослідження*: клініко-патогенетичні особливості перебігу, вуглеводний, білковий, пігментний, ферментний, ліпідний обміни, холесекреторна функція печінки, вміст у сироватці крові гомоцистеїну, ехографія органів черевної порожнини, морфологічне дослідження біоптатів; вплив еспа-ліпону, урсохолу, тіотриазоліну в комбінації із традиційними схемами терапії на перебіг ЦД, ЖДП та при їх поєднанні.

*Методи дослідження*: клініко-лабораторні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, морфометричні та статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів**. Встановлено, що жирова дистрофія печінки частіше виявлялася у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла (22 / 16 %) та проявлялася в них диспепсичним (10 / 45 %), больовим (12 / 54 %), астенічним (20 / 91 %), гепатомегалічним (13 / 59 %) синдромами, зростаючою хронічною гіперглікемією, високим рівнем глікозильованого гемоглобіну (> 11,1 %), збільшенням ступеня інсулінорезистентності.

Встановлено, що наявність ЖДП у хворих на ЦД 1 та 2 типів нерідко супроводжувалася порушенням білкового обміну з наявністю диспротеїнемії, розвитком синдрому білково-енергетичної недостатності, підвищенням активності індикаторних ферментів (АСТ, АЛТ) та формуванням синдрому цитолізу, а також розвитком гіпербілірубінемії з наявністю синдрому холестазу. Збільшення концентрації гомоцистеїну в сироватці крові спричинило синдром інтоксикації та метаболічні порушення, які могли бути пов'язані з формуванням стеатогепатозу, а це негативно впливало на перебіг ЦД.

Доведено, що наявність ЖДП у хворих на ЦД 1 та 2 типів перебігала з порушенням жовчоутворюючої функції печінки. Це проявлялося у змінах біохімічних властивостей жовчі з вірогідним зниженням рівня білірубіну, холестерину, жовчних кислот, достовірним підвищенням СРП та сіалових кислот у печінковій жовчі; при цьому порушувалася холеретична функція печінки з підвищенням рівня вільних, кон'югованих та суми жовчних кислот у сироватці крові, які можуть бути маркерами розвитку стеатогепатозу.

Виявлено, що ЦД 1 та 2 типів, ЖДП та їх поєднання у хворих з нормальною та підвищеною масою тіла перебігають із розвитком дисліпідемії та різною кількістю атерогенних типів гіперліпідемії, а також супроводжуються порушенням стану перекисного окислення ліпідів і системи протиоксидантного захисту, що переважають при супутньому ожирінні та негативно впливають на метаболічний стан і перебіг захворювань.

Проведене гістопатологічне дослідження біоптатів печінки у 15 обстежених хворих на ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з ЖДП дозволило встановити особливості структурно-морфологічних змін печінки (стеатозу, запалення, фіброзу) залежно від нозологічних форм, типу стеатозу, ступеня гістологічної активності та проявлення фіброзу.

Встановлений позитивний кореляційний вплив НbA1c на ЗХС (r = +0,86 – +0,88), ТГ (r = +0,87), ХС ЛПНЩ (r = +0,85 – +0,83), ХС ЛПДНЩ (r = +0,87 – +0,72) та інші біохімічні критерії, що переважають у хворих на ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з ЖДП та підтверджують ключову роль інсулінорезистентності у патогенезі стеатозу та стеатогепатозу.

Доведений позитивний вплив запропонованих терапевтичних схем на функціональний стан гепато-біліарної системи у хворих на ЦД, ЖДП та ЦД у поєднанні із ЖДП.

Встановлено, що терапевтичні комплекси „урсохол – еспа-ліпон” у комбінації з традиційними схемами у хворих на ЦД 1 і 2 типів із ЖДП і нормальною масою тіла та „тіотриазолін – еспа-ліпон” з традиційними лікувальними схемами у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла надають виражений коригуючий ефект.

**Практичне значення отриманих результатів**. Отримані результати розширюють уявлення про баланс гомоцистеїну в сироватці крові, зміни показників вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного, ліпідного обмінів, холеретичної функції печінки, розкривають їх роль у патогенезі захворювання та обґрунтовують необхідність вивчення їх вмісту при стеатогепатиті у хворих на ЦД, ЖДП та ЦД у поєднанні із ЖДП з метою удосконалення діагностики ЖДП.

Виявлений взаємозв'язок між активністю патологічного процесу в печінці та рівнем інсулінорезистентності, що дозволяє розглядати ці процеси як патогенетичні чинники у хворих на ЦД, ЖДП та ЦД у поєднанні з ЖДП.

Виявлений підвищений рівень гомоцистеїну у хворих на ЦД, ЖДП та у хворих на ЦД у поєднанні із ЖДП дає підстави розглядати цей показник (амінокислоту) як маркер пізніх ускладнень цукрового діабету.

Результати проведеного дослідження свідчать про позитивний вплив терапевтичних комплексів (еспа-ліпон – урсохол та еспа-ліпон – тіотриазолін) на функціональний стан гепато-біліарної системи при ЖДП у хворих на ЦД. Усунення загального процесу в печінці сприяє досягненню стійкого метаболічного контролю у хворих на ЦД, ЖДП та ЦД у поєднанні із ЖДП.

**Впровадження результатів дослідження**. Результати роботи впроваджено у клінічну практику гастроентерологічних, ендокринологічних та терапевтичних відділень Харківської обласної клінічної лікарні, Близнюківської, Дергачівської, Красноградської, Ізюмської, Нововодолазької Лозівської, Золочівської і Мерефянської центральних районних лікарень Харківської області, в педагогічний процес кафедр терапевтичного профілю ХНМУ.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно виконував підбір і обстеження тематичних хворих за допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження; самостійно проводив біохімічні та імуноферментні дослідження крові тематичних хворих; брав активну участь у здійсненні ультразвукового дослідження, багатомоментного дуоденального зондування, пункційної біопсії печінки у деяких обстежених хворих; проводив первинну медичну документацію тематичних хворих, статистичний аналіз результатів дослідження; сформулював висновки і практичні рекомендації, виконав літературне оформлення результатів роботи.

**Апробація роботи**. Матеріали дисертації обговорені на республіканських, обласних, міських конференціях, зокрема науково-практичній конференції „Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб” (Харків, 2007).

**Публікації**. Основні положення дисертації викладені у 5 наукових працях, з них 4 (3 – одноосібно) у виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 – у матеріалах з'їздів і конференцій.

**Структура та обсяг дисертації**. Дисертація викладена українською мовою на 177 сторінках основного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Дисертація ілюстрована 18 таблицями (19 сторінок) та 29 рисунками (17 сторінок). Список використаної літератури включає 317 джерел, з них 143 кирилицею та 174 латиницею, що складає 31 сторінку.

**Основний зміст роботи**

**Матеріали і методи дослідження**. Відповідно до поставлених задач було обстежено 137 хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні, що перебували на лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Обласної клінічної лікарні м. Харкова, які є клінічною базою кафедри факультетської терапії ХДМУ.

