УДК 616.36-003.826: 616.379-008.64]-056.5

ISSN 1727-5725

Л. П. Мазур
Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського

Клініко-лабораторні вияви та механізми прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 1 типу

Мета — вивчити клініко-лабораторні вияви неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та окремі компоненти оксидантного стресу як складові механізму її прогресування у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 83 хворих на ЦД 1 типу, серед них у 59 було діагностовано НАЖХБ, у решти ознак ураження печінки не виявлено. Оцінку функціональної здатності печінки проводили рутинними уніфікованими методами за показниками білкового обміну, наявністю холестатичного та цитолітичного синдромів. Вивчали активність ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ), вміст малонового діальдегіду (МДА) та активних форм кисню (АФК) як показників оксидантного стресу.

Результати. Серед суб'єктивних виявів НАЖХП у хворих на ЦД 1 типу переважали больовий і астено-вегетативний синдроми, а серед об'єктивних змін — збільшення розміру печінки та її болючість при пальпації. Установлено переважання цитолітичного синдрому зі значним зростанням рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази більш ніж у 2—3 рази порівняно з показниками контрольної групи. Всі показники холестазу збільшувалися приблизно на 35—65 % щодо контрольних показників. Виявлено сильну позитивну кореляцію між показниками функціональної активності печінки та ступенем компенсації ЦД 1 типу (+0,783 ... +0,864). Зміни активності ферментів АОЗ при ЦД 1 типу та НАЖХП були різноспрямованими. Виявлено підвищення рівня супероксиддисмутази в 1,3 разу порівняно з контролем при тенденції до зниження вмісту глутатіону відновленого і незміненому вмісті каталази в сироватці крові. Концентрація в сироватці крові МДА корелювала зі ступенем декомпенсації захворювання. Виявлено середньої сили або сильні позитивні зв'язки між показниками функціональної активності печінки та параметрами систем АОЗ, перекисного окиснення ліпідів та АФК (+0,658 ... +0,792).

Висновки. У хворих на ЦД 1 типу НАЖХП клінічно виявляється збільшенням розміру печінки та вираженим больовим синдромом, а за даними ультрасонографії — підвищенням ехогенності паренхіми та її дрібно- і середньозернистістю. Лабораторні синдроми характеризуються переважанням цитолізу зі значним зростанням вмісту аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази за помірно вираженого холестазу, вираженість яких корелює зі станом компенсації ЦД 1 типу та досягає максимуму при його декомпенсації. Ураження печінки супроводжується та посилюється інактивацією ферментів АОЗ, зростанням вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів та накопиченням у крові АФК, які безпосередньо впливають на ключові компоненти розвитку специфічного діабетичного ураження печінки та спричиняють ураження гепатоцитів.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, перекисне окиснення ліпідів.

У 2013 р. у світі зареєстровано 382 млн осіб, хворих на цукровий діабет (ЦД), з них близько 10 % становили хворі на ЦД 1 типу [14]. Згідно зі звітом ВООЗ, у 2012 р. ЦД спричинив смерть у 1,5 млн випадків і посів 8-ме місце у структурі причин смертності. За даними МОЗ, на ЦД в Україні хворіють 1,3 млн осіб. Упродовж останніх 10 років їх кількість збільшилася майже вдвічі.

Ураження печінки при ЦД, яке характеризується поєднанням різних етіологічних і патогенетичних механізмів і належить до групи станів, об'єднаних назвою «неалкогольна жирова хво-

© Л. П. Мазур, 2014

роба печінки» (НАЖХП), виникає ще на доклінічних стадіях основного захворювання [2, 6]. Формування НАЖХП у хворих на ЦД відбувається на тлі незадовільної компенсації метаболічних процесів зі значними добовими коливаннями глікемії, зростанням концентрації HbA1c та підвищенням вмісту в сироватці крові жовчних кислот [9].

