

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

І.К. Костьєв

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

В сучасних умовах захворюваність на хронічну патологію внутрішніх органів характеризується суттєвим зростанням питомої ваги пацієнтів з наявністю сполученої (коморбідної) патології; при цьому в таких випадках, як правило, відмічається так званий „синдром взаємного обтяження”, внаслідок чого має місце більш несприятливий перебіг кожної із хвороб при їхньому сполученні, ніж при наявності окремої патології. Насьогодні в Україні та в світі в цілому зберігається високий рівень та виявляється тенденція до подальшого зростання захворюваності на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [7, 14]. Вважається, що це пов'язано з негативним впливом на печінку та організм людини в цілому хімічно шкідливих речовин (ксенобіотиків), які у сучасних умовах мають значне розповсюдження як на підприємствах, так і в побуті та негативно впливають на функціональний стан гепатоцитів [11]. Так, сучасні статистичні дані свідчать, що в умовах екологічно небезпечних регіонів, з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками та (або) радіонуклідами, захворюваність на НАСГ в 3-4 рази перевищує аналогічні показники в регіонах з відносним екологічним благополуччям. Крім того, серед населення відмічається нерідке зловживання лікарськими препаратами синтетичного походження, які метаболізуються у печінці та можуть виявляти негативний вплив на стан печінкової паренхіми [3, 5].

Клінічні дослідження дозволили встановити, що частіше НАСГ перебігає відносно доброякісно, однак у деяких випадках, особливо при прогресуванні патологічного процесу у печінці з його трансформацією у фіброз печінки, може виникати навіть загроза розвитку цирозу цього органу [3, 5]. У зв'язку з цим значне збільшення частоти захворюваності на НАСГ викликає певну настороженість у спеціалістів інтернастів та гастроентерологів у багатьох економічно розвинутих країнах світу.

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) і, насамперед, інсуліннезалежний ЦД або ЦД 2-го типу, досить часто сполучається з НАСГ [1, 4]. Це дозволяє вважати важливим розробку способів лікування хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетичні характеристики, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з цукровим діабетом 2-го типу» (№ держреєстрації 0113U004380).

Мета дослідження - вивчити клініко-біохімічні особливості НАСГ, на тлі ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи дослідження

При проведенні дослідження було обстежено 65 хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, які підлягали проведенню лікування. Діагноз НАСГ сполучений з ЦД 2 типу, встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного й лабораторного (біохімічного) обстеження, а також даних ультразвукового (сонографічного) дослідження органів черевної порожнини згідно зі стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»). На момент початку обстеження у всіх хворих, що знаходилися під наглядом, НАСГ був у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії. Усім хворим до початку лікування було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), при наявності позитивного результату ІФА на наявність маркерів ВГ, ці пацієнти були виключені з проведення подальшого дослідження.

Особи, що були під наглядом, у період чергового загострення хронічної патології печінки отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту, спазмолітики, жовчогінні, гепатопротектори, ліпідзнижуючі препарати, засоби симптоматичної терапії [2]. Стандартне лікування ЦД 2-го типу включало раціональну дієту, призначення цукрознижуючих препаратів (метформін), у більш тяжких випадках – інсулінотерапію [6, 10, 11].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допо-

могою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [8, 9].

Отримані результати та їхній аналіз

Виходячи з мети та основних задач роботи, були проаналізовані особливості клінічного перебігу хронічних захворювань печінки невірусної та неалкогольної етіології, а саме НАСГ у пацієнтів, у яких відмічалось наявність ЦД 2-го типу. Клінічна картина захворювання та функціональний стан печінки у пацієнтів з даною коморбідною патологією аналізувалися безпосередньо в період чергового епізоду загострення НАСГ, тобто при лікуванні хворого в спеціалізованому терапевтичному відділенні та в подальшому амбулаторно в періоді диспансерного нагляду або в умовах денного гастроентерологічного стаціонару. Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що до початку лікування в обстежених пацієнтів відмічалось поєднання тяжкості в правому підребер'ї та диспептичного симптомокомплексу у сполученні з проявами астеничного або астено-невротичного регістрів. Так, загальна слабкість спостерігалася у 60 хворих (92,3%) з НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, нездужання мало місце у 57 осіб (87,7 %), зниження апетиту відмічалось у 54 пацієнтів (83,1%), зниження працездатності спостерігалось у 50 хворих (76,9%), емоційна лабільність мала місце у 48 хворих (73,8 %), порушення сну мали місце у 45 хворих (69,2 %), підвищена дратівливість спостерігалася у 37 осіб (56,9 %).

