

УДК: 616.36-003.826-06: (616.379-008.65+616.12-005.4)-072.7

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ
З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ
У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ
ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Є.Я. Склярів, Х.Б. Аксентійчук, Н.В. Курляк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: цукровий діабет, стеатоз, стеатогепатит, фіброз, ішемічна хвороба серця, 13С-метацетиновий дихальний тест, формула Forns.

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ
С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Е.Я. Склярів, К.Б. Аксентійчук, Н.В. Курляк

В последнее время все больше исследований ориентированы на неинвазивную диагностику неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Среди существующих диагностических тестов 13С-метацетиновый дыхательный тест (13С-МДТ) позволяет оценить антиоксидативную функцию печени, определить ее метаболическую ёмкость и вычислить количество действующих гепатоцитов.

Задачей нашего исследования было сравнение ультрасонографических, биохимических показателей, формул определения фибротических изменений и 13С-МДТ у пациентов с НАЖБП в сочетании с ИБС и СД 2 типа.

Диагностику тяжести течения НАЖБП у пациентов с ИБС желателно проводить с учетом данных ультрасонографии печени, определением уровня печеночных трансаминаз и оценкой результатов 13С-метацетинового теста, скорость метаболизма которого и кумулятивная доза отражают нарушения функционального состояния и начальные проявления фибротических изменений в паренхиме печени.

Ключевые слова: сахарный диабет, стеатоз, стеатогепатит, фиброз, ишемическая болезнь сердца, 13С-метацетиновый дыхательный тест, формула Forns.

**THE FUNCTIONAL STATEMENT OF THE LIVER IN PATIENTS WITH
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE COMBINED WITH TYPE 2
DIABETES AND CORONARY HEART DISEASE**

E.Ya. Sklyarov, K.B. Aksentychuk, N.K. Kurliak

Recently, more and more researches is focused on the noninvasive diagnosis of NAFLD, following existing diagnostic tests ¹³C-methacetin breath test (¹³C-MBT) which captures the antitoxic function of the liver, to determine its metabolic capacity and calculate the number of active hepatocytes. The aim of this examination was to compare the ultrasonographic, biochemical parameters, formulas determining the presence of fibrotic changes and ¹³C-MBT patients with NAFLD combined with coronary artery disease and type 2 diabetes. **Conclusion:** Diagnosis NAFLD severity of coronary heart disease in patients with conduct preferably includes data ultrasonography of the liver, liver transaminase levels definition and assessment of ¹³C-methacetin test metabolic rate and cumulative dose which reflect the functional state of the breach and the initial manifestations of fibrotic changes in the liver parenchyma.

Key words: diabetes mellitus, steatosis, steatohepatitis, liver fibrosis, coronary heart disease, ¹³C-methacetin breath test, Forns formula.

Вступ. Жирова інфільтрація печінки, не пов'язана з прийомом алкоголю, найчастіше діагностується на тлі метаболічного синдрому. У більшості випадків ця патологія поєднується з ожирінням, у 10-55% – з цукровим діабетом (ЦД), у 27-92% – з дисліпідемією та подальшим розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС) [1].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) включає спектр таких станів, як стеатоз, стеатогепатит та кінцеву стадію хвороби у вигляді фіброзу. Поширеність цього захворювання у чоловіків і жінок є однаковою, проте у жінок частіше зустрічається тяжкий перебіг. Основний пік захворюваності припадає на 35-45-річний вік [2].

Як правило, НАЖХП має безсимптомний, латентний перебіг і часто виявляється при випадковому обстежен-

ні. У більшості пацієнтів (48–100%) клінічні симптоми, що характерні для НАЖХП, відсутні. Однак, при детальному зборі анамнезу можна виявити астеновегетативний (83%) та диспептичний синдроми (77%), у 75% випадків знаходять гепатомегалію [3].

При лабораторних обстеженнях може відмічатись помірне підвищення аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), іноді зростає рівень лужної фосфатази (ЛФ) [4].

Ультрасонографія є ефективним методом виявлення різних стадій НАЖХП, проте однозначне заключення щодо жирового переродження печінки можна робити лише в тих випадках, коли накопичення жиру більше ніж в 1/3 печінкових клітин. Локальну жирову інфільтрацію іноді

важко буває відрізнити від інших вогнищевих захворювань печінки [5].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дозволяє якісно оцінити стан печінки, є високоточною і надійною. Проте даний метод є дорогим та надто складним для моніторингу жирової хвороби печінки [6].

«Золотим стандартом» щодо верифікації жирового переродження печінки вважається біопсія печінки. Однак, існує ряд обмежень щодо широкого застосування цього методу. До них, зокрема, належать потенційний ризик розвитку низки ускладнень, пов'язаних з інвазивним характером процедури, невірна інтерпретація даних гістологічного дослідження у зв'язку зі значною розбіжністю результатів у різних біоптатах, отриманих з одного сегмента печінки. До того ж відсутність методів лікування з доведеною ефективністю, в свою чергу, робить недоцільним таке складне обстеження [7, 8].

Разом з тим, все більше досліджень орієнтовані на неінвазивну діагностику НАЖХП, а саме: визначення маркерів фіброзу (карбокситермінальний пептид проколагену I, амінотермінальний пептид проколагену III, колаген 4-го типу і його фрагментів, гіалууронова кислота, ламінін і його фрагменти, металопротеїнази, тканинні інгібітори металопротеїназ, трансформівний фактор росту β), використання розрахункових формул (Forns, Angulo, Apri, Fib-4), що дозволяють визначити наявність фібротичних змін [9, 10].

Серед існуючих діагностичних тестів 13С-метацетиновий дихальний тест (13С-МДТ) дає змогу оцінити ан-

титоксичну функцію печінки, визначити її метаболічну ємність та вирахувати кількість діючих гепатоцитів.

13С-МДТ використовується для оцінки мікросомальної функції печінки і ступеня важкості захворювання, а також для оцінки розвитку жирової інфільтрації печінки. Для цього визначається швидкість накопичення дози 13С за годину (швидкість метаболізму) і відсоток накопиченої дози (ємність метаболізму). За даними тесту може бути встановлена кореляція ступенів цирозу А,В,С за Чайлд-П'ю і ємність метаболізму [11].

Завданням нашого дослідження було порівняння ультрасонографічних і біохімічних показників, формул визначення наявності фібротичних змін та 13С-МДТ у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ІХС та ЦД 2 типу.

Матеріали та методи дослідження.

У дослідженні взяли участь 52 пацієнта з ЦД 2 типу в поєднанні з ІХС (чоловіків – 22, жінок – 30, у віці від 43 до 82 років, середній вік $60,94 \pm 0,82$ років).

В якості контролю було обстежено 50 пацієнтів з ІХС, що не хворіли на ЦД 2 типу (чоловіків – 18, жінок – 32, середній вік $60,26 \pm 1,27$ років). Групи хворих були рандомізовані за віком та статтю.

Діагноз ЦД 2 типу базувався на клінічному дослідженні, показниках рівня глікемії в плазмі венозної та капілярної крові, Hb A1c в крові згідно з Наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р.

Діагноз НАЖХП встановлювався за допомогою ультразвукового сканування морфологічного стану печінки на апараті Aloka SSD 630, з врахуванням розмірів, ехогенності та рів-

номірності ехоструктури печінкової паренхіми, розмірів селезінки. Клінічна форма НАЖХП визначалась за наступними критеріями: стеатоз – дифузне посилення ехогенності паренхіми печінки на тлі незначного збільшення її розмірів (ехогенність печінки була значно вищою ніж ехогенність нормальних нирок або поперекового м'язу); стеатогепатит – гіперехогенність паренхіми печінки та незначне розширення порталної вени (більше 13 мм у діаметрі). Такі зміни, як груба внутрішня ехоструктура печінки, перипортальний фіброз, портална гіпертензія, можлива дистальна акустична тінь, спостерігались при фібротичному ураженні печінки [12].

Загальноприйняті лабораторні методи включали клінічний аналіз крові та сечі, визначення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки визначали наступні біохімічні показники: рівень загального білірубіну, активність сироваткових амінотрансфераз – АлАТ, АсАТ, показники ліпідограми (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ).

Для визначення ступеня ураження печінки всім хворим проводили 13С-МДТ. У ході тесту отримували десять дихальних проб: початкову – до прийому тестового сніданку (75 мг 13С-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 проводилась шляхом побудови графіка кривої, завдяки апарату IRIS 13С. Дані анти-

токсичної функції оцінюються на підставі сумарної концентрації міченого 13СО₂ на 120-ій хвилині [13].

Наявність фібротичних уражень печінки проводилась за формулами: P. Angulo, Forns, Fib-4, Apri.

На підставі зібраної інформації було створено базу даних. Статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері IBM PC/Intel Celeron 1,86 ГГц методом варіаційної статистики за допомогою програмного пакету «Statistica for Windows 6.0.» та Microsoft Office Excel 2007. Показники кожного із досліджуваних параметрів об'єднували у варіаційні рядів. При нормальному розподілі варіант ряд описували середнім арифметичним (М) і стандартною похибкою середнього арифметичного (m). У цьому випадку обчислювали довірчий інтервал при значенні довірчої ймовірності (p=0,05; 95%).

Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно отриманих клініко-лабораторних даних, у пацієнтів рівень ЗХ, ХС ЛПВГ, ТГ при ІХС та ЦД 2 типу був достовірно вищим, ніж у пацієнтів контрольної групи з ІХС. Разом з тим не відмічено будь-якої різниці між показниками білірубіну, АлАТ та АсАТ у хворих обох груп (табл. 1).

За даними УЗД, серед пацієнтів, які хворіли на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу, стеатоз був діагностований у 24 (46,15 %) хворих, стеатогепатит – у 18 (34,61 %), фіброз – у 5 (9,62 %). У 5 обстежених пацієнтів не було виявлено ознак НАЖХП. У той же час, у групі контролю НАЖХП була діагносто-

Таблиця 1.

Біохімічні показники пацієнтів з ЦД 2 типу та групи контролю без ЦД

	Пацієнти з ІХС та ЦД 2 типу (n=52)	Пацієнти з ІХС (n=50)	p*
Білірубін	10,43 (5,74-53,76) [6,95-14,15]	9,27 (5,6-35,01) [6,95-15,0]	0,678
АсАТ	0,23 (0,13-1,21) [0,13-0,36]	0,24 (0,13-1,08) [0,17-0,34]	0,165
АлАТ	0,32(0,13-1,59) [0,15-0,49]	0,31(0,12-1,79) [0,22-0,62]	0,109
АсАТ/АлАТ	0,86(0,13-4,6) [0,67-0,9]	0,72(0,096-7,2) [0,42-0,95]	0,095
ЗХ	5,48(1,95-4,87) [4,83-6,4]	4,99(2,9-15,5) [4,08-5,89]	0,001
ХС ЛПНГ	3,03(0,83-6,55) [2,63-3,53]	3,26(1,4-6,02) [2,8-3,8]	0,137
ХС ЛПДНГ	0,68(0,12-4,4) [0,5-0,9]	0,65(0,35-1,34) [0,56-0,76]	0,223
ХС ЛПВГ	2,8(0,63-3,5) [2,0-3,0]	0,97(0,33-2,12) [0,66-1,31]	0,001
ТГ	2,0(0,44-7,65) [1,43-3,195]	2,0(0,44-7,65) [1,43-3,2]	0,001

Примітка: * - достовірність різниці

вана у 15 пацієнтів (30%), серед яких у 8 (16 %) – стеатоз, у 7 (14 %) – стеатогепатит. Враховуючи наявність різних форм НАЖХП у пацієнтів з ЦД 2 типу та ІХС, доцільно було порівняти рівні білірубіну, АлАТ та АсАТ при стеатозі, стеатогепатиті і фіброзі (табл. 2).

При порівнянні біохімічних показників між підгрупами НАЖХП бу-

ла зафіксована достовірність різниці між рівнем білірубіну, АсАТ та АлАТ у групі стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу в порівнянні з групою без виявленої НАЖХП.

Аналіз математичної формули розрахунку фібротичних змін у пацієнтів з різними клінічними формами НАЖХП показав, що серед запропо-

Таблиця 2.

Біохімічні показники у хворих з різними клінічними формами НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу та ІХС

	Стеатоз (n=24)	Стеатогепатит (n=18)	Фіброз (n=5)	Без НАЖХП (n=5)	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]	p1-4<0,02 p2-4<0,03 p3-4<0,04
АсАТ	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<0,04 p2-4<0,05
АлАТ	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<0,01 p2-4<0,001 p3-4<0,04
ГГТП	20 (5-43) [12-29]	16 (5-34) [12-20]	18 (13-35) [16-25]	16,5 (4-47) [11-22]	p>0,05

Примітка: p - достовірність різниці <0,05.

нованих формул Angulo, Forns, Fib-4, Apri найдостовірнішим виявився метод Forns, який дозволив у достатній мірі відокремити фіброз від стеатогепатиту та стеатозу (табл. 3).

Відмічалась позитивна кореляція між формулами Angulo, Fib 4, Apri, серед яких формула Forns мала найбільше значення для діагностики НАЖХП.

За даними ІЗС-МДТ, у 24 пацієнтів (46%) з ІХС та ЦД 2 типу виявлені істотні зміни пригнічення швидкості метаболізму та зниження антитоксичної функції печінки, які спостерігаються при стеатозі, у 18 (35%) – при стеатогепатиті, у 5 (10%) – при фіброзі. Крім того, відмічено збільшення діаметру v. portae при стеатогепатиті та фіброзі (табл. 4, 5).

Таблиця 4.

Результати застосування ІЗС-метацетинового тесту у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ІХС

	Швидкість метаболізму (%ІЗС/год)	Кумулятивна доза на 40 хв (%ІЗС)	Кумулятивна доза на 120 хв (%ІЗС)	v. portae, мм
Стеатоз (24)	20,24±0,71	0,3±0,19	16,64±0,86	11,44±0,22
Стеатогепатит (18)	17,05±0,99	0,37±0,79	14,37±2,01	13,53±0,17
Фіброз (5)	6,32±1,47	0,22±0,15	6.3±1.47*	13,9±1,16
Без патології (5)	21,2±0,8	0,8±0,14	20,4±0,66	11±0,25

Примітка: * - достовірна різниця

Таблиця 5.

Дані розрахунку формул неінвазивної діагностики фібротичних змін у пацієнтів з різними клінічними формами НАЖХП

	Стеатоз (1) (n=24)	Стеатогепатит (2) (n=18)	Фіброз (3) (n=5)	НАЖХП відсутня (4) (n=5)	Достовірність різниці, p*
Angulo	1,12 (-1,19-4,18) [0,36-1,62]	0,89 (-0,77-4,83) [0,07-1,42]	0,46 (-2,73-2,99) [0,001,46]	0,94 (-2,4-2,84) [-0,14-1,37]	p>0,05
Forns	4,24 (1,67-7,08) [3,01-5,06]	4,11 (1,87-5,99) [3,3-4,69]	5,26 (2,57-6,13) [3,87-5,74]	3,99 (0,69-6,04) [3,45-4,72]	p2-3<0,05
FIB-4	0,79 (0,2-3,63) [0,57-1,16]	0,86 (0,14-4,07) [0,53-1,25]	1,15 (0,36-3,6) [0,79-1,39]	0,78 (0,37-3,22) [0,63-1,13]	p>0,05
APRI	0,15 (0,66-0,75) [0,13-0,27]	0,20 (0,07-0,67) [0,12-0,43]	0,2 (0,11-1,02) [0,15-0,36]	0,14 (0,07-0,52) [0,11-0,24]	p2-4<0,05

Примітка: p* – достовірність різниці;

p1 – достовірність різниці до групи 1,

p2 – достовірність різниці до групи 2,

p3 – достовірність різниці до групи 3,

p4 – достовірність різниці до групи 4.

Результати досліджень показали, що вища швидкість метаболізму корелювала з вищими кумулятивними дозами на 40-й і 120-й хвилинах та нормальним рівнем АлАТ ($p < 0,05$). Зменшення швидкості метаболізму та кумулятивної дози на 40-й та 120-й хвилинах спостерігалось при збільшенні рівня АлАТ ($p < 0,05$). Порівняння даних швидкості метаболізму ($p < 0,01$), кумулятивної дози на 40-й хвилині ($p < 0,01$) та 120-й хвилині ($p < 0,01$) у двох групах пацієнтів було більш вираженим при наявності ознак стеатогепатиту, ніж при ознаках стеатозу.

Висновки.

1. Визначення важкості перебігу НАЖХП у пацієнтів з ІХС бажано проводити з урахуванням даних ультрасонографії печінки, рівня печінкових трансаміназ та результатів

13С-метацетинового тесту, швидкість метаболізму якого та кумулятивна доза відображають порушення функціонального стану та початкові прояви фібротичних змін у паренхімі печінки.

2. Результат розрахункової формули Forns більше 4,25 дозволяє достовірно діагностувати фіброз печінки. Формули P. Angulo, Fib-4, Apri є неінформативними для диференційної діагностики різних клінічних форм НАЖХП.
3. 13С-МДТ дозволяє виявити патологічні зміни в печінці на ранніх стадіях НАЖХП при ЦД 2 типу і становить, відповідно, ($16,64 \pm 0,86\%$) при стеатозі, ($14,37 \pm 2,01\%$) при стеатогепатиті, а також дозволяє діагностувати стадію фіброзу печінки ($6,3 \pm 1,47$), при якій позитивно корелює з формулою Forns.

Література

1. Бабак О.Я. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 4 (30). – С. 8–12.
2. 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.
3. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз / О.С. Хухліна // Український медичний часопис. – 2006. – № 1(51). – С. 5-15.
4. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 8 - 13.
5. Almeida A. M. Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound / A.M. Almeida H.P. Cotrim, D.B. Barbosa et al. // World J Gastroenterol.- 2008. – №14 (9). – P. 1415–1418.
6. Савич О.А. Комплексна радіонуклідна діагностика функціонального стану печінки та жовчного міхура у хворих на цукровий діабет / О.А.Савич // Автореф. дис... канд. мед. наук. – 2007. – С. 126
7. Павлов Ч. С. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани / Ч.С. Павлов, В.Б. Золоторевский, В.Т. Ивашкин и соавт. // Мат. Двенадцатой рос. конф. «Гепатология сегодня» // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. XVII, № 1. – С. 90.

8. 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. // Мат. Двенадцатой рос. конф. «Гепатология сегодня» // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. XVII, № 1. – С. 90.
9. Angulo P. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J.M. Hui, G. Marchesin et al. // J. Hepatol.- 2007.- Vol. 45. – P. 846-854
10. Berg W.M. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / W.M. Berg // Gut. – 55. – 1650-1660.
11. Petrolati D. 13C-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. Sabuncu T. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis / Y. Nazligul, M. Karaoglanoglu, E. Ucar, F.B. Kilic // Rom. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 12(3). – P. 189-92.
13. Кляритская И.Л. Диагностическая ценность 13С-метацетинового теста при некоторых хронических диффузных заболеваниях печени. И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, Кулаль Мохамад Эль Хаули, Ю.А. Мошко / Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 5 (31). – С. 4 – 7.