Під час діагностування було використано класифікацію МКХ-10 (1999 р.). Відповідно до класифікації ЦД (ВООЗ, 1985, 1999), усі хворі були розділені на групи. Першу групу склали хворі на цукровий діабет 1-го типу без жирової дистрофії печінки (ЦД 1 типу) – 22 (16 %) особи; другу групу – хворі на цукровий діабет 2-го типу без жирової дистрофії печінки (ЦД 2 типу) – 18 (13,1 %) осіб; третю – хворі з жировою дистрофією печінки без цукрового діабету (ЖДП) – 20 (14,6 %) осіб; четверту – хворі на цукровий діабет 1-го типу і з жировою дистрофією печінки та з нормальною масою тіла (ЦД 1 типу і ЖДП із N м. тіла) – 34 (25 %) особи; п'яту – хворі на цукровий діабет 2-го типу і з жировою дистрофією печінки та нормальною масою тіла (ЦД 2 типу і ЖДП із N м. тіла) – 21 (15,3 %) пацієнт, шосту – хворі на цукровий діабет 2-го типу і з жировою дистрофією печінки та підвищеною масою тіла (ЦД 2 типу і ЖДП із підв. м. тіла) – 22 (16 %) особи.

Розподіл хворих за статтю і віком проводився відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів.

Клініка захворювання характеризувалася наявністю астенічного, абдомінально-больового, диспепсичного та гепатомегалічного синдромів, які мали різноманітний ступінь у різних групах обстежених хворих.

Для визначення стану вуглеводного обміну, верифікації діагнозу "цукровий діабет" проводилося дослідження рівня глюкози сироватки крові натще і після навантаження, амплітуди добових коливань глюкози сироватки крові. Глюкозу сироватки крові визначали глюкозооксидазним методом Хагедорна-Йенсона. Для моніторингу вуглеводного обміну використовували також наступні показники: ГКН – середньодобовий вміст глюкози натще,. ГКП – середня постпрандіальна глікемія; ГКА – середня амплітуда коливань глікемії протягом доби.

Як найінформативніший метод довгострокового глікемічного контролю використовували визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою набору “Діабет-тест”.

З метою діагностики мікроальбумінурії в сечі використовували імуноферментний метод визначення “Micral-Test” фірми “Boehringer Mannheim” (Австрія).

Для верифікації діагнозу стеатогепатозу і стеатогепатиту, визначення функціонального стану печінки використовували комплекс клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження.

Для визначення біохімічних властивостей жовчі, одержаної при багатомоментному дуоденальному зондуванні з наступним визначенням білірубіна в жовчі застосовували метод Йендрашика-Гроффа. Визначення вмісту холестерину в жовчі проводилося за допомогою реакції Лібермана-Бурхарда (метод Ілька). Суму жовчних кислот визначали методом Рейнхольда і Вільсона, що ґрунтується на реакції Петтенкофера.

Спектр жовчних кислот у жовчі визначали фотометричним методом за В.П. Мірошниченко.

Як показник запального процесу в жовчі визначали вміст С-реактивного протеїну за допомогою реакції преципітації в капілярах між зразком порції жовчі хворого й антисироваткою. Інтенсивність реакції оцінювалася за висотою стовпчика преципітації через 20 годин – висота стовпчика преципітату заввишки 11 мм оцінювалася як позитивна.

Вміст сіалових кислот у жовчі визначали за допомогою модифікації тіобарбітуратового методу: спектрофотометрично вимірювали пофарбовані продукти конденсації тіобарбітурової кислоти з формілпіруватом, що утворюється внаслідок дії йодної кислоти на талові кислоти.

Для визначення загального рівня білка в сироватці крові використовували колориметричний біуретовий метод.

Для дослідження білкових фракцій у сироватці крові застосовувався спосіб фракціонування з використанням електрофорезного поділу білків.

Для дослідження стану пігментного обміну використовувався метод Йендрашика, Клеггорна і Гроффа, що дає можливість фракційного визначення вмісту білірубіна.

Амінотрансферази (АСТ, АЛТ) сироватки крові визначали колориметричним методом Райтмана і Френкеля.

Для визначення ГГТП використовувалася уніфікована методика, розроблена в Українському НДІ гастроентерології (м. Дніпропетровськ) за допомогою стандартного набору реактивів.

Лужну фосфатазу в сироватці крові визначали колориметричним методом ферментативного гідролізу фенілфосфату зі звільненням неорганічного фосфору за Боданські.

Для визначення стану ліпідного обміну розглядався рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ). Це здійснювалося ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора Statfax 1904 plus і тест-наборів фірми Bio Meriex (Франція). Для визначення тригліцеридів (ТГ) використовували тест-систему Sentinel (Італія).

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові та мембранах еритроцитів відповідно до методики Гончаренко М.С., Латинової А.М.

МДА визначали в реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). ТБК-активні продукти визначали в плазмі крові за методом Jagi у модифікації M. Ishihara. На підставі цього методу визначали МДА в мембранах еритроцитів.

Стан антиоксидантного захисту оцінювали за показниками пероксидази, каталази, церулоплазміну в сироватці крові.

Визначення пероксидазної активності здійснювалося за методикою Попова Т.П., Нейкової Л.П.

Визначення каталази в крові проводилося за методикою Баха.

Визначення церулоплазміну в сироватці крові здійснювалося модифікованим методом за Ревіним.

Вміст гомоцистеїну визначався методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів “Axis-Shield” (Україна).

Проводилося ультразвукове дослідження печінки. Оцінювалися розміри органа, ехогенність тканини, ступінь неоднорідності паренхіми печінки, судинний малюнок, наявність у паренхіми печінки ділянок жирової інфільтрації, наявність капсули, гіпоехогенного ободка, деформація прилеглих ділянок печінки.

Поряд з лабораторними та інструментальними дослідженнями було проведено пункційну біопсію печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптату печінки у 15 хворих з визначенням індексу гістологічної активності за R.G. Knodell et al. (1981) і ступеня фіброзу за V.J. Desmet, J. Sciot (1994). Біоптати печінки отримували шляхом черезшкірної чи лапароскопічної прицільної біопсії. Для напівкількісної морфометрії виконували забарвлення зрізів гематоксилін-еозином. Морфометричні дослідження виконували за В.А. Сипливим (2000). Стадію фіброзу визначали за E. Brunt (2000).

Для визначення ефективності лікування всі хворі на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні були розділені на 6 груп, хворі 4 групи розділялися на 2 підгрупи залежно від схеми лікування.

Хворі першої та другої групи отримували традиційну терапію, що включала збалансоване харчування (стіл № 9), інсулінотерапію (хворі 1 гр.) та препарати сульфанілсечовини 2 генерації (пацієнти 2 гр.), інгібітори АПФ – лізиноприл (диротон) по 10 мг на добу при підвищеному артеріальному тиску, дезагреганти (аспекард) та ангіопротектори (агапурин ретард). Хворі третьої групи отримували збалансоване харчування (стіл № 5) з використанням 2,5 % розчину тіотриазоліну по 2,0 внутрішньом'язово протягом 10 діб з подальшим переходом на пероральне використання препарату по 1 таблетці (0,1 г) три рази на день протягом 20 діб. Пацієнти четвертої групи отримували традиційну та хворі 1-ї підгрупи додатково використовували розчин тіотриазоліну 2,5 % по 2,0 внутрішньом'язово 10 діб з подальшим переходом на пероральний прийом по 1 таблетці (0,1 г) 3 рази на день – 20 діб. Хворим п'ятої та шостої груп призначали базисну терапію в поєднанні з урсохолом – перорально по 10 мг/кг/добу на ніч та еспа-ліпоном по 600 мг на добу внутрішньовенно краплинно на ніч (хворі п’ятої групи) та тіотриазоліном та еспа-ліпоном (пацієнти шостої групи).