Частота НАЖХП становить 10—24 % у загальній популяції, 30—100 % — серед хворих з ожирінням, 20—92 % — серед хворих з дисліпідемією, 10—75 % — серед хворих з ЦД 2 типу [1]. Вважають, що ураження печінки при ЦД 1 типу є нечастим, проте зміни функціональних печінкових тестів виявляють у більш ніж 43 % таких пацієнтів, у яких наявні різні чинники ризику розвитку НАЖХП [10]. При проведенні біопсії печінки у 53,1 % пацієнтів виявляли стеатоз, у 20,4 % — неалкогольний стеатогепатит та у 73,5 % — ознаки фіброзу печінки різного ступеня [10].

Хоча НАЖХП і не належить до «класичних» хронічних ускладнень ЦД 1 типу, проте останнім часом дедалі більше дослідників указують на досить високу частоту ураження печінки у таких пацієнтів. Виявлені кореляційні зв'язки між НАЖХП, діабетичною ретинопатією і полінейропатією [15], НАЖХП і діабетичною нефропатією [8] свідчать про подібні патогенетичні механізми розвитку цих ускладнень. Як і при інших хронічних ускладненнях ЦД, зміни структурно-функціонального стану гепатоцитів виникають унаслідок токсичного впливу хронічної гіперглікемії та вторинних порушень метаболізму, зокрема активації вільнорадикального стресу, що зумовлює загибель клітин [3].

Недостатньо вивченими залишаються основні патогенетичні механізми розвитку та прогресування ураження печінки у хворих на ЦД 1 типу, а також основні клініко-метаболічні особливості його перебігу.

Мета дослідження — вивчити клініко-лабораторні вияви НАЖХП та окремі компоненти оксидаційного стресу як складові механізми її прогресування у хворих на ЦД 1 типу.

Матеріали та методи

Обстежено 83 хворих на ЦД 1 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. У 59 з них було діагностовано НАЖХБ, у решти клініко-лабораторних ознак ураження печінки не виявлено. Контрольну групу становили 25 практично здорових осіб. Середній вік обстежених — (52,3 ± 3,4) року, середня тривалість захворювання — (22,3 ± 6,8) року.

У всіх хворих діагностовано тяжку форму ЦД 1 типу. Ступінь тяжкості та компенсації захворювання оцінювали згідно з критеріями, затвердженими наказом МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р. (рівень глікозильованого гемоглобіну, глікемії натще та постпрандіальної глікемії), та рекомендаціями SC/EASD (2013). У стані компенсації ЦД перебували 17 пацієнтів (20,5 %), субкомпенсації — 21 (25,3 %), декомпенсації — 45 (54,2 %) осіб.

Оскільки клінічні вияви НАЖХП є неспецифічними та часто незначно вираженими, а золотий стандарт діагностики захворювань печінки — її біопсію рутинно не застосовують, то встановити діагноз у повсякденній практиці складно. НАЖХП діагностували на підставі підвищення рівня ферментів печінки, даних ультрасонографії печінки (підвищення ехогенності паренхіми, збільшення затухання ехосигналу, згладженість судинного малюнка, гепатомегалія), виключення вірусної інфекції і впливу гепатотоксичних чинників [4, 5].

Оцінку функціональної здатності печінки проводили рутинними методами за показниками білкового обміну (вміст у крові загального білка, фібриногену, тимолова проба), наявністю холестатичного (рівень білірубіну, γ-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ) та цитолітичного (активність амінотрансфераз — аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ), рівень холестерину) синдромів. Метод визначення концентрації ЛФ (реактиви виробництва PLIVA-Lachema, Чеська Республіка) ґрунтувався на її здатності розщеплювати в N-метил-D-глюкаміновому буфері 4-нітрофенілфосфат з утворенням 4-нітрофенолу і фосфату. Активність ГГТП вимірювали за кількістю звільненого n-нітроаніліну в реакції переносу L-γ-глутамілового залишку з L-γ-глутаміл-n-нітроаніліду на гліцилгліцин (реактиви PLIVA-Lachema, Чеська Республіка).

Для оцінки активності антиоксидантного захисту (АОЗ) використовували визначення вмісту глутатіону відновленого (ГВ), супероксиддисмутази (СОД), каталази загальноприйнятими методиками. Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові загальноприйнятим методом та активних форм кисню (АФК) у лейкоцитарній суспензії цитофлуориметричним методом. Аналіз зразків клітин проводили на проточному цитометрі Epics XL (Beckman Coulter, США) з допомогою гістограм та відповідних їм вікон статистики, які містили показники середньої геометричної інтенсивності світіння мічених клітин. Значення досліджу-

ваного параметра виражали у відсотках (інтенсивність світіння на клітину). Використовували барвник дихлорфлуоресцеїну діацетат, який, пасивно проникаючи в клітину, гідролізується естеразами і перетворюється на полярну сполуку, нездатну дифундувати назад з клітини, — 2,7-дигідродихлорфлуоресцеїн. Після реакції з внутрішньоклітинними активними формами кисню, переважно пероксидом водню, 2,7-дигідродихлорфлуоресцеїн окиснюється до 2,7-дихлорфлуоресцеїну, який є флуоресцентною сполукою в ділянці зеленого спектра, що дає змогу аналізувати клітини за інтенсивністю свічення барвника (FL-1 канал) за допомогою проточної цитометрії.

Аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета програм Statistica і таблиць Excel із застосуванням параметричних та непараметричних статистичних методів. Кореляційний аналіз проводили між усіма досліджуваними показниками. Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції R та його достовірність (p). Коефіцієнт кореляції вважали достовірним при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Дані щодо клінічних виявів НАЖХП у хворих на ЦД 1 типу наведено у табл. 1.

Виявлено, що серед суб'єктивних виявів НАЖХП у хворих на ЦД 1 типу переважали больовий і астеновегетативний синдроми, а серед об'єктивних змін — збільшення розміру печінки та її болючість при пальпації. За даними ультразвукового обстеження печінки, установлено підвищення ехогенності паренхіми у 49 (59,0 %) випадках та її дрібно- і середньозернистість — у 36 (43,4 %).

Дані різних груп дослідників щодо клінічних виявів НАЖХП при ЦД 1 типу відрізняються. Вказують на неспецифічність та різну вираженість клінічної маніфестації ураження печінки — від відсутності ознак до виявлення больового синдрому та гепатомегалії у 50—75 % випадків [2, 4, 6]. Отримані нами дані щодо клінічної симптоматики НАЖХП при ЦД 1 типу підтверджують ці дані. Високу частоту виявлення больового синдрому різної інтенсивності у даної категорії хворих — від дискомфорту до відчуття помірного чи сильного болю — можна пояснити розвитком у них діабетичної полінейропатії, яка характеризується гіпералгезією. Отримані сонографічні результати відповідають даним інших авторів [1, 2, 7].

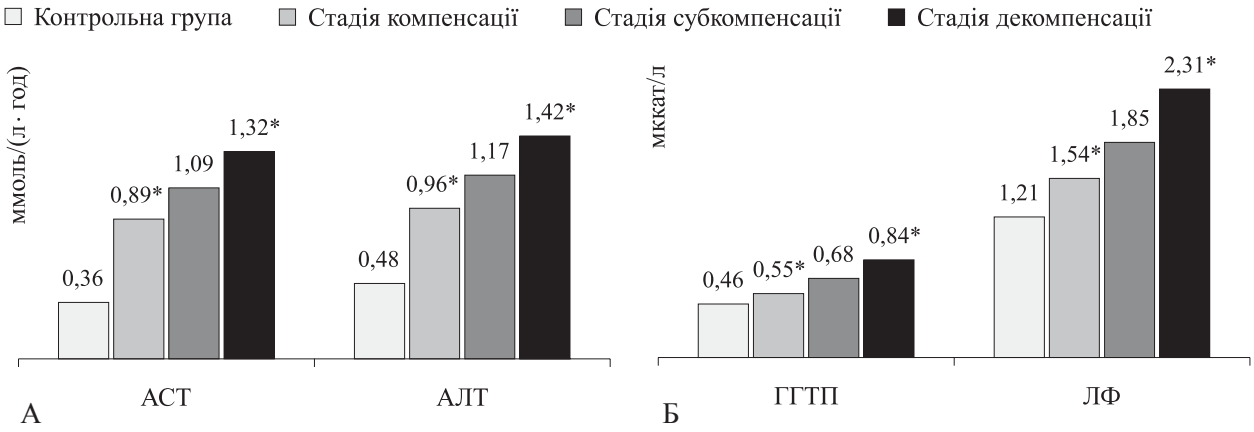
Таблиця 1. **Частота виявлення ознак НАЖХП у хворих на ЦД 1 типу (n = 59)**

Клінічна симптоматика	Кількість випадків
Суб'єктивні вияви	
Больовий синдром	58 (98,3 %)
Диспепсичний синдром	50 (84,7 %)
Зниження апетиту	52 (88,1 %)
Астеновегетативний синдром	55 (93,2 %)
Об'єктивні вияви	
Зміни язика (наліт)	20 (33,9 %)
Збільшення розміру печінки (клініко-інструментально)	59 (100 %)
Болючість при пальпації	53 (89,8 %)
Ущільнення консистенції	43 (72,9 %)

Таблиця 2. **Зміни показників функціональної здатності печінки у хворих на ЦД 1 типу (M ± m)**

Показник	Контрольна група (n = 25)	ЦД 1 типу без НАЖХП (n = 24)	ЦД 1 типу з НАЖХП (n = 59)
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,36 ± 0,98	16,78 ± 0,38	23,74 ± 1,53*
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,74 ± 0,16	3,94 ± 0,09	6,19 ± 0,24*
Непрямий білірубін, мкмоль/л	10,62 ± 0,63	11,73 ± 0,38	17,55 ± 0,96*
АСТ, ммоль/(л · год)	0,36 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,98 ± 0,05*
АЛТ, ммоль/(л · год)	0,48 ± 0,02	0,56 ± 0,01	1,01 ± 0,06*
Загальний білок, г/л	76,46 ± 3,63	74,93 ± 6,27	67,23 ± 3,12
ГГТП, мккат/л	0,46 ± 0,01	0,50 ± 0,02	0,62 ± 0,02*
ЛФ, мккат/л	1,21 ± 0,06	1,35 ± 0,04	1,73 ± 0,08*
Тимолова проба, од.	2,14 ± 0,08	2,08 ± 0,09	3,25 ± 0,18*

Примітка. * Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$).



* Різниця щодо показників хворих у стані субкомпенсації статистично значуща ($p < 0,05$).

Рис. 1. **Вміст показників цитолітичного (А) та холестатичного (Б) синдрому при ЦД 1 типу та НАЖХП залежно від ступеня компенсації**

Функціональну активність печінки визначали за показниками біохімічного аналізу крові (табл. 2).

У хворих на ЦД 1 типу із НАЖХП виявлено переважання цитолітичного синдрому зі значним зростанням рівня АСТ і АЛТ (більш ніж у 2—3 рази) порівняно з показниками контрольної групи. Холестатичний синдром був помірно вираженим і характеризувався збільшенням вмісту у сироватці крові загального білірубіну (за рахунок пропорційного підвищення рівня прямого і непрямого), ГГТП та ЛФ. Усі показники холестазу перевищували приблизно на 35—65 % контрольні показники. Параметри, які характеризували білковий обмін, достовірно не змінювалися.

Дані щодо вмісту печінкових маркерів у хворих із ЦД 1 типу та НАЖХП наведено на рис. 1.

Серед хворих на ЦД 1 типу вираженість лабораторного синдрому цитолізу була меншою у пацієнтів з компенсацією діабету, тоді як при декомпенсації основного захворювання вміст у сироватці крові АСТ і АЛТ суттєво зростав і при декомпенсації був вищим від показника контрольної групи у 3,6 і 3,0 рази відповідно (див. рис. 1*А*). У разі погіршення компенсації ЦД значно зростав вміст таких компонентів холестазу, як ГГТП і ЛФ — у хворих з декомпенсованою гіперглікемією відповідно в 1,8 і 1,9 разу щодо контролю (див. рис. 1*Б*). Рівень загального білірубіну у хворих на ЦД 1 типу не корелював зі ступенем компенсації захворювання.

Цитолітичний і холестатичний синдроми при ЦД 1 типу були більш вираженими у чоловіків. Достовірної різниці у рівні ЛФ між хворими на ЦД 1 типу чоловіками і жінками не виявлено.

При аналізі кореляційних зв'язків установлено сильну позитивну кореляцію між показниками функціональної активності печінки та ступенем компенсації ЦД 1 типу за рівнем HbA1c (табл. 3).

Дані авторів щодо лабораторних виявів НАЖХП відрізняються. В більшості досліджень спостерігали зростання рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ та ГГТП) [4, 11, 12], що було виявлено і в нашому дослідженні. R. Vendhan та співавт. (2013) установили зниження вмісту ЛФ при зростанні рівня АСТ та ГГТП [15]. Виявлені різноспрямовані зміни функціональної активності печінки потребують вивчення з урахуванням низки чинників, які впливають на ці показники.

Згідно з гіпотезою прогресування НАЖХП перехід захворювання з першої фази (стеатозу) у

Таблиця 3. **Кореляційні зв'язки між показниками функціональної активності печінки та ступенем компенсації ЦД 1 типу**

Показник	Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
Загальний білірубін	+0,801	+0,783	+0,825
АСТ	+0,836	+0,860	+0,795
АЛТ	+0,837	+0,811	+0,864
ГГТП	+0,826	+0,817	+0,833
ЛФ	+0,794	+0,797	+0,809

Таблиця 4. **Порушення систем ПОЛ та АОЗ у хворих на ЦД 1 типу (M ± m)**

Показник	Контрольна група (n = 25)	ЦД 1 типу без НАЖХП (n = 24)	ЦД 1 типу з НАЖХП (n = 59)
ГВ, мкмоль/л	60,52 ± 2,13	62,05 ± 3,52	56,64 ± 2,36
СОД, 10^3 ум. од./мл	164,6 ± 5,6	170,2 ± 9,3	213,4 ± 8,3*
Каталаза, мккат/л	13,60 ± 1,21	12,94 ± 2,05	13,82 ± 0,56
МДА, мкмоль/л	1,56 ± 0,04	2,38 ± 0,04*	4,03 ± 0,32*

Примітка. * Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща (p < 0,05).

другу (стеатогепатит) здійснюється шляхом реалізації «другого поштовху» — оксидантного стресу. Його компонентами виступають активація процесів ПОЛ та накопичення АФК [1, 3, 13]. Ми вивчили стан систем ПОЛ та АОЗ у хворих на ЦД 1 типу (табл. 4).

У хворих на ЦД 1 типу з НАЖХП виникає порушення рівноваги систем ПОЛ — АОЗ (див. табл. 4). Зміни активності ферментів АОЗ при ЦД 1 типу були різноспрямованими. Виявлено підвищення рівня СОД в 1,3 разу порівняно з контролем при тенденції до зниження вмісту ГВ і незміненому рівні каталази в сироватці крові. При аналізі змін ферментів АОЗ залежно від ступеня компенсації глікемії не виявлено значущої різниці.

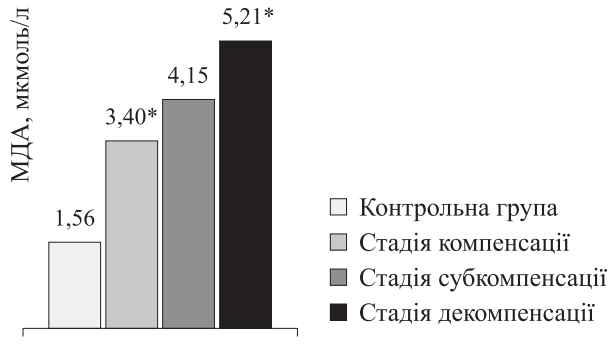
Виявлені у нашому дослідженні різноспрямовані зміни функціональної здатності компонентів АОЗ у хворих на ЦД 1 типу з НАЖХП є свідченням складних взаємозв'язків між ними, коли виснаження одного з ферментів супроводжується зростанням активності іншого. Активація тих чи тих компонентів АОЗ є показником компенсаторної реакції на розвиток оксидантного стресу. Виявлені зміни не суперечать даним інших дослідників [1, 8].

Незважаючи на помірно виражені та різноспрямовані зміни рівня ферментів АОЗ у хворих на ЦД 1 типу, зокрема з активацією СОД, нами виявлено значне зростання вмісту в сироватці крові МДА, який є проміжним продуктом окиснення та основним показником активації процесів ПОЛ (рис. 2).

Концентрація МДА в сироватці крові хворих з ЦД 1 типу та НАЖХП корелювала зі ступенем декомпенсації захворювання і зростала порівняно з показником контрольної групи в 2,3 разу при компенсації, у 2,8 разу при субкомпенсації та у 3,5 разу при декомпенсації ЦД (див. рис. 2).

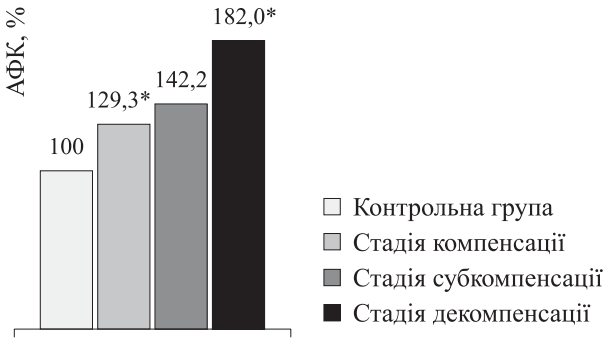
При аналізі рівня АФК у крові хворих на ЦД 1 типу залежно від ступеня компенсації встановлено, що вміст кисневих радикалів корелював з рівнем гіперглікемії і зростав на 29,3 % щодо контролю при компенсації ЦД (p < 0,01). У хворих із суб- і декомпенсацією основного захворювання рівень АФК різко зростав. Так, при декомпенсації вміст АФК був вищим на 39,8 % порівняно з показником при субкомпенсації та в 1,8 разу порівняно з контролем (p < 0,001) (рис. 3).

Виявлено середньої сили або сильні позитивні зв'язки між показниками функціональної ак-



* Різниця щодо показників хворих у стані субкомпенсації статистично значуща (p < 0,05).

Рис. 2. **Зміни рівня МДА у хворих на ЦД 1 типу та НАЖХП залежно від стану компенсації**



* Різниця щодо показників хворих у стані субкомпенсації статистично значуща (p < 0,05).

Рис. 3. **Зміни вмісту АФК при ЦД 1 типу залежно від ступеня компенсації**

Таблиця 5. **Кореляційні зв'язки між показниками функціональної активності печінки та показниками ПОЛ**

Показник	СОД	МДА	АФК
Загальний білірубін	+0,658	+0,662	+0,683
АСТ	+0,697	+0,683	+0,706
АЛТ	+0,785	+0,742	+0,792
ГГТП	+0,788	+0,727	+0,733
ЛФ	+0,720	+0,759	+0,693

тивності печінки та параметрами АОЗ, ПОЛ і АФК (табл. 5).

На важливу роль АФК у пошкодженні гепатоцитів при НАЖХП вказує низка авторів [1, 3].

Ключовим компонентом розвитку НАЖХП є «перший поштовх» — акумуляція ліпідів у гепатоцитах. При виникненні стеатозу внаслідок зміни кількості ліпопротеїнів та їх функціональної активності тригліцериди не виводяться з печінки ліпопротеїнами дуже низької густини. Розвиток «другого поштовху» — наростання оксидантного стресу характеризується двома складовими — накопиченням продуктів ПОЛ та АФК. Це спричиняє безпосереднє ураження гепатоцитів та перехід захворювання у другу фазу — неалкогольний стеатогепатит. Незадовільна компенсація гіперглікемії посилює зазначені метаболічні порушення та зумовлює швидке прогресування специфічного діабетичного ураження печінки [13]. Виявлене нами зростання в сироватці крові вторинних продуктів ПОЛ та АФК свідчить на користь цієї гіпотези, а виявлені прямо пропорційні кореляційні зв'язки між ступенем компенсації ЦД, вираженістю ПОЛ, акумуляцією АФК та наявністю НАЖХП з відповідними клініко-лабораторними виявами — про їх важливу роль у прогресуванні ураження печінки при ЦД 1 типу.

Висновки

У хворих на ЦД 1 типу НАЖХП клінічно виявляється збільшенням розміру печінки та вираженим больовим синдромом, а за даними ультрасонографії — підвищенням ехогенності паренхіми та її дрібно- і середньозернистістю. Лабораторні синдроми характеризуються переважанням цитолізу зі значним зростанням вмісту АЛТ та АСТ за помірно вираженого холестазу, вираженість яких корелює зі станом компенсації ЦД 1 типу та досягає максимуму при його декомпенсації.

Ураження печінки супроводжується та посилюється інактивацією ферментів системи АОЗ, зростанням вмісту продуктів ПОЛ та накопиченням у крові АФК, які безпосередньо впливають на ключові компоненти розвитку специфічного діабетичного ураження печінки та спричиняють ураження гепатоцитів.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення груп ризику розвитку НАЖХП та вдосконалення діагностичних критеріїв цього ускладнення ЦД 1 та 2 типів.

Список літератури

1. Боднар П. М., Михальчишин Г. П., Кобиляк Н. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування // Ендокринол. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 94—101.
2. Зуева Н. А. Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы // Міжнар. ендокринол. журн. — 2009. — № 5 (23). — С. 12—15.
3. Журавлева Л. В., Огнева О. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: роль адипокинов в развитии заболевания // Нов. мед. и фармац. — 2011. — № 375. — С. 8—10.
4. Журавльова Л. В., Лавриненко О. В. Застосування Діаліпону у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет типу 2 // Consilium medicum (додаток). — 2010. — № 2. — С. 8—12.
5. Кособян Е. П., Смирнова О. М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сахарный диабет. — 2010. — № 1. — С. 55—64.
6. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А. Неалкогольная жировая болезнь печени // Лечащий врач. — 2009. — № 10. — С. 36—39.
7. Adams L. A., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Postgrad. Med. J. — 2006. — Vol. 82. — P. 315—322.
8. Bulum T., Duvnjak L. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease markers and renal function in patients with type 1 diabetes // Redox Rep. — 2011. — N 16 (3). — P. 101—107.
9. Dunn W., Schwimmer J. B. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2008. — Vol. 47 (6). — P. 1947—1954.
10. Harman D. J. et al. Prevalence and natural history of histologically proven chronic liver disease in a longitudinal cohort of patients with type 1 diabetes // Hepatology. — 2014. — N 60 (1). — P. 158—168.
11. Leeds J. S. et al. Abnormal liver function tests in patients with Type 1 diabetes mellitus: prevalence, clinical correlations and underlying pathologies // Diabet Med. — 2009. — N 26 (12). — P. 1235—1241.
12. Oha S.-Y. et al. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease Metabolism // Clin. Exp. — 2006. — Vol. 55. — P. 1604—1609.

13. Regnell S. E., Lernmark A. Hepatic Steatosis in Type 1 Diabetes // Rev. Diabet Stud. — 2011. — N 8 (4). — P. 454—467.
14. Shi Yu., Hu F. B. The global implications of diabetes and cancer // Lancet. — 383 (9933). — P. 1947—1948.
15. Vendhan R. et al. Clinical profile of non alcoholic fatty liver disease among young patients with type 1 diabetes mellitus seen at a diabetes speciality centre in india // Endocr. Rev. — 2013. — N 34 (1). — P. 84—129.

Л. П. Мазур
Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Клинико-лабораторные проявления и механизмы прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 1 типа

Цель — изучить клинико-лабораторные проявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и отдельные компоненты оксидантного стресса как составляющие механизма ее прогрессирования у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа.

Материалы и методы. Обследовано 83 больных СД 1 типа, среди них у 59 диагностирована НАЖБП, у остальных признаков поражения печени не выявлено. Оценку функциональной способности печени проводили рутинными унифицированными методами по показателям белкового обмена, наличию холестатического и цитолитического синдромов. Изучали активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ), содержание малонового диальдегида (МАД) и активных форм кислорода (АФК) как показателей оксидантного стресса.

Результаты. Среди субъективных проявлений НАЖБП у больных СД 1 типа преобладали болевой и астеновегетативный синдромы, а среди объективных изменений — увеличение размера печени и ее болезненность при пальпации. Диагностировано преобладание цитолитического синдрома со значительным ростом уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 2—3 раза по сравнению с показателями контрольной группы. Все показатели холестаза превышали примерно на 35—65 % контрольные показатели. Выявлена сильная положительная корреляция между показателями функциональной активности печени и степенью компенсации СД 1 типа (+ 0,783 ... +0,864). Изменения активности ферментов АОЗ при СД 1 типа и НАЖБП были разнонаправленными. Выявлено повышение уровня супероксиддисмутазы в 1,3 раза по сравнению с контролем при тенденции к снижению глутатиона восстановленного и неизмененном содержании каталазы в сыворотке крови. Концентрация в сыворотке крови МДА коррелировала со степенью декомпенсации заболевания. Выявлены средней силы или сильные положительные связи между показателями функциональной активности печени и параметрами систем АОЗ, перекисного окисления липидов и АФК (+ 0,658 ... +0,792).

Выводы. У больных СД 1 типа НАЖБП клинически проявляется увеличением размера печени и выраженным болевым синдромом, а по данным ультрасонографии — повышением эхогенности паренхимы и ее мелко- и среднезернистостью. Лабораторные синдромы характеризуются преобладанием цитолиза со значительным возрастанием содержания аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы при умеренно выраженном холестазе, выраженность которых коррелирует с состоянием компенсации СД 1 типа и достигает максимума при его декомпенсации. Поражение печени сопровождается и усиливается инактивацией ферментов АОЗ, ростом содержания продуктов перекисного окисления липидов и накоплением в крови АФК, которые непосредственно влияют на ключевые компоненты развития специфического диабетического поражения печени и вызывают поражение гепатоцитов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, перекисное окисление липидов.

L. P. Mazur
I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Clinical and laboratory manifestation, and mechanisms of the nonalcoholic fatty liver disease progression in patients with type 1 diabetes mellitus

Objective — to evaluate clinical, laboratory manifestations of the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and some components of the oxidative stress as mechanisms of its progression in patients with type 1 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. The examinations involved 83 patients with type 1 DM, among them 59 people had NAFLD diagnosis; other subjects had no signs of the liver injury. The assessment of liver functional capacity was performed with routine standardized methods based on the protein metabolism indices and presence of cytolytic and cholestatic syndromes. Activity of antioxidant enzymes, concentration of the malondialdehyde and reactive oxygen species as indicators of the oxidative stress has been studied.

Results. Among subjective manifestations in NAFLD patients with type 1 DM the prevalence of such manifestations has been defined: pain and astheno-vegetative syndromes, and objectively diagnosed enlargement and tenderness of the liver. The prevalence of cytolytic syndrome was diagnosed with the significant increase in AST and ALT levels, more than 2—3 times compared with control group. All indices of cholestasis increased by about 35—65 % of the control parameters. The strong positive correlation has been found between indicators of functional activity of the liver and the degree of compensation of type 1 DM, which was +0.783 ... +0.864. Changes in the antioxidant protection system enzymes activity in type 1 DM and NAFLD were multidirectional. The increase of the superoxide dismutase activity at 1.3 times compared with the control has been established, as well as existing tendency to decreasing of reduced glutathione, and unchanged level of catalase in serum. The concentration of serum MDA correlated with the degree of disease decompensation and increased compared with the control group at 2.3 times in compensation, at 2.8 times in subcompensation, and at 3.5 times in decompensation of DM. The moderate or strong positive correlation has been revealed between indicators of functional activity of the liver and parameters of APS and LPO, which was +0.658 ... +0.792.

Conclusions. In patients with type 1 DM, the NAFLD clinical manifestations include the liver enlargement, significant pain syndrome; the sonographis signs were the increased echogenicity of the parenchyma and its small-and medium size granularity. The laboratory syndromes were characterized by the predominance of cytolysis with a significant increase in ALT and AST content and moderate cholestasis, and their severity correlated with the state of type 1 DM compensation and reached a maximum in the case of its decompensation. Liver injury is accompanied and aggravated by the inactivation of antioxidant enzymes and increasing of the lipid peroxidation products, and increasing of the active oxygen species concentration, which affect directly key components of the specific diabetic liver damage and cause hepatocytes destruction.

Key words: type 1 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, lipid peroxidation.

Контактна інформація
Мазур Людмила Петрівна, к. мед. н., доцент кафедри
46000, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1
E-mail: mazur_lyudmila@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 19 серпня 2014 р.