

Предикторы фиброобразования у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа

А.К. Журавлёва,
Л.Р. Бобронникова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Целью исследования было изучить предикторы метаболических нарушений и их влияние на формирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Обследовано 125 пациентов: 61 пациент с НАЖБП и 64 больных с сочетанным течением НАЖБП и субкомпенсированного СД 2 типа. Контрольная группа состояла из 20 сопоставимых по возрасту и полу лиц. Результаты исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня матричной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и снижение тканевых ингибиторов металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) у пациентов с сочетанным течением заболеваний могут наблюдаться на ранних стадиях метаболических нарушений в печени и являются предикторами прогнозирования развития и прогрессирования фиброза печени. Наличие корреляционной взаимосвязи между содержанием и активностью трансаминаз свидетельствовало о том, что интенсивность фибротических реакций у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа зависит от активности ферментов цитолиза. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и показателем НОМА-IR и обратная – между содержанием адипонектина и НОМА-IR доказывает, что инсулинорезистентность является предиктором формирования и фактором риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и уровнем С-реактивного протеина (СРП) и обратная – между содержанием ТИМП-1 и СРП подтверждала участие последнего в развитии и прогрессировании фиброза печени, а взаимосвязь между содержанием ММП-1 и триглицеридов указывала на влияние гипертриглицеридемии в развитии фиброза печени у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа. Наличие различных стадий фиброза печени у пациентов с изолированным и сочетанным течением

* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

заболеваний свидетельствовало о том, что в формировании и прогрессировании фиброзных изменений в печени существенная роль принадлежала не только реакции воспаления печеночной паренхимы и выраженности жировой инфильтрации печени, а и нарушениям углеводного обмена. Сочетанное течение НАЖБП и СД 2 типа характеризуется усилением жировой инфильтрации печени и процессов фиброгенеза. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст пациентов более 45 лет, наличие артериальной гипертензии, дислипидемия, повышение уровня глюкозы крови натощак являются факторами, которые влияют на процессы фиброобразования в печени и находятся во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и воспалительными изменениями в ткани печени в условиях ее жировой инфильтрации.

Ключевые слова: фиброз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа.

Поражение печени при сочетанном течении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа характеризуется прогрессированием заболевания, поскольку наличие последнего значительно увеличивает риск фиброобразования в печени [1]. Прогрессирование НАЖБП зависит от активности воспалительного процесса и интенсивности фиброобразования печеночной ткани [1-3]. Течение НАЖБП зачастую является доброкачественным, однако неалкогольный стеатогепатит может прогрессировать до цирроза печени и печеночной недостаточности. Возникающий дисбаланс между адипоцитокинами при НАЖБП и СД 2 типа может приводить к нарушениям липидного и углеводного обмена, что также способствует процессам фиброобразования печени [4,5]. В настоящее время отсутствует комплексный анализ влияния гормонов жировой ткани на формирование и прогрессирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Показатели тяжести и скорости прогрессирования стеатоза и фиброза являются наиболее важными параметрами течения заболевания, а их определение имеет решающее значение для выбора терапевтической тактики и мониторинга этой категории пациентов [1,2,6]. Ранее считалось, что фиброз печени – необратимый процесс, в настоящее время предложена модель, в которой замещение соединительной тканью рассматривается как репаративный процесс – ответ на хроническое поражение печени [3,6,7]. Ключевая роль в процессе фиброобразования принадлежит активированным звездчатым клеткам печени, которые являются продуцентами протеинов и тканевых коллагеназ [8,9]. Накопление фибриллообразующего коллагена приводит к нарушениям как метаболической, так и синтетической функции печени [4,8,10].

До недавнего времени наиболее достоверным подходом в диагностике стеатогепатита и фиброза печени считалась биопсия печени, однако ут-

верждается, что проведение биопсии ограничено инвазивным характером процедуры, вариабельностью результатов и риском развития осложнений [7,11]. Поэтому значительный интерес представляет неинвазивная диагностика фиброза печени (ФП), поскольку он является связующим звеном между воспалением печеночной ткани и формированием цирроза. Неопределенность прогноза НАЖБП при сочетанном течении с СД 2 типа и возможность трансформации в цирроз печени при этих состояниях [2,11,12] диктует необходимость поиска предикторов и ранних неинвазивных маркеров ФП, ответственных как за инициацию воспалительного процесса в печени, так и за развитие фибротических изменений.