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за спеціальними програмами із застосуванням параметричних (t-критерій Стьюдента), методів варіаційної статистики, які порівнювалися з адекватними групами контролю. Застосовувалися також методи бінарного (коефіцієнти кореляції Пірсона, Спірмена) та багатовимірного кореляційного аналізу . Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері AMD Athlon 64.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Перебіг ЦД, ЖДП та при їх поєднанні у обстежених хворих супроводжувався порушенням вуглеводного та білкового обмінів.

У всіх групах обстежених хворих мало місце порушення вуглеводного обміну з достовірним підвищенням рівня ГКН, ГКП, ГКА, НbА1с. Паралельно з цим відмічено збільшення екскреції МА (табл. 1).

Слід зазначити, що, незважаючи на підвищення показників вуглеводного обміну в усіх групах обстежених хворих, найгірше досягнення його компенсації мало місце у хворих на ЦД 2 типу з ЖДП та підвищеною масою тіла. Це пов'язано зі збільшенням маси тіла на фоні зниженої фізичної активності, надмірним надходженням глюкози з їжею, вторинною інсулінзалежністю в більшості випадків та наявністю пізніх ускладнень.

Розвиток захворюваності перебігав із порушеннями білкового обміну, що зростали в міру підвищення показників пізньострокової компенсації вуглеводного обміну та збільшення інсулінорезистентності. Відмічалася гіпопротеїнемія та диспротеїнемія з вірогідним зниженням рівня загального білку, альбумінів, зростанням рівня α1- и г-глобулінів у сироватці крові та підвищенням показників тимолової проби (табл. 1). У хворих на ЦД у поєднанні із ЖДП гіпоальбумінемія була певно пов'язана з пригніченням синтезу альбумінів у печінці, що частіше виявлялося на фоні кетоацидозу. Поряд зі зниженням рівня альбумінів у сироватці крові, вміст глобулінів невпинно зростав, що призводило до зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнту. Печінка відіграє провідну роль у синтезі та обміні білків. Порушення білковосинтетичної функції печінки є однією з ранніх ознак її функціональної недостатності при ЦД. Порушення білкового обміну супроводжується змінами складу вільних амінокислот у сироватці крові, білково-вуглеводних комплексів та сульфгідрильних груп, що веде до розвитку синдрому білково-енергетичної недостатності функції печінки. Функціональні розлади гепатобіліарної системи були найбільш виражені у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла, що імовірно було пов'язано з наростаючою вторинною інсулінорезистентністю. Під час перебігу захворювання відбувалися прогресуючі зміни функціонального стану печінки на фоні інсулінорезистентності з порушенням ферментного, пігментного обмінів та холеретичної функції печінки (табл. 1, 2). Спостерігалося підвищення індикаторних ферментів трансаміназ (АСТ, АЛТ). Підвищення біохімічних маркерів пошкодження печінкової тканини на фоні інсулінорезистентності свідчило про наявність структурно-функціональних змін гепатоцитів з розвитком синдрому цитолізу, які відбувалися у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні. Рівень гаммаглютамілтранспептидази та лужної фосфатази у сироватці крові був достовірно підвищений у клінічних групах, найбільші показники він мав у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та надмірною масою тіла. Це відбулося внаслідок порушення структурно-функціональної цілісності гепатоцитів із розвитком синдрому холестазу та порушенням дезінтоксикаційної функції печінки.

Пігментна функція печінки була порушена в усіх обстежених хворих. Це виявлялося збільшенням утворення кон'югованого білірубіну в усіх групах, рівень загального білірубіну мав достовірно підвищений характер у хворих із ЖДП і хворих на ЦД у поєднанні із ЖДП, що ймовірно було пов'язано з ранніми дистрофічними змінами в печінці. Помірне підвищення рівнів загального та зв'язаного білірубіну у групах обстежених хворих свідчило про ранню запальну реакцію паренхіматозних клітин печінки з розвитком стеатогепатиту. Найсуттєвіші зміни пігментного обміну встановлені у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла.

Встановлено, що глікозильований гемоглобін чинив позитивний кореляційний вплив на показники вуглеводного, білкового, пігментного та ферментного обмінів з тенденцією до наростання у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла. Це дає підстави говорити про ЖДП як прихований синдром гепатоінсулярної недостатності, який до цього часу не мав чітких діагностичних критеріїв, але становить велику небезпеку і тому потребує активного виявлення і адекватної корекції.

Найбільш вираженим біохімічним синдромом у пацієнтів з ЖДП, яка перебігала на фоні ЦД, було підвищення вмісту жовчних кислот у крові, як первинних, так і їх кон'югатів з таурином і гліцином. Виявлено достовірну різницю між вмістом основних жовчних кислот при різних клінічних варіантах ЦД у поєднанні із ЖДП, що дало змогу використовувати показники балансу жовчних кислот як додатковий критерій для визначення варіанта ураження печінки.

При дослідженні розладів холесекреторної функції печінки виявлено достовірне підвищення рівня всіх жовчних кислот у сироватці крові в усіх групах обстежених хворих. Він зростав паралельно зі ступенем ураження печінки і мав найсуттєвіші зміни у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла. Це вірогідно підтверджувало порушення холесекреторної функції печінки і ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот.

Таблиця 1

Показники вуглеводного, білкового, ферментного і пігментного обмінів у хворих на ЦД, ЖДП і при їх поєднанні (M ± m)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Конт-рольна группа, n = 20 | Хворі | | | | | |
| 1 група,n = 22 | 2 група,n = 18 | 3 група,n = 20 | 4 група,n = 34 | 5 група,n = 21 | 6 група,n = 22 |
| ГКН, ммоль/л | 3,85±0,18 | 9,31±0,23\* | 7,9±0,19\* | 5,08±0,16\* | 9,32±0,17\* | 9,45±0,23\* | 11,5±0,23\* |
| ГКП, ммоль/л | 4,79±0,24 | 10,2±0,26\* | 8,9±0,19\* | 6,2±0,16\* | 11,3±0,18\* | 11,4±0,21\* | 13,4±0,26\* |
| ГКА, ммоль/л | 1,46±0,18 | 2,2±0,08\* | 1,8±0,15\* | 1,59±0,07\* | 2,4±0,11\* | 2,42±0,08\* | 2,8±0,08\* |
| HbA1c, % | 4,72±0,04 | 9,15±0,21\* | 8,9±0,21\* | 5,99±0,16\* | 9,6±0,17\* | 9,32±0,21\* | 9,8±0,21\* |
| ЕМА, мг/доба | 15,0±0,31 | 23,1±0,22\* | 22,6±0,17\* | 17,8±0,27\* | 25,6±0,29\* | 24,0±0,27\* | 28,2±0,22\* |
| Заг. білок, г/л | 68,0±0,73 | 66,0±0,27\* | 65,0±0,28\* | 64,7±0,25\* | 64,1±0,21\* | 63,3±0,13\* | 62,0±0,21\* |
| Альбуміни, % | 56,1±0,38 | 54,8±0,16\* | 53,9±0,33\* | 53,8±0,33\* | 51,7±0,16\* | 50,9±0,25\* | 50,5±0,15\* |
| α1-глобу-ліни, % | 7,58±0,18 | 8,41±0,12\* | 8,68±0,28\* | 8,44±0,14\* | 8,75±0,13\* | 8,72±0,27\* | 9,05±0,11\* |
| γ-глобулі-ни, % | 15,6±0,27 | 17,1±0,17\* | 17,4±0,25\* | 17,9±0,27\* | 18,2±0,26\* | 18,9±0,19\* | 20,1±0,15\* |
| Коеф. А/Г | 1,27±0,02 | 1,2±0,01 | 1,17±0,01\* | 1,15±0,01\* | 1,07±0,01\* | 1,04±0,01\* | 1,01±0,01\* |
| Тимолова проба, од. | 2,08±0,08 | 3,6±0,19\* | 4,16±0,17\* | 6,0±0,3\* | 7,9±0,12\* | 7,8±0,16\* | 9,5±0,33\* |
| АСТ, ммоль/л | 0,43±0,05 | 0,48±0,07 | 0,56±0,02 | 0,6±0,01\* | 0,63±0,07\* | 0,66±0,09\* | 0,74±0,01\* |
| АЛТ, ммоль/л | 0,48±0,05 | 0,56±0,01 | 0,73±0,02\* | 0,78±0,01\* | 0,77±0,01\* | 0,82±0,01\* | 0,83±0,02\* |
| ГГТП, мккат/л | 3,6±0,13 | 4,9±0,14 | 5,6±0,19\* | 7,61±0,15\* | 7,8±0,11\* | 8,8±0,11\* | 9,0±0,13\* |
| ЛФ, ВЕ | 1,81±0,11 | 3,0±0,13 | 3,3±0,15\* | 3,64±0,02\* | 3,8±0,1\* | 4,5±0,15\* | 6,2±0,12\* |
| Заг. білірубін, мкмоль/л | 10,6±0,35 | 10,7±0,34 | 11,6±0,31 | 12,4±0,17\* | 12,3±0,18\* | 12,7±0,38\* | 14,8±0,35\* |
| Кон. білірубін, мкмоль/л | 3,5±0,17 | 4,98±0,17\* | 5,5±0,16\* | 6,92±0,22\* | 6,63±0,21\* | 6,98±0,17\* | 8,2±0,15\* |

Примітка: \* – р < 0,05 порівняно з контролем

Таблиця 2

Показники холеретичної функції печінки, ліпідного обміну,ПОЛ, АОЗ у хворих на ЦД, ЖДП і при їх поєднанні (M ± m)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Конт-рольна группа n = 20 | Хворі | | | | | |
| 1 група,n = 22 | 2 група,n = 18 | 3 група,n = 20 | 4 група,n = 34 | 5 група,n = 21 | 6 група,n = 22 |
| ТХ, мкмоль/л | 4,8±0,39 | 5,7±0,12\* | 6,3±0,12\* | 6,7±0,13\* | 7,5±0,08\* | 8,0±0,13\* | 8,1±0,13\* |
| ГХ, мкмоль/л | 5,7±0,35 | 6,8±0,13\* | 7,4±0,12\* | 7,8±0,12\* | 8,6±0,09\* | 9,0±0,13\* | 9,3±0,13\* |
| ГХДХ + ГДХ, мкмоль/л | 3,45±0,19 | 4,7±0,35\* | 5,3±0,13\* | 5,7±0,13\* | 6,5±0,08\* | 7,0±0,13\* | 7,6±0,13\* |
| Х, мкмоль/л | 3,0±0,27 | 4,3±0,1\* | 4,9±0,14\* | 5,2±0,11\* | 6,0±0,09\* | 6,3±0,14\* | 7,0±0,13\* |
| ДХ, мкмоль/л | 11,2±0,29 | 12,8±0,25\* | 14,3±0,25\* | 15,0±0,22\* | 17,0±0,18\* | 17,6±0,23\* | 19,1±0,21\* |
| Сума ЖК, мкмоль/л | 27,8±0,72 | 34,3±0,66\* | 38,4±0,84\* | 40,4±0,67\* | 45,6±0,49\* | 48,4±0,75\* | 51,1±0,7\* |
| ЗХС, ммоль/л | 5,19±0,34 | 6,3±0,19\* | 6,5±0,1\* | 6,2±0,13\* | 6,9±0,17\* | 6,9±0,14\* | 7,05±0,13\* |
| ТГ, ммоль/л | 1,22±0,15 | 2,06±0,08\* | 2,12±0,12\* | 1,7±0,06\* | 2,6±0,1\* | 3,0±0,07\* | 3,3±0,1\* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,35±0,08 | 1,14±0,01\* | 1,11±0,07\* | 1,2±0,02\* | 1,09±0,09\* | 1,07±0,09\* | 1,03±0,02\* |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,3±0,22 | 4,28±0,17\* | 4,47±0,07\* | 4,23±0,12\* | 4,33±0,15\* | 4.42±0,12\* | 4,51±0,11\* |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,56±0,01 | 0,94±0,04\* | 0,98±0,06\* | 0,78±0,03\* | 1,22±0,05\* | 1,39±0,03\* | 1,5±0,04\* |
| КА, од. | 3,84±0,17 | 5,5±0,23\* | 5,88±0,14\* | 5,2±0,17\* | 6,4±0,2\* | 6,47±0,19\* | 6,97±0,25\* |
| МДА в сир. крові, мкмоль/л | 0,83±0,08 | 1,48±0,05\* | 1,67±0,02\* | 1,5±0,07\* | 2,5±0,12\* | 2,9±0,1\* | 2,8±0,1\* |
| МДА в ер. крові, мкмоль/л | 8,33±0,56 | 17,0±0,31\* | 18,6±0,61\* | 13,2±0,34\* | 21,2±0,19\* | 22,4±0,2\* | 23,6±0,32\* |
| Пероксида-за,мкмоль/л | 282,0±5,41 | 228,0±2,1\* | 198,4±4,47\* | 233,7±1,9\* | 169,7±1,35\* | 169,0±1,33\* | 155,0±2,2\* |
| Каталаза, мг | 16,5±0,34 | 13,2±0,17\* | 12,8±0,17\* | 14,5±0,21\* | 11,0±0,17\* | 11,3±0,17\* | 8,9±0,23\* |
| Гомоцистеїн, мкмоль/л | 6,08±0,9 | 9,46±0,38\* | 17,8±0,3\* | 19,2±0,36\* | 23,6±0,19\* | 25,5±0,2\* | 27,4±0,21\* |

Примітка: \* – р < 0,05 порівняно з контролем

Встановлено позитивний кореляційний вплив між порушенням вуглеводного обміну та станом холеретичної функції печінки. Глікозильований гемоглобін (НbА1с) чинив кореляційний вплив на таурохолеву, холеву, глікохолеву, дезоксихолеву, ГХДХ + ГДХ та суму жовчних кислот; він зростав у міру ураження печінки і максимальні значення спостерігалися у хворих на ЦД у поєднанні із ЖДП. Це вірогідно доводить, що формування ЖДП у хворих на ЦД відбувається на фоні незадовільної компенсації метаболізму – значні добові коливання глікемії, підвищення концентрації НbА1с, підвищення вмісту в сироватці крові жовчних кислот. Ці показники можна віднести до репрезентативних діагностичних критеріїв ЖДП, яка перебігає на фоні ЦД. У пацієнтів із ЖДП спостерігається порушення специфічної функції печінки: синтезу і секреції жовчних кислот. Для діагностики субклінічних форм діабетичних гепатопатій найбільш інформативними біохімічними маркерами є показники синтезу первинних жовчних кислот та їх кон'югування з таурином і гліцином.

Сума жовчних кислот виказувала значний кореляційний вплив практично на всі досліджувані показники в усіх групах обстежених хворих, за винятком прямого білірубіну у хворих на ЦД 2 типу із ЖДП та підвищеною масою тіла. Це, мабуть, пояснюється тим, що пігментна функція печінки при ЦД зазвичай не порушена і змінюється лише за наявності інших порушень функцій печінки.

При аналізі біохімічних властивостей жовчі в обстежених хворих були виявлені певні особливості ураження гепатобіліарної системи. У всіх групах відмічалося достовірне збільшення сіалових кислот і поява С-реактивного протеїну в жовчі, що свідчило про наявність запального синдрому з порушенням функціонального стану гепатобіліарної системи в цілому.

Зниження інтенсивності холатоутворення та екскреції компонентів жовчі в жовчовивідні шляхи призводило до дисліпідемії. Гіперглікемія та дисліпідемія є головними біохімічними критеріями метаболічного синдрому.

При проведенні та аналізі порушень ліпідного обміну були встановлені ознаки підвищення загального холестерину, гіперліпідемії, спостерігалося достовірне зниження у сироватці крові ХС ЛПВЩ, зростання ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ у всіх групах обстежених хворих із тенденцією до наростання у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла, котрі поглиблювалися в міру зростання інсулінорезистентності (табл. 2). Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну призводило до компенсаторної гіперінсулінемії, яка вела до посилення ліполізу в жирових депо та викиду в кровообіг великої кількості вільних жирних кислот. Внаслідок цього посилювався синтез тригліцеридів і підвищувалася секреція ХС ЛПНЩ. В усіх групах обстежених хворих рівень тригліцеридів був достовірно підвищений та невпинно зростав у міру збільшення маси тіла у хворих на ЦД у поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла. У печінці хворих на ожиріння відмічався підвищений вміст вільних жирних кислот. Накопичення останніх стало причиною порушення функції печінки, тому що жирні кислоти пошкоджували біологічні мембрани. Отже, накопичення тригліцеридів у обстежених хворих підтверджувало патогенетичні особливості формування стеатозу – теорію „першого поштовху”. Таким чином, у патогенезі ЖДП на фоні ЦД істотну роль відіграють внутрішньо- та позаклітинний ліпідний, ліпопротеїновий дисбаланс із переважанням процесів пероксидації ХС ЛПНЩ.

Виявлено, що ЦД 1 і 2 типів, ЖДП та їх поєднання у хворих з нормальною та підвищеною масою тіла перебігають з розвитком дисліпідемії та різною кількістю атерогенних типів гіперліпідемій.

Встановлено, що гіперліпідемія різних типів у хворих на ЦД, ЖДП та ЦД у поєднанні із ЖДП і підвищеною масою тіла створювали сприятливі умови для розвитку стеатозу печінки. Так, у 1 групі нормоліпідемію відзначено у 5 / 3,65 % хворих, І тип ГЛП – у 9 / 6,57 %, ІІа тип – у 8 / 5,84 %. У 2 групі нормоліпідемію зафіксовано у 1 / 0,73 % пацієнта, І тип ГЛП – у 5 / 3,65 %, ІІа тип – у 6 / 4,38 %, ІІб тип – у 4 / 2,92 %, IV тип – у 2 / 1,46 %. У 3 групі нормоліпідемію визначено у 2 / 1,46 % хворих, І тип ГЛП – у 7 / 5,1 %, ІІа тип – у 6 / 4,38 %, ІІб тип – у 3 / 2,19 %, IV тип – у 2 / 1,46 %. У 4 групі нормоліпідемію виявлено у 5 / 3,65 % хворих, І тип ГЛП – у 8 / 5,84 %, ІІа тип – у 9 / 6,57 %, ІІб тип – у 8 / 5,84 %, IV тип – у 4 / 2,92 %. У 5 групі нормоліпідемію визначено у 1 / 0,73 % хворих, І тип ГЛП – у 5 / 3,65 %, ІІа тип – у 8 / 5,84 %, ІІб тип – у 5 / 3,65 %, IV тип – у 2 / 1,46 %. У 6 групі нормоліпідемію відзначено у 1 / 0,73 % хворих, І тип ГЛП – у 3 / 2,19 %, ІІа тип – у 7 / 5,1 %, ІІб тип – у 6 / 4,38 %, IV тип – у 4 / 2,92 %.

Відзначено позитивний кореляційний вплив глікозильованого гемоглобіну у хворих на ЦД 1 і 2 типів, ЖДП та ЦД 1 типу в поєднанні із ЖДП на загальний холестерин, тригліцериди, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та КА.

Таким чином, наявність ЖДП у хворих на ЦД супроводжувалася підвищеним вмістом ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, підвищенням коефіцієнту атерогенності, різними типами гіперліпідемій, що створювало сприятливі умови для розвитку стеатозу. Стеатоз печінки негативно впливав на перебіг ЦД, погіршуючи та ускладнюючи його перебіг.

При дослідженні стану ПОЛ та системи АОЗ відмічено достовірне підвищення малонового діальдегіду в сироватці крові, а також у еритроцитах хворих всіх клінічних групах. Слід зазначити, що МДА у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП і підвищеною масою тіла був вищий, ніж у інших групах хворих та вдвічі вищий від контрольних значень. Показники пероксидази та каталази були достовірно знижені в усіх групах хворих та опинилися найнижчими у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та ожирінням.

Гіпоглікемія супроводжувалася стимуляцією процесів ПОЛ і зниженням місткості системи АОЗ. У хворих з високим вмістом МДА спостерігалися часті епізоди гіпоглікемії. Накопичення МДА в сироватці крові було маркером незадовільної компенсації ЦД з частими епізодами гіпоглікемії.

Відмічено позитивний кореляційний вплив глікозильованого гемоглобіну на МДА в сироватці крові та в еритроцитах на пероксидазу і каталазу та показники тимолової проби у хворих на ЦД у поєднанні із ЖДП. Накопичення продуктів ПОЛ та зміни в системі антиоксидантного захисту, спричинені гіпоглікемією, призводили до того, що хворі на ЦД у поєднанні із ЖДП перебували у стані перманентного оксидативного стресу.

При аналізі балансу гомоцистеїну в сироватці крові вперше встановлено достовірне збільшення його рівня в усіх групах обстежених хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні та найбільш високі показники зафіксовані у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла. Гомоцистеїн виказував пряму ушкоджуючу дію на ендотелій судин, посилюючи перекисне окислення ХС ЛПНЩ, що супроводжувалося збільшенням утворення вільних радикалів. При аналізі кореляційних зв'язків гомоцистеїну з досліджуваними показниками встановлено, що у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні гомоцистеїн мав кореляційний вплив на ГКН, ГКП, НbА1с, ЕМА, а також сильний позитивний кореляційний вплив у всіх групах на АСТ, ГГТП, прямий білірубін, таурохолеву ЖК, глікохолеву жовчну кислоту, ГХДХ + ГДХ, холеву кислоту, дезоксихолеву та суму жовчних кислот. Виявлено також помітний позитивний вплив гомоцистеїну на загальний холестерин, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та КА, а також на тимолову пробу, МДА в еритроцитах, на пероксидазу і каталазу у групах хворих на ЦД у поєднані із ЖДП з нормальною та підвищеною масою тіла.

Результати досліджень свідчать про підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові при ЦД у всіх обстежених хворих з різноманітним ступенем вираженості залежно від індексу підвищення маси тіла, тривалості захворювання і тяжкості перебігу. Це безпосередньо пов'язано із синдромом інтоксикації, ендотеліальної дисфункцією, уповільненням метаболізму. Всі ці симптоми негативно впливають на функцію печінки, сприяють розвитку і поглибленню пізніх ускладнень, є чинниками незадовільної компенсації вуглеводного обміну, який веде до погіршення перебігу та прогресування ЦД.

Підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові в обстежених хворих викликає ендотеліальну дисфункцію, що також ускладнює перебіг ЦД з негативним впливом на ЖДП.

Отже, виявлений підвищений рівень гомоцистеїну у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні дає підстави розглядати цей показник як маркер пізніх ускладнень ЦД.

Під час аналізу морфологічної структури печінки у 5 пацієнтів, хворих на ЖДП без ЦД, морфологічно виявлявся великокраплинний стеатоз, здебільшого центрилобулярно з великими поодинокими ліпідними краплями у цитоплазмі; ядерце було зміщене до периферії гепатоцитів, у синусоїдальному просторі спостерігалися гіалінові шароподібні маси – тільця Меллорі. Паралельно з цим при ультразвуковому обстеженні у хворих виявилося збільшення, гіперехогенної тканини печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації з великозернистою структурою, підвищеною ехогенністю, поганою диференціацією судин. У 5 хворих на ЦД 1 типу та ЖДП із нормальною масою тіла були виявлені ознаки дрібнокраплинного стеатозу, який характеризувався великою кількістю маленьких ліпідних краплин у клітинах печінки, ядерце останніх було розташовано серед гепатоцитів. Поряд з цим, висновки про наявність стеатозу печінки при УЗД базувалися на деякому збільшенні розмірів печінки, здебільшого її лівої частки, помірному підвищенні її ехогенності, але збереженій однорідності структури, збідненні кров'яного русла на периферії печінки та зниженні звукопровідності печінкової тканини.

У 5 пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та підвищеною масою тіла спостерігався фіброз змішаного типу з переважанням перицелюлярного, перисинусоїдального, перивенлуряного чи екстенсивного портального фіброзу третьої зони.

Аналіз показників ультразвукового дослідження у хворих 6-ї клінічної групи виявив, окрім збільшення розмірів, характерну дрібнозернисту ехогенність печінки з блідою судинною архітектонікою; її вени ІІ–IV порядку втрачали чіткі контури. Виявлялися осередки жирової дистрофії та визначалася тенденція до збільшення діаметра портальної вени, але ознаки вираженої портальної гіпертензії були відсутні; больовий, диспепсичний та астеноневротичний синдроми мали яскраво виявлений характер.

Після проведеного комплексу лікувальних заходів у всіх обстежених хворих спостерігалося покращення загального самопочуття, повністю були відсутні явища больового, диспепсичного, астеноневротичного та біохімічних синдромів ураження гепатобіліарної системи.

Аналізуючи зміни показників вуглеводного і білкового обмінів, у динаміці лікування відмічалося достовірне зниження показників ГКН, ГКП, НbА1с, ЕМА. При цьому показники ГКН, ГКП, ГКА, НbА1с, ЕМА у хворих 6-ї групи були достовірно вищі, ніж аналогічні показники у пацієнтів інших груп, що є підтвердженням ліпшої компенсації вуглеводного обміну.

Встановлено достовірне підвищення рівня загального білку, альбумінів, зниження рівня α1- та γ-глобулінів, але максимальні значення були у хворих 6-ї групи.

Після завершення лікування спостерігалися суттєві зміни ферментного, пігментного обмінів і холеретичної функції печінки. Відбувалося вірогідне зниження рівня АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛФ, достовірне зниження гомоцистеїну у групі хворих на ЖДП; відбулося зниження АЛТ, ГГТП та ЛФ у сироватці крові, при цьому в пацієнтів 6-ї групи ці показники були найбільш суттєвими; достовірно знижувався рівень загального та кон'югованого білірубіну в сироватці крові, набувши максимального зниження у хворих саме цієї групи. Під впливом проведеного комплексу лікувальних заходів відбулося зниження активності АЛТ у сироватці крові, спостерігалася нормобілірубінемія, яка свідчила на користь регресування процесів клітинно-печінкової недостатності та синдрому цитолізу в обстежених хворих.

Відмічалося достовірне зниження вільних, кон'югованих, а також суми жовчних кислот у обстежених хворих з достовірним зниженням цих показників у пацієнтів 6-ї групи. Зниження рівня екскреторних ферментів – лужної фосфатази, гаммаглютамілтранспептидази та всіх жовчних кислот свідчило про усунення синдрому холестазу та відновлення жовчовивідної функції печінки. Імовірно, це було пов'язано із терапевтичними ефектами урсохолу, який конкурував з токсичними жовчними кислотами у процесі абсорбції у тонкій кишці і на мембрані гепатоциту. При пероральному прийомі в загальному пулі жовчних кислот частка урсохолу збільшувалася до 60 %. Це призводило до зменшення всмоктування токсичних жовчних кислот та надходження їх у печінку.

В обстежених хворих спостерігалося достовірне зниження концентрації загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ у сироватці крові, зниження коефіцієнту атерогенності та достовірне підвищення вмісту ХС ЛПВЩ. Рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, ХС ЛПВЩ сягнув максимальних значень у пацієнтів 6-ї групи. Це свідчить про покращення ліпідного обміну у хворих на ЖДП, яка розвинулася на фоні ЦД 2 типу, зниження ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності, пригнічення ліполізу в адипоцитах та зменшення вивільнення жирних кислот, підвищення здатності інсуліну регулювати активність транспортного білка і покращення обміну жирів у жировій тканині та м'язах.

Достовірно збільшилася частота нормоліпідемій, яку виявлено у 45 (32,8 %) хворих (до лікування – у 15 (10,9 %), І тип гіперліпідемії виявлений у 44 (32,1 %) хворих (до лікування – у 37 (27 %), ІІа тип — у 33 (24 %) хворих (до лікування – у 44 (32,1 %) пацієнтів), ІІб тип гіперліпідемій встановлено у 11 (8 %) хворих (до лікування – у 26 (19 %) хворих), IV тип після лікування не був виявлений у жодній групі, проте до лікування він спостерігався у 14 (10,2 %) обстежених хворих.

Встановлено достовірне зниження МДА у сироватці крові, МДА в еритроцитах, достовірне підвищення пероксидази і каталази та достовірне зниження рівня гомоцистеїну в сироватці крові в усіх хворих на ЦД 1 і 2 типів у поєднанні із ЖДП із нормальною та підвищеною масою тіла. Покращувалися дані ехоскопії зі зменшенням розмірів печінки, ехопровідності, архітектоніки органу, жирової інфільтрації гепатоцитів.

Лікувальні заходи були патогенетично обґрунтовані та сприяли зниженню рівня ліпідів та ліпопротеїнів, відновленню оксидантно-протиоксидантного дисбалансу, зменшенню активності депонування тригліцеридів у гепатоцитах та ліпоцитах, накопиченню холестеролу в макрофагах, що є ключовою ланкою ендотеліальної дисфункції; покращилися процеси перекисного окиснення структурних ліпідів мембран гепатоцитів, функції ендотелію, зменшилася гіпоксія та ішемія печінкової тканини.

Завдяки проведеним лікувальним заходам були відновлені показники вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного, ліпідного обмінів, нормалізувалися біохімічні властивості жовчі та стан холеретичної функції печінки, достовірно знизився рівень гомоцистеїну в сироватці крові. Проведена терапія забезпечила усунення активації ПОЛ та підвищення ферментів протиоксидантного захисту.

Комбінована терапія з використанням урсохолу, тіотриазоліну та еспа-ліпону підвищила ефективність лікування хворих на ЦД 1, 2 типів у поєднанні із ЖДП, сприяла нормалізації показників вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного та ліпідного балансу, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, балансу жовчних кислот та гомоцистеїну в сироватці крові у більшості хворих.

Таким чином, додаткове використання еспа-ліпону, урсохолу і тіотриазоліну в комбінації із традиційними схемами лікування викликало нейропротективний, ангіопротективний та гепатопротективний ефекти, які покращували перебіг ЦД у хворих із ЖДП.

**ВИСНОВКИ**

1. На підставі поглибленого вивчення функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет (ЦД), жирову дистрофію печінки (ЖДП) та при їх поєднанні проведене теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної проблеми, яке стосується впливу ЖДП на перебіг ЦД у динаміці лікування.

2. Доведено, що ЖДП негативно впливає на перебіг ЦД, викликає порушення компенсації вуглеводного обміну, супроводжується диспепсичним (47 / 34,3 %), больовим (59 / 43 %), астенічним (120 / 87,6 %), гепатомегалічним (50 / 36,5 %) та вегетативно-дистонічним (70 / 51 %) синдромами.

3. Хронічна гіперглікемія мала місце у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні та найбільшою вираженістю у хворих на ЦД 2 типу в поєднані із ЖДП, наявністю ознак метаболічного синдрому, вторинної інсулінозалежності, феномену глюкозотоксичності, які спряли розвитку пізніх ускладнень ЦД та ЖДП з наявністю мезенхімально-запального синдрому.

4. Формування ЖДП у хворих на ЦД 1 та 2 типу супроводжувалося змінами білковосинтетичної, ферментної, пігментної функції печінки, достовірним збільшенням сіалових кислот, появою С-реактивного протеїну в жовчі з розвитком синдромів білково-енергетичної недостатності, цитолізу, холестазу та імунного запалення, пов'язаних з прогресуючими порушеннями структурно-функціонального стану печінки.

5. ЖДП супроводжувалася порушенням жовчоутворюючої та холесекреторної функції печінки і зниженням білірубіну та суми жовчних кислот, які були пов'язані зі зниженням функціонального стану печінки, порушенням ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот та накопиченням декон'югованих жовчних кислот у тонкому кишечнику у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні з найбільшими змінами при ЦД 2 типу в поєднанні із ЖДП та ожирінням.

6. В усіх групах обстежених хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні встановлені особливості дисліпідемії, з достовірним підвищенням вмісту загальних ліпідів, загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, зниженням вмісту ХС ЛПВЩ, що сприяло високому ступеню ендотеліальної дисфункції. ЦД 1 та 2 типів, ЖДП та їх поєднання у хворих з нормальною і підвищеною масою тіла перебігали зі зростанням атерогенних типів гіперліпідемій, а також супроводжувалися порушенням стану ПОЛ і системи АОЗ, які переважали при супутньому ожирінні та негативно впливали на метаболічний стан і перебіг захворювань.

7. Встановлено, що розвиток гіпергомоцистеїнемії в усіх групах обстежених хворих спричинив пряму пошкоджуючу дію на ендотелій судин, посилював перекисне окислення ЛПНЩ, супроводжувався збільшенням утворення вільних радикалів, пошкодженням ендотелію, активацією проліферації гладком'язових клітин та накопиченням колагену в стінці судин. Гіпергомоцистеїнемія значною мірою впливала на розвиток метаболічних, нейротропних процесів та інтоксикації, що давало підстави розглядати цей показник як маркер пізніх ускладнень ЦД.

8. У хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні при морфологічному дослідженні виявлені ознаки структурно-морфологічних порушень гепатоцитів, наявність великокраплинного, дрібнокраплинного та змішаного накопичення жиру в печінці, вираженість різного ступеня стеатогепатиту.

9. Встановлено, що терапевтичні комплекси „урсохол – еспа-ліпон” у комбінації з традиційними схемами у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ЖДП і нормальною вагою тіла надавали виражений коригуючий ефект, усували ознаки основних клінічних та біохімічних синдромів захворювання, проявляли гепатопротекторні та антихолестеринові властивості, знижували ендотеліальну дисфункцію, прояви інсулінорезистентності та підсилювали активність системи АОЗ і гальмували апоптоз та фіброзувальні реакції у печінці, зменшували прояви стеатогепатозу у хворих на у поєднанні із ЖДП.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Вивчення стану вуглеводного, білкового, ферментного, ліпідного обмінів, пігментної, холесекреторної функції печінки у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднані дозволяє судити про стан метаболічних порушень.

2. Визначення вмісту загальних ліпідів та ліпопротеїдів, а також показників системи ПОЛ і АОЗ у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні дозволяє судити про наявність дисліпідемії, кількість атерогенних типів гіперліпідемії.

3. Визначення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні дозволяє визначити кореляційний вплив гіпергомоцистеїнемії на стан ліпідного та інших видів обміну, що належать до маркерів прогнозування перебігу ЖДП та ЦД.

4. Диференційоване лікування хворих на ЖДП, ЦД 1 та 2 типів у поєднанні із ЖДП з нормальною та підвищеною масою тіла з використанням урсохолу по 10 мг/кг/добу, еспа-ліпону по 600 мг на добу та тіотриазоліну 2,5 % розчину по 2,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 діб з подальшим переходом на пероральне використання по 1 таблетці три рази на день протягом 20 діб дозволяє підвищити ефективність лікування та запобігти формуванню та розвитку ЖДП при ЦД.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Власенко А.В. Біохімічні властивості жовчі та холесекреторна функція печінки у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 3. – С. 100-105.

2. Власенко А.В. Вплив дисліпідемії на формування жирової дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. – № 2. – С. 94-98.

3. Власенко А.В. Функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні // Врачебная практика. – 2007. – № 3 (57). – С. 105-110.

4. Патент України № 25662. Спосіб лікування хирової дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет І і ІІ типів / Хворостінка В.М., Власенко А.В. – Бюл. № 12, 2007 р.

5. Власенко А.В. Ефективність лікування хворих на цукровий діабет ІІ типу в поєднанні із жировою дистрофією печінки та ожирінням // Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб: Тез. наук.-практ. конф. – Харків, 2007. – С. 29.

**Анотація**

Власенко А.В. Вплив жирової дистрофії печінки на особливості перебігу цукрового діабету. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський національний медичний університет, Харків, 2007.

Дисертація присвячена вивченню патогенетичних механізмів ураження гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет на підставі встановлення головних клініко-діагностичних критеріїв, що відображають вплив жирової дистрофії печінки на перебіг цукрового діабету. Досліджені особливості компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні. Визначені зміни стану вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного, ліпідного обмінів, холеретичної функції печінки, балансу гомоцистеїну у сироватці крові, порушень у системі ПОЛ, АОЗ, ехоскопічних та морфологічних показників із подальшою розробкою схем коригуючої терапії.

Обстежено 137 хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні. Встановлено, що наявність жирової дистрофії печінки при цукровому діабеті супроводжувалася порушенням вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів, холеретичної функції печінки, гіперліпідемією та гіпертригліцеридемією з наявністю атерогенних типів гіперліпідемій, хронічною гіпергомоцистеїнемією, що викликало порушення метаболізму із розвитком ендотеліальної дисфункції. Підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові спричинило коригуючий вплив на стан білкового, вуглеводного, ферментного та ліпідного обмінів, холеретичної функції печінки, системи ПОЛ і АОЗ. Гіпоглікемія супроводжувалася стимуляцією процесів ПОЛ і зниженням ємності системи АОЗ.

Застосування комбінованої терапії з використанням тіотриазоліну, урсохолу та еспа-ліпону мало нейропротективний, ангіопротективний та гепатопротективний ефект, сприяло нормалізації показників вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного та ліпідного обмінів, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, балансу жовчних кислот та гомоцистеїну в сироватці крові, що покращувало перебіг жирової дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет.

**Ключові слова**: цукровий діабет, жирова дистрофія печінки, гіперліпідемія, гомоцистеїн, тіотриазолін, урсохол, еспа-ліпон.

**АнНотацИя**

Власенко А.В. Влияние жировой дистрофии печени на особенности течения сахарного диабета. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, 2007.

Диссертация посвящена изучению поражения гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом на основании установления основных клинико-диагностических критериев, которые отображают влияние жировой дистрофии печени на течение сахарного диабета. Изучены особенности компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом, жировой дистрофией печени и при их сочетании. Рассмотрено влияние степени инсулинорезистентности на развитие и прогрессирование жировой дистрофии печени, установлены нарушения белкового, ферментного, пигментного, липидного обменов, холеретической функции печени, изменения концентрации гомоцистеина в сыворотке крови, сдвигов в системе ПОЛ и АОЗ, эхоскопических и морфологических показателей в механизмах прогрессирования жировой дистрофии печени с изучением применения тиотриазолина, урсохола и эспа-липона в комбинации с традиционными методами лечения и дальнейшей разработкой схем корригирующей терапии.

Было обследовано 137 больных сахарным диабетом, жировой дистрофией печени и при их сочетании. Установлено, что жировая дистрофия печени при сахарном диабете сопровождается астено-невротическим, болевым и диспепсическим синдромами, нарушением углеводного (нарастающая инсулинорезистентность, высокий уровень гликозилированного гемоглобина, прогрессирующая хроническая гиперлипидемия), белкового (наличие гипопротеинемии и диспротеинемии с развитием синдрома белково-энергетической недостаточности), ферментного (повышение органоспецифических индикаторных и экскреторных ферментов), пигментного (нарастающая гипербилирубинемия по мере повышения массы тела) обменов, нарушением холеретической функции печени, гиперлипидемией и гипертриглицеридемией с наличием атерогенных типов гиперлипидемий, хронической гипергомоцистеинемией, которая вызывала прогрессирующие метаболические нарушения с развитием эндотелиальной дисфункции. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови оказывает корреляционное влияние на состояние углеводного, белкового, ферментного, липидного обменов, холеретической функции печени, системы ПОЛ, АОЗ. Гипогликемия сопровождалась стимуляцией процессов ПОЛ и снижением емкости системы АОЗ.

Применение комбинированной терапии с использованием тиотриазолина, урсохола и эспа-липона имело нейропротективный, ангиопротективный, гепатопротективный эффект. Эта терапия способствовала нормализации показателей углеводного, белкового, ферментного и липидного обменов со снижением атерогенных типов гиперлипидемий, перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты, баланса гомоцистеина и желчных кислот в сыворотке крови, что улучшало течение жировой дистрофии печени у больных сахарным диабетом.

**Ключевые слова**: сахарный диабет, жировая дистрофия печени, гиперлипидемия, гомоцистеин, тиотриазолин, урсохол, эспа-липон.

**SUMMARY**

Vlasenko A.V. The influence of fatty degeneration of the liver on the course of diabetes mellitus. – The manuscript.

Thesis for scientific degree of candidate of science (medicine) in specialty 14.01.02 – internal diseases. – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2007.

Basing on determining the changes in the state of carbohydrate, protein, enzyme, pigment, lipid metabolism, choleretic function of the liver, blood serum homocysteine balance, impairments in LP and AOP systems, echosonography and morphology parameters the work investigates pathogenetic mechanisms of the hepatobiliary system impairment in patients with diabetes mellitus and the developed protocol of correcting therapy. The study involved 137 patients with diabetes mellitus, fatty degeneration of the liver and their combination. The presence of fatty degeneration of the liver in patients with diabetes mellitus was established to be accompanied by impairments of carbohydrate, protein, enzyme, pigment metabolism, choleretic function of the liver, hyperlipidemia and hypertriglyceridemia with atherogenic types of hyperlipidemia, chronic hyperhomocystinemia, which result in endothelial dysfunction, disorders in the systems LP and AOP. Administration of combination therapy with Tiotriasolin, ursochol, Espa-lipon produced neuroprotective, angioprotective and hepatoprotective effects, promoted normalizing of the parameters of carbohydrate, protein, enzyme, pigment and lipid metabolism, lipid peroxidation and antioxidant protection, homocysteine and bile acids balance in the blood serum, which improved the course of fatty degeneration of the liver in patients with diabetes mellitus.

**Key words**: diabetes mellitus, fatty degeneration of the liver, hyperlipidemia, homocysteine, Tiotriasolin, ursochol, Espa-lipon.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АЛТ – аланінова амінотрансфераза

АОЗ – антиоксидантний захист

АСТ – аспарагінова амінотрансфераза

ГГТП – гаммаглютамілтранспептидаза

ГКА – амплітуда добових коливань глюкози сироватки крові

ГКН – глюкоза сироватки крові натщесерце

ГКП – глюкоза сироватки крові після навантаження

ГХ – глікохолева кислота

ГХДХ – глікохенодезоксихолева кислота

ЕМА – екскреція мікроальбумінів

ЖДП – жирова дистрофія печінки

ЗХС – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛФ – лужна фосфатаза

МДА – малоновий діальдегід

ОТ/ОС – співвідношення об'єму талії до об'єму стегон

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ТГ – тригліцериди

ТХ – таурохолева кислота

УДХК – урсодезоксихолева кислота

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

СРП – С-реактивний протеїн

НbА1с – глікозильований гемоглобін

Підписано до друку 26. 10 08 р.

Формат 60х90/16. Папір офсетний. Друк ризографія.

Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. № 024-08

Надруковано СПД ФО Бровін О.В. Св-во 2708608999

61022, м. Харків, пл. Свободы 7,

Т. (057) 758-01-08, (8066) 822-71-30