До початку лікування тяжкість або біль у правому підребер'ї відмічалася у всіх обстежених хворих (100 %), гіркота у роті спостерігалася у 31 осіб (47,7 %), закрепи - у 33 осіб (50,8 %), чергування проносів та закрепів - у 30 осіб (46,2 %), тяжкість в епігастрії - у 28 осіб (43,1%), металевий присмак у роті - у 14 осіб (15,4 %).

При вивченні об'єктивної клінічної симптоматики у обстежених хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, у більшості була встановлена наявність помірно виражених симптомів, які характерні для хронічних захворювань ГБС, а саме субіктеричність склер - у 50 осіб (76,8%), збільшення розмірів печінки на 2-3 см - у 48 хворих (73,8 %), на 4-5 см - у 17 осіб (26,2 %). При пальпації відмічалось наявність ущільнення печінки, болісності печінкового краю тощо.

При вивченні біохімічних показників, які відносяться до так званих „функціональних проб” печінки та характеризують зміни метаболічних процесів у паренхімі печінки, особливо пігментний

(білірубіновий) обмін, наявність синдрому цитолізу (активність сироваткових амінотрансфераз - АлАТ, АсАТ), синдрому внутрішньопечінкового холестазу (активність екскреторних ферментів - ЛФ та ГТП) було встановлено, що у частини хворих вказаної групи у цей період дослідження вони помірно відрізнялися від норми. Так, при дослідженні біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки, відмічено збільшення концентрації загального білірубину у сироватці крові, а саме в 1,35 рази, що дорівнювало (27,6±0,7) мкмоль/л (P<0,05). У той же час вміст зв'язаної фракції білірубину був збільшений стосовно норми в 2,5-2,6 рази і складав (11,3±0,4) мкмоль/л (P<0,001) (табл. 1). Індивідуальний аналіз показав, що ступінь збільшення даного показника залежав від тяжкості перебігу НАСГ та активності патологічного процесу в печінковій паренхімі. Зростання рівня білірубину у обстежених пацієнтів в клінічному плані обумовлювало у них наявність субіктеричності склер.

Таблиця 1

Біохімічні показники крові у хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу (M±m)

Біохімічні показники	Норма	Хворі на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу (n=65)
Білірубін (мкмоль/л):		
загальний	20,5±0,6	27,6±0,7*
прямий	4,3±0,1	11,3±0,4**
непрямий	17,1±0,4	16,3±0,5*
АлАТ, ммоль/л г	0,59±0,03	1,96±0,06***
АсАТ, ммоль/л г	0,45±0,03	1,41±0,05***
Тимолова проба, од.	4,0±0,1	6,55±0,2**
ГТП, мкмоль/ л г	1286±	1963±
ЛФ, ммоль/л г	2,99±0,12	4,43±0,19**
Холестерин, нмоль/л	3,72±0,22	5,85±0,15**
β-ліпопротеїди, г/л	3,2±0,08	5,12±0,09***

Примітка: в табл. вірогідність розбіжностей з нормою * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - P<0,001.

У більшості обстежених хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, до початку проведення лікування також було виявлено підвищення активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ до (1,96±0,06) ммоль/лгод (P<0,001), що було більш норми у 3,3 рази; АсАТ - до

(1,41±0,05) ммоль/л год ($P<0,001$), що перевищувало норму у 3,2 рази; показник тимолової проби складав (6,55±0,2) од. ($P<0,01$). Рівень екскреторних ферментів у сироватці крові хворих на НАСГ з наявністю ЦД 2-го типу помірно перевищував значення норми. Так, активність ГТП була підвищена в 1,53 рази ($P<0,001$), що складало (1963±29) мкмоль/л т, активність ЛФ у обстежених була збільшена в 1,48 рази стосовно норми, дорівнюючи (4,43±0,19) ммоль/л год. Окрім рівня білірубину та активності сироваткових амінотрансфераз та екскреторних ферментів, змін зазнавали також ліпопротеїди сироватки крові. Рівень холестерину у хворих до початку лікування перевищував значення норми в 1,57 рази та дорівнював (5,85±0,15) ммоль/л. Концентрація β -ліпопротеїдів у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, до початку проведення лікування складала (5,12±0,09) г/л, що було більш норми в 1,6 рази ($P<0,001$). Таким чином, у всіх обстежених хворих до початку проведення лікування відмічалася наявність суб'єктивних та об'єктивних ознак, змін біохімічних показників, що відповідають клініці загострення НАСГ.