Цель исследования – изучить предикторы метаболических нарушений и их влияние на формирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 125 пациентов: 61 пациент с НАЖБП, и 64 больных с сочетанным течением НАЖБП и субкомпенсированного СД 2 типа. Контрольная группа (n=20) была максимально сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными. Средний возраст больных составил $56,4 \pm 4,6$ лет. Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей. Диагностику СД 2 типа проводили согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2005). Верификацию диагноза НАЖБП проводили на основании исследования функционального состояния печени (уровень трансаминаз, билирубина), а также ультразвукового исследования (УЗИ). Для характеристики функционального состояния печени определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатамино-

Оригинальні дослідження

Таблица 1. Клинико-биохимическая характеристика обследованных пациентов (M± m)

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа (n=20)	НАЖБП (n=61)	НАЖБП+СД 2 типа (n=64)	p
	1	2	3	
ИМТ	24,3±1,8	25,7± 3,7	36,28± 4,6	p ₁₋₂ =0,79 p ₁₋₃ =0,094 p ₂₋₃ = 0,08
АсАТ, ммоль/л	0,44±0,03	0,86±0,08	1,4±0,12	p ₁₋₂ =0,0006 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0005
АлАТ, ммоль/л	0,53±0,07	0,96±0,09	1,53±0,5	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ =0,21 p ₂₋₃ =0,32
АсАТ/АлАТ	0,63±0,3	0,76±0,7	1,06±0,9	p ₁₋₂ =0,89 p ₁₋₃ =0,75 p ₂₋₃ =0,79
ГГТП, МЕ/л	42,78±12,7	57,1±15,2	61,8±18,6	p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,52 p ₂₋₃ =0,84
ГКН, ммоль/л	4,01±0,7	6,19±1,2	7,8±1,4	p ₁₋₂ =0,22 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,39
HbA _{1c} , %	4,8±0,6	5,1±0,9	7,9 ±1,4	p ₁₋₂ =0,84 p ₁₋₃ =0,17 p ₂₋₃ =0,13
НОМА-IR	1,6±0,7	3,6±0,24	5,1±0,39	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,002
ТГ, ммоль/л	1,5±0,4	4,1±0,8	5,3±1,2	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,41
ОХС, ммоль/л	4,2±0,8	4,91±0,7	5,64±0,81	p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,28 p ₂₋₃ =0,50
ХС ЛПВП	5,2±0,6	4,6±0,4	4,1±0,6	p ₁₋₂ =0,39 p ₁₋₃ =0,27 p ₂₋₃ =0,50
ХС ЛПНП	0,92±0,2	1,4±0,1	1,8±0,4	p ₁₋₂ =0,01 p ₁₋₃ =0,15 p ₂₋₃ =0,35
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	226,0±23	212,0±38	202,0±44	p ₁₋₂ =0,80 p ₁₋₃ =0,72 p ₂₋₃ =0,86
Фибронектин, кг/мл	340,5±18,0	395,0±17,2	486,0±10,2	p ₁₋₂ =0,052 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
СРП, мг/л	2,85±0,21	7,75±0,28	8,64±0,34	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,05
ФНО-α, пг/мл	5,26 ± 1,3	10,2 ± 1,4	16,0 ± 2,2	p ₁₋₂ =0,028 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,03
Адипонектин, мкг/мл	15,7±0,97	12,6±1,2	7,1±1,5	p ₁₋₂ =0,096 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,049

трансферазы (АсАТ), соотношение АсАТ/АлАТ и γ-глутаматтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови по общепринятым методикам. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assessment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле: НОМА-IR = инсулин, мкЕД/мл × глюкоза, ммоль/л/22,5. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Содержание фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Протеиновый контур» (С.-Петербург, РФ). Концентрацию адипонектина в сыворотке венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа наборами реактивов DRG (США).

Для определения наличия и степени фиброза печеночной ткани, а также оценки некровоспалительной активности использовали диагностическую панель ФиброМакс, основанную на комбинации прямых и косвенных маркеров ФП. Проводили оценку биохимических показателей крови: АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, глюкозы, холестерина общего, ТГ, гаптоглобина, креатинина, альфа-2-макроглобулина (острофазовый протеин, активирующий звездчатые клетки), аполипопротеина А1 (составная часть внеклеточного матрикса). Показатели фиброза измерялись по шкале от 0,00 до 1,00, которая отображает стадию фиброза (F0, F1, F2, F3, F4) и степень некровоспалительного процесса (A0, A1, A2, A3) по общепринятой международной системе METAVIR.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.0 с использованием критерия *t* Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При анализе функционального состояния печени у пациентов с изолированным ва-

риантом течения заболевания и при сочетании НАЖБП и СД установлены достоверные различия активности цитолиза (**табл.1**).

У пациентов 3-й группы отмечалось достоверное повышение АлАТ в 2,5 раза у 62,3% пациентов и АсАТ в 2,3 раза у 48,5% ($p < 0,05$), тогда как эти показатели у пациентов с НАЖБП (2-я группа) были повышены соответственно в 1,8 раза у 38% и в 1,6 раза у 27,5% пациентов ($p < 0,05$). Отмечалось повышение ГГТП в 1,2 раза у 24,5% пациентов и ЩФ в 1,1 раза у 16,2% ($p < 0,05$) у пациентов 3-й группы. Гипербилирубинемия (в 1,2 раза, $p < 0,05$) определялась у 12% пациентов 3-й группы. Соотношение АсАТ/АлАТ было выше у пациентов с сочетанным течением заболевания и составило $1,06 \pm 0,9$ ($p < 0,05$), индекс НОМА-IR в 1,6 раза превышал показатели пациентов 2-й группы ($p < 0,05$). Нарушения липидного спектра крови характеризовались ростом уровня общего ХС в сыворотке крови в 1,4 раза у 47,2% пациентов 3-й группы ($p < 0,05$), тогда как у пациентов 2-й группы преобладала гипертриглицеридемия: уровень ТГ был повышен в 2,1 раза у 62,1% пациентов ($p < 0,05$). Отмечено снижение уровня тромбоцитов в сыворотке крови у 24% пациентов с сочетанным течением заболеваний и у 12% пациентов с НАЖБП, что свидетельствовало об увеличении активности воспалительного процесса в печени и вероятности развития фиброзных изменений в печени.

Анализ показателей коагуляционного гемостаза выявил повышение содержания в сыворотке крови фибронектина в 1,4 раза у пациентов с сочетанным течением заболевания в сравнении с контролем ($p < 0,05$), что способствовало прогрессированию апоптоза печеночных клеток. Установлено достоверное повышение показателя HbA_{1c} у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП, что свидетельствовало о негативном влиянии нарушений углеводного обмена на метаболические нарушения в печени ($p < 0,05$).

Уровень С-реактивного пептида (СРП) в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных ($p < 0,05$).

Наибольшее увеличение (в 2,1 раза) наблюдалось у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП ($p < 0,05$).

Полученные данные о влиянии гормонов жировой ткани на течение НАЖБП доказывают возможность участия этих гормонов в прогрессировании метаболических нарушений в печени и развитии фиброгенеза. При анализе гормональных показателей в группах обследованных больных наблюда-

лось достоверное увеличение уровня ФНО- α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение показателя в 4,1 раза ($p < 0,001$) наблюдалось при сочетании НАЖБП и СД 2 типа (**табл.2**). Уровень адипонектина у пациентов с сочетанным течением заболеваний был ниже, чем у пациентов 2-й группы и контрольной группы ($p < 0,001$). Установлена обратная связь между уровнем адипонектина и глюкозы ($r = -0,36$; $p < 0,001$), индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r = -0,32$; $p < 0,001$). Наличие корреляционной взаимосвязи между уровнем адипонектина и АлАТ ($r = -0,29$; $p < 0,05$) подтверждает участие адипонектина в альтерации печеночной паренхимы на стадиях трансформации стеатоза в стеатогепатит и фиброобразования в печени. Зарегистрировано достоверное увеличение содержания ФНО- α ($p < 0,05$) с максимальными показателями при сочетанном течении заболевания, что связано с развитием воспалительного процесса в печени.

При анализе содержания прямых маркеров ФП установлено достоверное повышение активности матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) у пациентов обеих групп, причем максимальные показатели отмечались у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа, что подтверждает гипотезу о том, что сочетание НАЖБП и СД 2 типа способствует процессам гиперэкспрессии ММП, ускорению разрушения внеклеточного матрикса и формированию фиброза. У пациентов обеих групп наблюдалось достоверное повышение ММП-1 с максимальными значениями при сочетанном течении заболевания ($p < 0,05$). Также установлено снижение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в сравнении с группой контроля и изолированным течением НАЖБП. Установленная обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ММП-1 и общего белка сыворотки крови ($r = -0,36$; $p < 0,05$) свидетельствует о формировании воспалительного процесса в печени с дальнейшим развитием фиброза.

Таблица 2. Содержание прямых маркеров фиброза печени у обследованных пациентов ($M \pm SD$)

Показатели	Контрольная группа (n=20)	НАЖБП (n=61)	НАЖБП + СД 2 типа (n=64)	p
ММП-1, нг/мл	1,4 \pm 0,05	2,3 \pm 0,1	3,5 \pm 0,12	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,002$
ТИМП-1, нг/мл	142,4 \pm 21,5	133,6 \pm 20,2	121,6 \pm 17,8	$p_{1-2} = 0,10$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,03$

Результаты исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня ММП-1 и снижение (нет снижения – стоит убрать или подать иначе) ТИМП-1 у пациентов с сочетанным течением заболевания могут наблюдаться на ранних стадиях метаболических нарушений в печени и являются предикторами прогнозирования развития и прогрессирования фиброза печени. Установленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем адипонектина и ТИМП-1 ($r=0,56$, $p<0,05$) и обратная между уровнем адипонектина и ММП-1 ($r=-0,54$, $p<0,05$) свидетельствовала о том, что по мере снижения уровня адипонектина в сыворотке крови усиливается активность маркеров ФП, что подтверждает его участие в развитии и прогрессировании ФП у пациентов с сочетанным течением заболевания. Наличие корреляционной взаимосвязи между содержанием ММП-1 и активностью АлАТ ($r=0,76$, $p<0,05$) и АсАТ ($r=0,64$, $p<0,05$) свидетельствовало о том, что интенсивность фибротических реакций у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа зависит от активности ферментов цитолиза. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и показателем НОМА-IR ($r=0,74$, $p<0,05$) и обратная – между содержанием адипонектина и НОМА-IR ($r=-0,52$, $p<0,05$) доказывает, что инсулинорезистентность является предиктором формирования и фактором риска прогрессирования ФП у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и уровнем СРП ($r=0,68$; $p<0,05$) и обрат-

ная между содержанием ТИМП-1 и СРП ($r=-0,44$, $p<0,05$) подтверждали участие СРП в развитии и прогрессировании ФП, а взаимосвязь между содержанием ММП-1 и ТГ ($r=0,56$, $p<0,05$) указывала на влияние гипертриглицеридемии в развитии ФП у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа.

При оценке результатов проведенного теста ФиброМакс средние показатели фиброза в 1-й группе пациентов составили $0,19\pm 0,02$ ($p<0,05$), показатель активности некрвоспалительного процесса – $0,16\pm 0,03$ ($p<0,05$), что соответствовало отсутствию фиброза (F0) и гистологической активности (A0). У 27% пациентов 3-й группы показатели фиброзообразования находились в пределах $0,32\pm 0,05$ ($p<0,05$), что соответствовало стадии F1 (портальный фиброз без образования септ) и минимальной гистологической активности A1 – $0,34\pm 0,04$ ($p<0,05$); у 18% показатели портального фиброза с наличием единичных септ были в пределах $0,58\pm 0,07$ ($p<0,05$) (F2) и умеренной активности $0,54\pm 0,04$ ($p<0,05$) (A2) и у 7,5% пациентов – $0,69\pm 0,07$ ($p<0,05$) (F3) – фиброз множественных портоцентральных септ без цирроза и высокой гистологической активности A3 – $0,82\pm 0,09$ ($p<0,05$). При изучении данных пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа в 58% случаев преобладал фиброз 1 и 2 степени, у 12% пациентов наблюдалась 3-я степень фиброза. Установлена корреляционная взаимосвязь между степенью активности воспаления и тяжестью фиброза в печени ($r=0,54$; $p<0,05$).

Наличие различных стадий фиброза печени у пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания свидетельствовало о том, что в формировании и прогрессировании фиброзных изменений в печени существенная роль принадлежала не только реакции воспаления печеночной паренхимы и выраженности жировой инфильтрации печени, но и нарушениям углеводного обмена.

С целью установления предикторов прогрессирования ФП был проведен корреляционный анализ между маркерами ФП и метаболическими показателями у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа (табл.3).

Согласно степени ФП пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа пациентов – ФП 0-1 степени и 2-я группа с ФП 2-3-й степени. Установлено, что средний возраст пациентов без фиброза составил $43\pm 3,1$ лет, с признаками ФП – $46\pm 3,2$ года. В группе с признаками ФП в 97% случаев был повышен ИМТ, у 56% пациентов сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ), в 47% случаев – патология били-

Таблица 3. Клинико-метаболические особенности у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от степени фиброза печени (M \pm SD)

Показатели	ФП 0-1 ст. (n=18)	ФП 2-3 ст. (n=21)	P
Возраст	43 \pm 13,1	46 \pm 11,2	0,45
ИМТ	28 \pm 5,9	32 \pm 6,8	0,059
Артериальная гипертензия (%)	29	68	
НОМА-IR	3,6 \pm 2,7	5,8 \pm 4,0	0,055
АлАТ, ммоль/г•л	0,88 \pm 0,2	1,38 \pm 0,8	0,01
АсАТ/АлАТ	0,97 \pm 0,30	1,09 \pm 0,48	0,37
ГГТП, Ед/л	4,8 \pm 3,4	7,8 \pm 3,8	0,01
ОХС, ммоль/л	4,6 \pm 2,8	6,5 \pm 3,9	0,09
Триглицериды, ммоль/л	3,1 \pm 1,27	5,6 \pm 3,67	0,009
HbA _{1c} (%)	6,9 \pm 3,2	7,6 \pm 2,5	0,44
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	7,6 \pm 3,5	8,8 \pm 2,2	0,20
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	222 \pm 38	180 \pm 52	0,03
СРП	5,75 \pm 3,28	8,64 \pm 4,34	0,026
ТИМП-1, нг/мл	165,4 \pm 82,5	105,0 \pm 58,2	0,01
Адипонектин, нг/мл	11,2 \pm 2,4	7,5 \pm 1,8	0,02

арной системы и в 67% – наличие хронического панкреатита ($p < 0,05$). Также отмечалось увеличение показателя НОМА-IR до $5,8 \pm 4,2$ ($p < 0,05$), уровней АЛАТ и ГГТП в 2,5 раза, соотношения АЛАТ/АсАТ > 1 и достоверно максимальные показатели ГКН, НbA1c, ОХС и ТГ при наличии ФП 2-3-й степени. Пациенты с ФП 2-3-й степени имели достоверно более низкие концентрации адипонектина ($7,5 \pm 1,8$ нг/мл против $11,2 \pm 2,4$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст пациентов более 45 лет, наличие АГ, дислипидемия, повышение уровня ГКН являются факторами, которые влияют на процессы фиброобразования в печени и находятся во взаимосвязи с ИР и воспалительными изменениями в ткани печени в условиях ее жировой инфильтрации.

Выводы

Сочетанное течение НАЖБП и СД 2 типа характеризуется усилением жировой инфильтрации печени и процессов фиброгенеза.

Абдоминальное ожирение является ключевым фактором потенцирования метаболических нарушений в печени, что приводит к развитию воспаления и фиброза печеночной ткани.

Определение неинвазивных предикторов ФП (ММП-1, ТИМП-1) в комбинации с биохимическими маркерами (содержание в сыворотке крови АсАТ, АЛАТ, соотношения АЛАТ/АсАТ) и количество тромбоцитов указывает на наличие ФП у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Факторами, которые вызывают ФП при НАЖБП и СД 2 типа в условиях ИР, являются нарушение углеводного обмена, воспаление, гиперпродукция цитокинов (ФНО- α), дисбаланс адипоцитокинов, гиперкоагуляция крови и дисбаланс протеиназо-ингибиторной системы.

Список использованной литературы

1. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справочник поликлинического врача. 2008, № 3, 77-80. (Drapkina O.M. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // Reference book of polyclinical doctor. 2008, N 3, 77-80).
2. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія. 2010, № 4 (54), 816. (Babak O.Ya. Reasons and metabolic consequences of non-alcoholic fatty liver disease // Contemporary Gastroenterology. 2010, N 4 (54), 816).
3. Lewis J.R., Mohanty S.R. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update // Digestive Diseases and Sciences. 2010, 55, 560-578.
4. Мамаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2008, 17, № 4, 35-39. (Mamaev S.N., Bogomedova N.V., Bogomolov P.O. Cytokine system in non-alcoholic steatohepatitis // Ros. Zhurnal gastroenterol., hepatol., coloproctol. 2008, 17, N 4, 35-39).
5. Bugianesi E., Pagotto U., Maninieta R. Plasma adiponectin in non-alcoholic fatty liver is related to hepatic insulinresistance and hepatic fat content, not to liver disease severity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 90, 3498-3504.
6. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України. 2009, № 1-2 (206-207), 63-65. (Tkach S.M. Distribution, course, diagnostics and strategy of non-alcoholic fatty liver disease treatment // Zdorov'ya Ukrainy. 2009, N 1-2 (206-207), 63-65).
7. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины // Новости мед. фарм. 2011, № 4, 354. (Chernyavskiy V.V. Non-alcoholic fatty liver disease as an integral problem of internal medicine // Novosti med. pharm. 2011, N 4, 354).
8. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM. 2010, 103, 71-83.
9. Nagymasi K., Reismann P., Racz K., Tulassay Z. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // Orv. Hetil. 2009, 150, N 48, 2173-2181.
10. Катеренчук В.І. Цукровий діабет типу 2. Діагностика та лікування на стадії предіабету // Міжнар. ендокринол. журн. 2007, № 2 (8), 52-58. (Katerenchuk V.I. Type 2 diabetes mellitus. Diagnostics and treatment on the prediabetes stage // Mizhnarodnyi endokrynol. Zhurnal. 2007, N 2 (8), 52-58).
11. Obaiz M., Younossi M.J., Nugent C. Panel for obesity (relate steatohepatitis (NASH)) // Obes. Surg. 2008, 18, 1430-1437.
12. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator // Cell Biochem. Funct. 2009, 27, N 7, 407-416.

(Надійшла до редакції 19.03.2014)

Предиктори фіброзоутворення в пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та цукрового діабету 2 типу

А.К. Журавльова, Л.Р. Боброннікова

Харківський національний медичний університет

Резюме. Метою дослідження було вивчити предиктори метаболічних порушень та їх вплив на формування стеатозу і фіброзу печінки в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Обстежено 125 пацієнтів із НАЖХП та ЦД 2 типу: 61 пацієнт із НАЖХП і 64 хворих із поєднаним перебігом НАЖХП та субкомпенсованого ЦД 2 типу. Контрольна група складалася з 20 співставних за віком і статтю осіб. Результати дослідження свідчать про те, що підвищення рівня матричної металопротеїнази-1 (ММП-1) і зниження тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТИМП-1) у пацієнтів із поєднаним перебігом захворювання можуть спостерігатися на ранніх стадіях метаболічних порушень у печінці та є предикторами прогнозування розвитку і прогресування фіброзу печінки. Наявність кореляційного взаємозв'язку між вмістом і активністю трансаміназ свідчило про те, що інтенсивність фібротичних реакцій у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу залежить від активності ферментів цитолізу. Достовірний кореляційний взаємозв'язок між вмістом ММП-1 та показником НОМА-IR і зворотний – між вмістом адипонектину і НОМА-IR доводить, що інсулінорезистентність є предиктором формування і фактором ризику прогресування фіброзу печінки в пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу. Достовірний коре-

Оригінальні дослідження

ляційний зв'язок між вмістом ММП-1 та рівнем С-реактивного протеїну (СРП) і зворотний – між вмістом ТІМП-1 і СРП підтверджує участь СРП в розвитку і прогресуванні фіброзу печінки, а взаємозв'язок між вмістом ММП-1 і тригліцеридами вказує на вплив гіпертригліцеридемії на розвиток фіброзу печінки в пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу. Наявність різних стадій фіброзу печінки в результатах проведеного тесту ФіброМакс у пацієнтів з ізольованим та поєднаним перебігом захворювання свідчить про те, що у формуванні та прогресуванні фіброзних змін у печінці суттєва роль належить не тільки реакції запалення печінкової паренхіми і виразності жирової інфільтрації печінки, а й порушенням вуглеводного обміну. Поєднаний перебіг НАЖХП та ЦД-2 характеризується підсиленням жирової інфільтрації печінки та процесів фіброгенезу. Отримані дані свідчать про те, що вік пацієнтів більше 45 років, наявність артеріальної гіпертензії, дисліпідемія, підвищення рівня глюкози натще є факторами, які впливають на процеси фіброзування в печінці знаходяться у взаємозв'язку з інсулінорезистентністю і запальними змінами в тканині печінки в умовах її жирової інфільтрації.

Ключові слова: фіброз печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу.

Predictors of fibrosis formation in patients with combined course of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

A.K. Zhuravlyova, L.R. Bobronnikova

Kharkiv National Medical University

Summary. The aim of the investigation was to study the predictors of metabolic disturbances and their effect on liver steatosis and fibrosis formation in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) combined with type 2 diabetes mellitus (DM). 125 patients with NAFLD and DM type 2 were examined: 61 patients with NAFLD and 64 patients with combined course of NAFLD and subcompensated type 2 DM. The control group consisted of 20 persons comparable by age and sex. The results of the investigation testify that the increases of MMP-1 and TIMP-1 levels in patients with combined

course of diseases may occur on early stages of metabolic disturbances in liver and appear to be the prognostic predictors of liver fibrosis development and progression. The presence of correlation relationship between the content and the activity of transaminases indicates that intensity of fibrotic reactions in patients with combined course of NAFLD and type 2 DM depends on the activity of cytolysis enzymes. Reliable correlation between the content of MMP-1 and HOMA-IR index and inverse relationship between the content of adiponectin and HOMA-IR demonstrates insulinresistance as the predictor of formation and the risk factor of liver fibrosis progression in patients with combined course of NAFLD and type 2 DM. Positive correlation between the content of MMP-1 and the level of CRP and inverse correlation between the content of TIMP-1 and CRP confirm the role of CRP in liver fibrosis progression, and the correlation between the content of MMP-1 and triglycerides shows the influence of hypertriglyceridemia on the development of liver fibrosis in patients with combined course of NAFLD and type 2 DM. The presence of different stages of liver fibrosis on the results of FibroMax test in patients with isolated NAFLD and with combined course of the diseases testifies that formation and progression of fibrotic changes in liver depends not only on inflammatory reaction of liver parenchyma and severity of fatty liver but also on the disturbances of carbohydrate metabolism. The combined course of NAFLD and type 2 DM is characterized by exacerbation of fatty liver infiltration and processes of fibrogenesis. These findings indicate that the age of patients greater than 45 years old, the presence of arterial hypertension, dyslipidemia, the increase of fasting plasma glucose level are the factors that affect the processes of liver fibrosis and correlate with insulinresistance and inflammatory changes in fatty liver tissue.

Keywords: liverfibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus.