

# ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

© Х.Б. Аксентійчук, 2013

УДК: 616.379-008.65-06:616.36-003.826]-079

Х.Б. АКСЕНТІЙЧУК

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра терапії №1 факультету післядипломної освіти, Львів*

## **РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ <sup>13</sup>C-МЕТАЦЕТИНОВОГО ТЕСТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ПОЄДНАННІ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ФОРМАМИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ**

В роботі проаналізовано стан антитоксичної функції печінки серед хворих на цукровий діабет 2 типу з різними клінічними формами НАЖХП за допомогою <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту (<sup>13</sup>C-МДТ). Також досліджено взаємозв'язок результатів <sup>13</sup>C-МДТ з даними біохімічних показників функціонального стану печінки. Визначено показники сумарної концентрації <sup>13</sup>C-метацетину при стеатозі, стеатогепатиті та фіброзі. Доведено, що завдяки <sup>13</sup>C-МДТ можна діагностувати неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) вже на ранніх стадіях. Встановлено, що існує сильний негативний кореляційний зв'язок між <sup>13</sup>C-МДТ та рівнями ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридами (ТГ) при діагностиці фіброзу печінки.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, стеатогепатит, фіброз, <sup>13</sup>C- метацетиновий дихальний тест

**Вступ.** Проблема розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки на теперішній час є однією з найбільш важливих і актуальних проблем внутрішньої медицини, має загальномедичне та соціальне значення, бо призводить до погіршення якості життя, інвалідизації і передчасної смерті. У першу чергу це зумовлено високим ризиком прогресування НАЖХП із розвитком неалкогольного стеатогепатиту, печінкової недостатності і гепатоцелюлярної карциноми [1, 2, 8].

При цукровому діабеті (ЦД) спостерігається порушення метаболізму, що призводить до поліорганного ушкодження, у тому числі до ураження печінки, яка є центральним органом, що забезпечує нормальний перебіг метаболічних процесів в організмі. Найбільш типовим ураженням печінки при ЦД є жирова дистрофія печінки (ЖДП) [9, 15]. Розвиток ЦД негативно впливає на стан печінки, порушуючи обмін білків, амінокислот, жирів та інших речовин у гепатоцитах, що, в свою чергу, призводить до розвитку хронічних захворювань печінки [2, 5, 9].

Неалкогольна жирова хвороба печінки – це клініко-патологічний синдромокомплекс, що включає стеатоз печінки (накопичення тріацилгліцеролів у печінці понад 5 % її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на фоні жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброз, які можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки (ЦП) [8, 16].

На сьогодні діагностика НАЖХП складна тому, що клінічні прояви неспецифічні і не дають змоги

виявити хворобу. Клінічні прояви НАЖХП передбачають олігосимптомний, латентний чи м'який перебіг, який за невчасного виявлення може призвести до первинної діагностики патології печінки вже на стадії ЦП. У більшості пацієнтів клінічних симптомів, характерних для хвороб печінки, немає [1, 6, 9]. Згідно з даними літератури, клініко-біохімічні маркери НАСГ є недостатньо специфічними [5, 12, 13].

Раннє виявлення та уточнення стадії НАЖХП дозволяє своєчасно призначити терапію, направлену на зменшення його прогресування.

«Золотим стандартом» щодо верифікації жирового переродження печінки вважається біопсія печінки, проте даний метод дослідження має ряд суттєвих недоліків, таких як значні розбіжності результатів у різних біоптатах, отриманих з одного органу, нестача кваліфікованих спеціалістів, здатних об'єктивно описати і дати кількісну оцінку гістологічних ознак, інвазивний характер процедури з потенційним ризиком розвитку ускладнень, часті відмови пацієнтів від біопсії, можливі ускладнення (30% пацієнтів відчувають біль, смертність у 0,03% випадків) [3, 4].

З цієї причини все більше досліджень присвячені пошуку неінвазивних методів дослідження стану печінки, зокрема за допомогою аналізу крові, апарату Fibroscan, використання дихальних тестів з <sup>13</sup>C-метацетином (<sup>13</sup>C-МДТ) та <sup>13</sup>C-амінопірином) [7, 10, 14].

Для того, щоб підвищити достовірність діагностики, бажано використовувати декілька тестів одночасно.

Малий відсоток досліджень на тему використання  $C^{13}$ -МДТ у хворих з НАЖХП та поєднання його з біохімічними показниками став причиною виконання даного дослідження.

**Мета роботи.** Оцінити рівень антитоксичної функції печінки у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з різними клінічними формами НАЖХП за допомогою  $C^{13}$ -метацетинового дихального тесту та біохімічних показників.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилось 32 хворих на ЦД 2 типу, які знаходились на стаціонарному обстеженні та лікуванні у відділенні терапії №1 та №2 КЗ «Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги» (КМК ЛШМД) або звертались амбулаторно на кафедру терапії №1 факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за період 2009 по 2012 рр. Серед обстежених хворих чоловіків було 13 (40,6%), жінок – 19 (59,4%), середній вік становив  $64,5 \pm 1,58$  року.

За допомогою УЗД, пацієнти були поділені на підгрупи, згідно з клінічною формою НАЖХП, а саме, у підгрупі стеатозу було 10 пацієнтів, стеатогепатиту – 12, фіброзу – 5, патології печінки не було виявлено у 5 обстежених, що і виступило, в свою чергу, групою контролю.

Для визначення функціонального стану печінки визначали біохімічні показники, а саме: загальний

білірубін (ЗБ), аспартатамінотрансферазу (АСТ), аланінамінотрансферазу (АЛТ), коефіцієнт де Рітіса (співвідношення АСТ/АЛТ), гамаглутамілтранспептидазу (ГГТП), ліпідограму.

Для визначення ступеня ураження печінки всім хворим проводили  $C^{13}$ -МДТ. Метацетин [N-(4-метоксифеніл) ацетамід] – похідне фенацетину. Принцип методу полягає в тому, що  $C^{13}$ -метацетин піддається у печінці ферментативному деметилюванню і декарбоксілюванню за участі мікросомальних ферментів цитохрому P450. Метацетин піддається за допомогою печінкових ферментів дезінтоксикації, аналогічній деяким токсичним речовинам, наприклад алкоголю і іншим.

Кінцевим продуктом метаболізму  $C^{13}$  метацетину є  $CO_2$ , інтенсивність елімінації якого через легені дозволяє судити про функціональний стан мікросомальних ензимних систем гепатоцитів. У ході тесту необхідно отримати десять дихальних проб: початкову – до прийому тестового сніданку (75 мг  $C^{13}$  метацетину, розчиненого в 200 мл фруктового чаю без цукру), ще шість проб протягом першої години (по одній кожні 10 хв) і три – протягом другої години (по одній кожні 20 хв).

Оцінка результатів проводиться шляхом побудови графіка кривої, завдяки апарату IRIS  $C^{13}$ . Дані антитоксичної функції оцінюються на підставі сумарної концентрації міченого  $C^{13}CO_2$  на 120 хвилині (табл.1).

Таблиця 1

Оцінка результатів  $C^{13}$ -МДТ

Сумарна концентрація $C^{13}CO_2$ на 120 хвилині, %	MVmax 40/ CUM40	Інтерпретація результатів
> 35%	1,20 і більше	стимульована функція печінки
20–35%	0,80 до 1,20	нормальна функція печінки, маса функціонуючих гепатоцитів (МФГ) 100%
10–20%	0,25 до 0,50	помірне зниження функції печінки, МФГ 50–100%
2–10%	0,15 до 0,25	виражене зниження функції печінки, МФГ 20–50%
< 2%	0 до 0,15	важке зниження функції печінки, МФГ <20%

Метод дозволяє виявити порушення детоксикаційної функції печінки на внутрішньоклітинному рівні. Порушення цих функцій серйозно позначається на здатності печінки позбавляти організм від шкідливих речовин.

Оскільки метод дозволяє виявити порушення на внутрішньоклітинному рівні, його чутливість і специфічність вельми висока і складає більше 90% [11].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Перш за все, пацієнтам з ЦД 2 типу (n=32) були

проведені стандартні біохімічні тести на наявність порушень функціонального стану печінки, зокрема загальний білірубін, АСТ, АЛТ, коефіцієнт де Рітіса, ГГТП, ліпідограма. Відповідно, хворих, в яких була виявлена НАЖХП, було поділено на підгрупи згідно з її клінічною формою, одночасно в кожній з груп порівнювались згадані показники біохімічних маркерів змін функціонального стану печінки (табл.2).

Біохімічні показники у хворих на ЦД 2 типу з різними клінічними формами НАЖХП

	Стеатоз (1) (n=10)	Стеатогепатит (2) (n=12)	Фіброз (3) (n=5)	Без патології (4) (n=5)	Вірогідність різниці, p*
Білірубін	10,81 (5,75–33,3) [8,11–13,8]	12,75 (5,75–48,08) [6,95–14,52]	15,73 (6,07–35,3) [7,8–19,8]	7,27 (5,74–30,9) [6,95–11,6]	p1–2=0,6105 p1–3=0,3490 p1–4=0,0295 p 2–3=0,4158 p 2–4=0,0356 p 3–4=0,0480
АСТ	0,19 (0,13–0,7) [0,13–0,29]	0,28 (0,13–0,79) [0,15–0,54]	0,28 (0,13–1,21) [0,18–0,6]	0,21 (0,13–0,61) [0,13–0,315]	p1–2=0,0412 p1–3=0,1612 p1–4=0,8916 p 2–3=0,6728 p 2–4=0,0535 p 3–4=0,1669
АЛТ	0,31 (0,13–0,73) [0,15–0,42]	0,4 (0,15–1,59) [0,24–0,78]	0,38 (0,22–0,59) [0,27–0,54]	0,23 (0,14–0,68) [0,15–0,4]	p1–2=0,0086 p1–3=0,2601 p1–4=0,2504 p 2–3=0,4680 p 2–4=0,0005 p 3–4=0,0407
Коефіцієнт де Рітіса	0,86 (0,19–3,47) [0,73–0,91]	0,75 (0,13–4,6) [0,36–0,9]	0,9 (0,22–2,52) [0,58–1,49]	0,87 (0,27–2,84) [0,8–0,9]	p1–2=0,1992 p1–3=0,4698 p1–4=0,3501 p 2–3=0,2579 p 2–4=0,0389 p 3–4=0,9107
ГГТП	20 (5–43) [12–29]	16 (5–34) [12–20]	18 (13–35) [16–25]	16,5 (4–47) [11–22]	p1–2=0,1385 p1–3=0,6751 p1–4=0,3471 p2–3=0,1407 p2–4=0,6829 p3–4=0,2639

Дані результатів оцінювались за статистичним критерієм Манн-Уїтні. Вірогідність різниці була зафіксована серед показників білірубіну між групами стеатозу та групою без виявленої патології печінки, а також стеатогепатиту і фіброзу в порівнянні з групою без патології печінки. Це свідчить, що показник білірубіну при НАЖХП був вищим за його рівень без НАЖХП. Також вірогідність різниці простежувалася між рівнями АЛТ та АСТ при стеатозі та стеатогепатиті, а також між рівнем АЛТ при стеатогепатиті та фіброзі в порівнянні з групою без патології печінки. Був вірогідно вищим також коефіцієнт де Рітіса в порівнянні з групою стеатогепатиту та без патології печінки.

Отримані результати свідчать про те, що рівні білірубіну, АСТ, АЛТ та коефіцієнта де Рітіса є вищими за рівні печінки без НАЖХП. Проте, слід зазначити, що жоден з середніх показників не перевищував верхню межу норми.

Були також порівняні показники ліпідограми, оскільки, згідно з даними літератури, при НАЖХП

відбуваються порушення ліпідного обміну, відповідно повинні бути зафіксовані зміни ліпідів різних груп. Отримані дані свідчили про вірогідність різниці між показниками ТГ між групами стеатозу з групою фіброзу печінки (p1-3=**0,04351**) та групою без виявленої патології (p1-4=**0,00203**). Проте, як і в попередніх результатах, показники ліпідограми не перевищували межі норми, незважаючи на наявність НАЖХП.

Враховуючи, що навіть при діагностованій за допомогою УЗД клінічній формі НАЖХП дані біохімії кожної з підгруп не перевищували верхню межу норми, можна зробити висновок, що біохімічні показники функціонального стану печінки та ліпідограми не можуть бути діагностично цінними в постановці діагнозу, а також диференційній діагностиці різних клінічних форм НАЖХП.

А отже, був застосований  $C^{13}$ -МДТ з метою встановлення його інформативності в постановці діагнозу НАЖХП, а також виявлення ймовірної кореляції з біохімічними показниками. Результати його зображені в таблиці 3.

Сумарна концентрація міченого  $^{13}\text{CO}_2$  на 120 хвилині

	Стеатоз (n=10)	Стеатогепатит (n=12)	Фіброз (n=5)	Без патології (n=5)
$\Sigma$ $^{13}\text{CO}_2$	10,94±1,22%	11,69±0,48%	6,32±1,47%*	20,44±0,66%
Mv <sub>max</sub> 40/Cum40	0,3±0,19	0,37±0,79	0,22±0,15	0,93±0,54

\* Різниця вірогідна

Дані таблиці 3 розподілені відповідно до клінічної форми НАЖХП, а саме: визначене середнє значення  $^{13}\text{C}$  метациетинового тесту для стеатозу, стеатогепатиту, фіброзу та групи пацієнтів з печінкою без НАЖХП. Результати груп стеатозу та стеатогепатиту не відрізнялись вірогідно між собою, вірогідність різниці була між групами фіброзу та печінкою без патологічних змін, а також стеатоз та стеатогепатит вірогідно відрізнялись від фіброзу також.

Зокрема, у пацієнтів зі стеатозом середній показник сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  становив 10,94±1,22%, зі стеатогепатитом – 11,69±0,48%, при фіброзі його значення дорівнювало 6,32±1,47%, а у пацієнтів без виявленої НАЖХП – 20,44±0,66%.

Згідно з цими даними, у пацієнтів з печінкою без патологічних змін, показник антитоксичної функції печінки відповідав межах норми. У пацієнтів зі стеатозом за стеатогепатитом відповідав помірному зниженню функції печінки, а при фіброзі був майже втричі нижчим за інші показники та означав виражене зниження функції печінки.

Тому, можна сказати, що тест з використанням  $^{13}\text{C}$  метациетину є інформативним при встановленні стадії фіброзу печінки, суттєво знижений при стеатозі та стеатогепатиті, але не дозволяє віддиференціювати ці дві нозології одна від одної. Також, цей тест дозволяє провести диференційну діагностику між нормальною функцією печінки та патологічною, про що свідчить показник норми при обстеженні пацієнтів зі здоровою печінкою.

На підставі даних результатів було проведено за критерієм Пірсона кореляційний аналіз для виявлення взаємозв'язків між функцією печінки при  $^{13}\text{C}$ -метациетиновому тесті та попередньо визначеними біохімічними показниками, а також показни-

ками ліпидограми, коагулограми, демографічними та антропометричними показниками.

Сильний позитивний зв'язок був між фібриногеном при стеатозі ( $r=0,804$ ) та сильний негативний між ЛПНЩ ( $r=-0,878$ ) та дихальним тестом і ТГ ( $r=-0,933$ ) при фіброзі. Отже, при стеатозі буде вищим разом з результатом дихального тесту і рівень фібриногену. А при фіброзі поруч з низькими результатами  $\text{C}^{13}$  тесту, ЛПНЩ та ТГ будуть підвищені.

Отже, біохімічні маркери функціонального стану печінки є неінформативними в постановці діагнозу НАЖХП, а також у диференційній діагностиці її різних клінічних форм, оскільки жоден з маркерів не перевищував норму ні при одній з форм НАЖХП. Наявність фібротичних змін можна встановити не лише завдяки  $\text{C}^{13}$ -МДТ, а й в поєднанні з такими показниками ліпидограми, як ЛПНЩ та ТГ, які відповідно будуть підвищені в поєднанні з низькими результатами  $\text{C}^{13}$ -МДТ, в той час, як самі по собі вони виявились неінформативними в діагностиці НАЖХП.

#### Висновки.

1. У пацієнтів зі стеатозом середній показник сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  становить 10,94±1,22%, зі стеатогепатитом – 11,69±0,48%, при фіброзі його значення дорівнює 6,32±1,47%.

2. Результат  $\text{C}^{13}$ -МДТ <10% в поєднанні з рівнем ТГ >1,82 ммоль/л та ЛПНЩ >2,6 ммоль/л дозволяє діагностувати фіброз печінки у пацієнтів з ЦД 2 типу.

3. Результати  $\text{C}^{13}$ -МДТ при стеатозі та стеатогепатиті не відрізняються вірогідно між собою, проте відрізняються від результатів при фіброзі та при печінці без виявленої НАЖХП, а отже,  $\text{C}^{13}$ -МДТ є інформативним при постановці діагнозу НАЖХП у пацієнтів на ЦД 2 типу, вже на ранніх стадіях.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: возможные риски, механизмы развития и способы коррекции / Е. В. Колесникова // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 42.
- Кравчун Н. А. Особенности частоты и структуры сочетанной эндокринной патологии по данным клиники Института проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины / Н. А. Кравчун, О. В. Земляничина, И. В. Чернявская // Пробл. эндокрин. патол. — 2009. — № 1. — С. 12–15.
- Логонов А.С. Пункционная биопсия в диагностике хронических заболеваний печени / А.С. Логонов, Л.И. Аруин, С.Д. Шепелева, В.Д. Ткачев // Терап. архив. — 1996. — №2. — С. 5–7
- Павлов Ч. С. Биопсия и морфологическое исследование в диагностике хронических заболеваний печени неуточненной этиологии / Ч. С.Павлов, В. Б. Золоторевский, В. Т. Ивашкин и соавт. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т. XVII, № 1. — С. 90.
- Петрова Ю. Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом / Ю. Н. Петрова // Междунар. эндокринол. журн. — 2007. — № 6 (12). — С. 42–46.

6. Скрыпник И.Н. Неалкогольный стеатогепатит: современные подходы к диагностике и лечению // Медицина сегодня. — 2010. — №11—12. — С.331—331.
7. Павлов Ч. С. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч.С. Павлов, В.Б. Золоторевский, В.Т. Ивашкин [и др.] // Клини. Мед. — 2005. — Т. 83, № 12. — С. 58—60.
8. Урбанович А. М. Неалкогольный стеатогепатит у пацієнтів із ЦД 2 типу: сучасний погляд на проблему / А. М. Урбанович // Междунар. эндокрин. журн. — 2009. — № 2 (20). — С. 38—42.
9. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз // Український медичний часопис. — 2006. — № 1. — С. 89—95
10. Швець С.В. Современные неинвазивные методы диагностики печеночного фиброза / С.В. Швець // Семейна медицина. — 2008. — № 4. — С. 44—48.
11. Petrolati D. <sup>13</sup>C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation / D. Petrolati, G. Festi, L. De Berardinis [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. — 2003. — P. 785—790.
12. Adams L. A. Nonalcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, P. Angulo, K. D. Lindor // CMAJ. — 2005. — Vol. 172. — P. 889—905.
13. Goessling W. Increased liver chemistry in an asymptomatic patient/ W.Goessling, L.S. Friedman // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3. — P. 852—858.
14. Pinzani M. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets/ M. Pinzani, K. Rombouts // Dig Liver Dis. — 2004. — № 4(36). — P. 231—242
15. Tolman K.G. Narrative review: hepatobiliary disease in typ 2 diabetes mellitus / K.G. Tolman, V.Fonseka, M.H. Tan et al. // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 141. — P. 946—956.
16. Trombetta M. Type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study / M. Trombetta, G. Spiazzi, G. Zoppini et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. 24—27.

K. AKSENTIYCHUK

*Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky; Department of Therapy #1 of Postgraduation Education Lviv*

**RESULTS OF USING <sup>13</sup>C-METHACETINE TEST IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH VARIOUS CLINICAL FORMS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

The article analyzes the antitoxic liver function among patients with type 2 diabetes mellitus with different clinical forms of NAFLD using <sup>13</sup>C-methacetin breath test. Also investigated the connection between results and biochemical parameters of liver function. Studied the results of <sup>13</sup>C-MBT with steatosis, steatohepatitis and fibrosis. It is shown that due to <sup>13</sup>C-MDT NAFLD can be diagnosed in the early stages. Established that there is a strong negative correlation between <sup>13</sup>C-MDT and levels of LDL and triglycerides in the diagnosis of liver fibrosis.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, fibrosis, <sup>13</sup>C-methacetin breath test

**Стаття надійшла до редакції: 9.10.2012 р.**