Дані щодо показників УЗД печінки та жовчного міхура (ЖМ) у хворих на НАСГ у поєднанні із ЦД 2-го типу в хворих в таблиці 2. Проведення УЗД печінки у обстежених хворих до лікування виявило збільшення її розмірів у 96,4% хворих. Збільшення розмірів печінки супроводжувалось підвищенням акустичної щільності органу. Так, виявлення лунощільності та неоднорідності луноструктури у 100% хворих, що свідчило про зміни паренхіми печінки, які викликані наявністю стеатогепатиту. Про стеатоз печінки свідчило наявність такої ознаки як дистальне затихання ультразвуку, яке до початку лікування мало місце у всіх хворих (табл. 2).

Однією із ультразвукових ознак хронічного холециститу є потовщення стінки ЖМ. До початку лікування потовщення стінки ЖМ до 3 мм мало місце у 16,9% хворих на НАСГ в поєднанні із ЦД 2-го типу; потовщення стінки ЖМ від 3 до 4 мм до лікування мало місце у більшості хворих на НАСГ в поєднанні із ЦД 2-го типу - у 76,9% осіб, потовщення стінки ЖМ 5 мм та більше до лікування виявлено у 6,2% хворих.

Хронічні запальні процеси в стінці ЖМ, а також порушення скоротливої функції при УЗД проявляються наявністю згинів та деформацій ЖМ. Як видно із даних наведених в таблиці 2, згини ЖМ виявлені у 58,5% хворих на НАСГ в поєднанні із ЦД 2-го типу, а деформації ЖМ мали місце у 29,2% хворих.

Частота змін з боку органів ГБС у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу за результатами УЗД до лікування

Показники УЗД	Хворі на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу (n=65)	
	абс.	%
печінка: збільшення розмірів	62	96,4
дистальне затухання ультразвуку	65	100
підвищення лунощільності	65	100
неоднорідність луноструктури	65	100
розширення ВЖП	27	41,5
ЖМ: потовщення стінок:		
до 3 мм	11	16,9
3–4 мм	50	76,9
5 мм та більше	4	6,2
наявність згинів ЖМ	38	58,5
деформація ЖМ	19	29,2
біліарний сладж у порожнині ЖМ	62	95,4

Досить частою ультразвуковою ознакою холециститу та жовчозастійного синдрому, а також порушень колоїдної стабільності жовчі є наявність біліарного сладжу у порожнині ЖМ. У обстежених нами хворих на НАСГ в поєднанні із ЦД 2-го типу до початку лікування біліарний сладж виявлено у 95,4% хворих. Таким чином, у хворих з НАСГ на тлі ЦД 2-го типу відмічалися як клініко-біохімічні, так і сонографічні ознаки ураження печінкової паренхіми.

Висновки

1. До початку лікування у хворих на НАСГ, сполучений ЦД 2-го типу, відмічалось поєднання тяжкості в правому підребер'ї та диспептичного синдрому у сполученні з проявами астеничного або астено-невротичного реєстрів.

2. При об'єктивному обстеженні відмічалась субіктеричність склер, наявність гепатомегалії, ущільнення печінки, болісності печінкового краю при пальпації.

3. При вивченні біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінкової паренхіми у хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу, відмічено незначне збільшення концентрації загального білірубину у сироватці крові в 1,2 рази; зростання рівня

прямого білірубину (в 2,5-2,6 рази стосовно показника норми), підвищення активності АлАТ і АсАТ, збільшення показника тимолової проби. У хворих відмічено також підвищення активності екскреторних ферментів - ГТП та ЛФ, що свідчило про наявність у цих пацієнтів часткового внутрішньопечінкового холестазу.

4. Перспективою подальших досліджень є вивчення ефективності застосування метаболічно активної терапії в лікуванні хворих на НАСГ, сполучений з ЦД 2-го типу.

Література

1. Аметов А.С. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне / А.С. Аметов, Е.В. Карпова, Е.В. Иванова // Сахарный диабет. – 2009. – № 2 (43). – С. 18-24.
2. Бабак О.Я. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеланий органов пищеварения / О.Я. Бабак, Н.В. Харченко, Н.Б. Губергриц. - Справочник «VADECUM» доктор Гастроэнтеролог. – Киев: ООО Здоровье Украины, 2005. – С. 98-101.
3. Буверов А.О. «Жирная печень»: причины и последствия / А.О. Буверов // Практикующий врач. – 2002. – №1. – С. 5 – 8.
4. Гарник Т.П. Корекція метаболічних порушень у хворих на неалкогольний стеатогепатоз та стеатогепатит на тлі цукрового діабету / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, І.В. Білоусова // Вікова поліморбідність і медикаментозна терапія: матер. науково-практичної конференції. – Київ, 2007. – С. 7 – 9.
5. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика, лечение / Н.Б. Губергриц. – Донецк: Лебедь, 2002. – 166 с.
6. Ільченко О.М. Лікування при цукровому діабеті 2-го типу. короткі резюме систематичних оглядів Кокранівського співробітництва / О.М.Ільченко // Український медичний часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 54-58.
7. Іпатов А.В. Епідеміологія інвалідності внаслідок хвороб органів травлення в Україні / А.В. Іпатов, О.В. Сергієні, Т.Г. Войтчак // Гастроентерологія: межвід. збірка. – Вип. 35. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 21 – 27.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
9. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
10. Стандарты лечения при сахарном диабете - 2011. Американская ассоциация диабета // Ліки України. - 2011. - № 2. - С. 17-31.
11. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Степанов Ю.М., Филиппова Ф.Ю. // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3. – С. 18-24.

12. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / Под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

13. King H. Global burden of diabetes, 200-2025. Prevalence, numerical estimates and projection / H. King, R.E. Aubert, W.H. Herman // Diabetes Care. 2000.- № 24. - P. 1414-1431.

14. Pelvig A. Management of chronic hepatobiliary diseases / F. Pelvig, J. Ungen // Brit. Medical J. – 2003. – P. 817-820.

Резюме

Костьев І.К. Клініко-біохімічні особливості неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету 2-го типу.

Вивчені клініко-біохімічні особливості неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету 2-го типу. Встановлено, що в обстежених пацієнтів відмічалася поєднання тяжкості в правому підбер'ї та диспептичного симптомокомплексу у сполученні з проявами астеничного або астено-невротичного регістрів. При об'єктивному обстеженні відмічалася субіктеричність склер, наявність гепатомегалії, ущільнення печінки, болісності печінкового краю при пальпації. При вивченні біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінкової паренхіми, відмічено незначне збільшення концентрації загального білірубину у сироватці крові; зростання рівня прямого білірубину, підвищення активності АлАТ і АсАТ, збільшення показника тимолової проби, підвищення активності екскреторних ферментів.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет, клінічні особливості.

Резюме

Костьев И.К. Клинико-биохимические особенности неалкогольного стеатогепатита на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Изучены клинико-биохимические особенности неалкогольного стеатогепатита на фоне сахарного диабета 2-го типа. Установлено, что у обследованных пациентов отмечалось сочетание тяжести в правом подреберье и диспептического симптомокомплекса в сочетании с проявлениями астенического или астено-невротического регистров. При объективном обследовании отмечалась субиктеричность склер, наличие гепатомегалии, уплотнение печени, болезненности печеночного края при пальпации. При изучении биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печеночной паренхимы, отмечено незначительное увеличение концентрации общего билирубина в сыворотке крови, рост уровня прямого билирубина, повышение активности АлАТ и АсАТ, увеличение показателя тимоловой пробы, повышение активности экскреторных ферментов.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет, клинические особенности.

Summary

Kostev I.K. Clinical and biochemical features of nonalcoholic steatohepatitis combined with diabetes mellitus type 2.

The clinical and biochemical features of nonalcoholic steatohepatitis combined with diabetes mellitus type 2 was investigated. It is established that the examined patients had a combination of gravity in the right upper quadrant and dyspeptic symptom in conjunction with the manifestations of asthenic or asthenoneurotic registers. An objective examination of the subicteric sclera noted, the presence of hepatomegaly, the seal of the liver, liver tenderness on palpation of the edge. In the study of biochemical indicators of the functional state of the liver parenchyma was a slight increase in the concentration of bilirubin in the blood serum, the increase in direct bilirubin, elevated ALT and AST, increased thymol index, increased activity of the excretory enzymes.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, diabetes, clinical features.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька