

# СТАДІЙНІСТЬ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ (огляд літератури та власні дані)<sup>1</sup>

Дорош О. Г.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків  
admin@iper.com.ua

В усьому світі спостерігається збільшення інтересу до вивчення механізмів формування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), котрий у більшості випадків обумовлений швидким приростом патологічного ожиріння (до 50 %) населення індустріально розвинутих країн та розвитком цукрового діабету (ЦД) 2 типу, який став неінфекційною пандемією [1].

Поширеність неалкогольного стеатозу печінки серед мешканців економічно розвинутих країн складає в середньому 20–35 %, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) — 3 % [2, 3]. В США стеатоз печінки діагностується у 34 % дорослого населення, в Японії — у 29 % [4, 5]. В Росії, за даними скринінгової програми щодо виявлення та розповсюдження НАЖХП та її клінічних форм (2007 р.), серед 30 754 обстежених НАЖХП була виявлена у 27 %, причому 80,3 % із них мали стеатоз, 16,8 % — стеатогепатит, 2,9 % — цироз печінки [6].

НАЖХП виявляється в усіх вікових групах, включаючи дітей, але найчастіше (в 60–75 % випадків) зустрічається у жінок у віком 40–50 років з різноманітними метаболічними порушеннями [7].

У хворих на ожиріння поширеність різних клінічних форм НАЖХП значно вища ніж у загальній популяції і складає, за даними ряду досліджень, 75–93 %, причому НАСГ діагностується у 18,5–26,0 %; фіброз — у 20–37 %; цироз печінки — у 9–10 % хворих [2, 8]. При морбідному ожирінні частота НАЖХП зростає до 95–100 %. Серед хворих на ЦД 2 типу НАЖХП виявляється у 50–75 % випадків [5].

Результати ще одного 10-річного спостереження за пацієнтами з НАСГ свідчать про прогресування фіброзу печінки з розвитком цирозу за указаний період часу у 20–40 % хворих. В роботі доведено, що захворювання прогресує повільно, і прогноз залежить від стадії НАЖХП: найбільш сприятливий — при стеатозі, найгірший — при цирозі. За період спостереження від 4 до 10 років від 9 до 26 % пацієнтів померло внаслідок термінальної стадії цирозу [9, 10].

За даними М. І. Щекіної [11], якщо не втручатись в стадійний перебіг НАЖХП, то в 12–14 % хвороба трансформується в стеатогепатит, в 5–10 % випадків — у фіброз, в 5 % фіброз переходить у цироз печінки,

<sup>1</sup>Робота виконана в межах академічної теми відділення фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Розробка патогенетично обґрунтованих алгоритмів діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу» (номер держреєстрації 0111U000174). Організацією, що фінансує роботу, є НАМН України.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості.

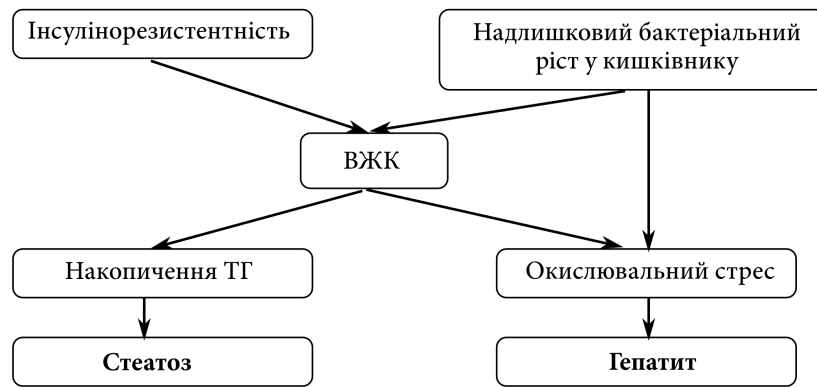


Рис. 1. Патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки [19].

а приблизно в 13% випадків НАСГ відразу трансформується у цироз.

Вищенаведене засвідчує важливість визначення патогенетичних механізмів виникнення і, особливо, дослідження стадійного перебігу НАЖХП, що дозволить розробити і підвищити ефективність лікування даної категорії хворих, зменшити прогресування інвалідизації. Вже зараз зрозуміло, що ця патологія має невиразні клінічні прояви на початкових стадіях і у частини хворих може бути хворобою, а у частини — симптомом або синдромом.

Багато вчених натеper вважають, що в основі патогенезу НАЖХП полягає синдром інсулінорезистентності (ІР), яка є основним фактором ризику розвитку фіброзу [12–18].

В якості сучасної моделі патогенезу запропонована теорія «двох ударів»: перший — розвиток жирової дистрофії; другий — стеатогепатит. За ожиріння, особливо вісцерального, збільшується надходження в печінку вільних жирних кислот (ВЖК), при цьому розвивається стеатоз печінки (перший удар). За умов ІР збільшується ліполіз у жировій тканині, а надлишок вільних жирних кислот (ВЖК) надходить у печінку (рис. 1) [19]. Як наслідок, кількість жирних кислот у гепатоциті різко зростає, формується жирова дистрофія гепатоцитів. Одночасно, або послідовно, розвивається окислювальний стрес — «другий удар» із формуванням запальної реакції і розвитком стеатогепатиту. Це значною мірою пов'язано із виснаженням функціональної здатності мітохондрій. Включається

мікросомальне окиснення ліпідів у системі цитохрому, що призводить до утворення активних форм кисню і підвищення продукції прозапальних цитокінів із формуванням запалення в печінці, а також до загибелі гепатоцитів, зумовленої цитотоксичними ефектами фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) — одного з основних індукторів апоптозу [10, 20–22].

Наступні етапи розвитку патології печінки та їх інтенсивність (фіброз, цироз) залежать від збереження чинників формування стеатозу і відсутності ефективної фармакоterapiї. На даний час розвиток НАЖХП все більше пов'язують з гіпотезою мультифакторного впливу або «множинних ударів» (multi-hit). За цією гіпотезою патогенез НАЖХП видається моделлю, яка об'єднує взаємодію таких складних факторів, як ІР, утворення ВЖК, дія адипоцитокінів. Крім того, продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) (альдегіди) при НАЖХП активують «зрчасті» клітини печінки, які є основними продуцентами колагену, а також індуюють перехресне зв'язування цитокератинів з формуванням тілець Мелорі і стимулюють хемотаксис нейтрофілів, що також сприяє пошкодженню гепатоцитів та розвитку стеатогепатиту. Численні дослідження підтверджують важливість окислявального стресу як критичного патофізіологічного механізму НАЖХП [23], що сприяє розвитку патології ендотелію і, як наслідок, серцево-судинних захворювань. Отже, надлишок вільних радикалів і активація системи цитохрому P450, що призводять до хронічної активації ендотелію, відігра-

ють провідну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції, руйнуванні ліпідів клітинних мембран, пошкодженні ДНК і інших внутрішньоклітинних білків гепатоцитів і в подальшому розвитку фіброзу і цирозу печінки. Це підтверджують результати досліджень: у біоптатах печінки пацієнтів із ожирінням і НАЖХП — більш високі рівні пероксидації ліпідів, ніж в нормі [24]. Таким чином, патогенез НАЖХП при ожирінні та ЦД 2 типу складний, в ньому беруть участь ІР, адипоцитокіни, медіатори запалення і багато інших чинників [25].

На теперішній час деякі вчені вже приділяли увагу діагностиці НАЖХП і станам, які виникають при її прогресуванні (стеатоз, НАСГ, фіброз, цироз), але ці дослідження зводилися до визначення біохімічної панелі. В результаті виконаних робіт біопсію печінки продовжували вважати основним методом діагностики даної патології та критерієм, яким керувалися при відборі хворих. Жирова дистрофія печінки — формально морфологічне поняття, і, здавалося б, діагностика повинна була б зводитися до біопсії печінки. Однак такого рішення міжнародними гастроентерологічними асоціаціями не прийнято, і це питання на теперішній час ще обговорюється. Останнє пов'язано з тим, що жирова дистрофія — поняття динамічне (вона може активізуватися або піддаватися зворотному розвитку, може носити як дифузний, так і вогнищевий характер). Біоптат завжди представлений обмеженою ділянкою, і трактування даних завжди досить умовне. Якщо визнати біопсію за обов'язковий діагностичний критерій, то її потрібно проводити досить часто; сама біопсія може викликати ускладнення, а метод дослідження не повинен бути небезпечнішим за саму хворобу. Відсутність рішення про біопсію не є негативним фактором, тим більше що на сьогоднішній день стеатоз печінки — поняття клініко-морфологічне з наявністю багатьох чинників, які беруть участь у патогенезі. Також, біопсія печінки не показана коли рівень сироваткових амінотрансфераз в нормі.

Обов'язковими показаннями для проведення біопсії є: вік старше 45 років і хронічний цитоліз невстановленої етіології; по-

єднання хронічного цитолізу невстановленої етіології принаймні з двома проявами метаболічного синдрому (МС), незалежно від віку; жіноча стать; індекс маси тіла (ІМТ)  $> 28 \text{ кг/м}^2$ ; збільшення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) в 2 рази і більше; рівень тригліцеридів (ТГ)  $> 1,7 \text{ ммоль/л}$ ; наявність артеріальної гіпертензії; ЦД 2 типу; індекс ІР (НОМА-ІР)  $> 5$ .

Виявлення більше двох вищезазначених критеріїв свідчить про високий ризик фіброзу печінки [26].

Для уточнення діагнозу використовуються інструментальні методи (ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ)), які дозволяють верифікувати гепатомегалію, оцінити ступінь стеатозу печінки, зареєструвати формування портальної гіпертензії, але не діагностують стеатогепатит. Лише виявлена при УЗД гепатомегалія частково відображає виразність запального процесу в печінці. УЗД є недорогим і, на думку деяких авторів, досить інформативним інструментальним методом діагностики стеатозу печінки [26]. До переваг УЗД відносять також можливість реєструвати динаміку ознак стеатозу, в тому числі на фоні лікування [27]. Виділяють чотири основні ультразвукові ознаки стеатозу печінки: дистальне затухання ехосигналу; дифузна гіперехогенність печінки («яскрава печінка»); збільшення ехогенності печінки порівняно з нирками; нечіткість судинного малюнка [27].

За відсутності у пацієнта клінічної симптоматики, відхилень функціональних печінкових тестів, як і при неможливості проведення гістологічного дослідження тканини печінки, УЗД може служити недорогим і надійним методом для розпізнавання стеатозу печінки, особливо при наявності у хворого одного чи більше факторів ризику розвитку НАСГ.

При проведенні КТ печінки основними ознаками, що свідчать про наявність стеатозу, є: зниження рентгеноплотності печінки, яка в нормі становить 50–75 одиниць, до 3–5 одиниць (при виконанні КТ без контрастного внутрішньовенного посилення щільність печінкової тканини при стеатозі знижується

приблизно на 1,6 одиниці на кожний міліграм ТГ, що містяться в одному грамі печінкової тканини); рентгеноплотність печінки при стеатозі менше рентгеноплотності селезінки; візуалізація внутрішньопечінкових судин, воротної і нижньої порожнистої вен як більш щільних структур порівняно з печінковою тканиною; перетин нормальними кровоносними судинами печінки зон зниженої рентгеноконтрастності (характерно для осередкової жирової дистрофії) [28].

У цілому КТ менш інформативна, ніж УЗД при дифузних ураженнях печінки, однак вона є методом вибору при вогнищевих захворюваннях [27]. Перевагами сучасних високопольних МРТ в порівнянні з іншими методами візуалізації вважаються: висока тканинна контрастність зображення за рахунок вигідного співвідношення сигнал-шум; можливість отримання цілісного зображення органу в будь-якій проекції; великі ресурси програмного забезпечення, які використовуються для диференціальної діагностики.

Проте, усі візуалізаційні методи діагностики, незважаючи на досить високу інформативність, не дозволяють оцінити наявність ознак стеатогепатиту, ступінь його активності і стадію фіброзних змін у печінці [27]. Тому з метою остаточної верифікації діагнозу необхідне проведення пункційної біопсії, але значення її в клінічній практиці наразі є неоднозначним. З одного боку, тільки біопсія печінки дозволяє провести диференційний діагноз між стеатозом і стеатогепатитом, оцінити стадію фіброзу і на підставі гістологічних даних прогнозувати подальший перебіг захворювання, а також виключити інші причини ураження печінки. Однак відсутність інформованості лікарів про доцільність, а пацієнтів — про безпеку методу стримують активне впровадження пункційної біопсії у «щоденну» практику лікарів-інтерністів. Крім цього, активно обговорюються морфологічні критерії НАЖХП. Дотепер в практиці широко використовувалася класифікація, запропонована Е. Brunt, яка поділяє НАЖХП залежно від ступенів стеатозу, активності запалення і стадії фіброзу печінки (цит. за П. О. Богомолов [27]):

- I. Ступені крупнокрапельного стеатозу:
  - 0 ступінь: немає стеатозу;
  - 1 ступінь: стеатоз до 33 % гепатоцитів;
  - 2 ступінь: стеатоз 33–66 % гепатоцитів;
  - 3 ступінь: стеатоз більше 66 %.

#### II. Ступені НАСГ:

1 ступінь (м'який НАСГ) — стеатоз 1–2 ступеня, мінімальна балонна дистрофія в трьох зонах ацинуса, лобулярне запалення — розсіяна або мінімальна лімфоплазмочитарна інфільтрація, портальне запалення відсутнє або мінімальне;

2 ступінь (помірний НАСГ) — стеатоз будь-якого ступеня (крупно-і дрібно крапельний), помірна балонна дистрофія в трьох зонах ацинуса, м'яке або помірне портальне і лобулярне запалення в трьох зонах ацинуса; може бути перисинусоїдальний фіброз;

3 ступінь НАСГ (важкий НАСГ) — панацинарний стеатоз (змішаний), виражена балонна дистрофія, виражене лобулярне запалення, м'яке або помірне портальне запалення.

#### III. Стадії фіброзу:

1 стадія — перисинусоїдальний/перичелюлярний фіброз в трьох зонах ацинуса, вогнищевий або поширений;

2 стадія — перисинусоїдальний/перичелюлярний фіброз в трьох зонах ацинуса, вогнищевий або поширений перипортальний фіброз;

3 стадія — вогнищевий або поширений мостовидний фіброз;

4 стадія — цироз печінки.

Разом з цим, наведена класифікація не відображає цілий спектр морфологічних ознак, що виявляються у хворих НАЖХП при гістологічному дослідженні.

Нещодавно на основі існуючої класифікації була розроблена і запропонована шкала активності НАЖХП (NAFLD activity score — NAS), що представляє комплексну оцінку морфологічних змін в балах і об'єднує такі критерії, як стеатоз (0–3), лобулярне запалення (0–2) і балонну дистрофію гепатоцитів (0–2). Сума балів менше 3 дозволяє виключити НАСГ, а більше 5 — свідчить про наявність у пацієнта гепатиту. Дана шкала використовується переважно для оцінки ефективності лікуван-

ня НАЖХП, оскільки дозволяє визначити достовірність динаміки морфологічних змін на тлі терапії за відносно короткий період часу [29].

З представлених даних видно, що діагностика може початися на різних стадіях хвороби: стеатоз → стеатогепатит → фіброз → цироз, і в діагностичний алгоритм повинні входити методи, що визначають не тільки жирову дистрофію, а і її стадію. Так, на стадії стеатозу печінки основним симптомом є гепатомегалія (виявлена випадково або при диспансерному обстеженні). Біохімічний профіль (аспартатамінотрансфераза (АсАТ), АлАТ, лужна фосфатаза (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), загальний холестерин (ЗХС), білірубін) при цьому відображує наявність або відсутність стеатогепатиту [30, 31].

При лабораторному дослідженні для НАЖХП характерні наступні зміни: підвищення активності АлАТ та АсАТ не більше ніж у 4–5 разів, індекс АсАТ/АлАТ — не більше 1, частіше підвищена активність АлАТ; підвищення активності ЛФ і ГГТП, зазвичай не більше ніж дві норми [32]; гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія; гіперглікемія (порушена толерантність до глюкози або ЦД 2 типу); гіпоальбумінемія, підвищення рівня білірубіну, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу у пацієнтів із НАЖХП на стадії фіброзу [33].

Печінково-клітинна недостатність розвивається лише при формуванні цирозу печінки, однак гіпоальбумінемія при НАСГ зустрічається у хворих з діабетичною нефропатією. У 10–25% хворих виявляються гіпергаммаглобулінемія і антинуклеарні антитіла [32]. Необхідно відзначити, що у хворих з НАЖХП із гістологічно верифікованою жировою дистрофією печінки (ЖДП) без запалення і пошкодження гепатоцитів практично відсутні будь-які клінічні та лабораторні ознаки захворювання печінки [32]. Основною диференціальною відзнакою ЖДП від НАСГ, доступною у клінічній практиці, може бути виразність біохімічного синдрому цитолізу [26]. При аналізі лабораторних даних, отриманих в спеціалізованих клініках, цитоліз описується у 50–90%

хворих НАСГ [32]. Найчастіше активність АлАТ вища, ніж АсАТ, але іноді, особливо у хворих з трансформацією в цироз печінки, активність АсАТ переважає. На відміну від уражень печінки іншої природи, цитоліз при НАСГ постійний, хоча коливання рівня АлАТ можливі. Останнім часом з'являється все більше даних, що стеатоз не викликає значного підвищення активності ферментів. Для нього характерним є співвідношення АсАТ/АлАТ < 1. На жаль, не виявлено співвідношення між змінами активності ферментів печінки і ступенем стеатозу і запалення, а також моменту переходу в НАСГ, який вважається більш агресивним варіантом стеатозу [4, 34, 35].

У пацієнтів із НАЖХП показники, що характеризують функціональний стан печінки (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ), не визначають стадію і активність процесу. Підвищений рівень сироваткових трансаміназ виявляється лише у 20–21% пацієнтів із НАЖХП. Тим не менш, нормальні показники трансаміназ не виключають імовірність існування некротично-запальних змін і фіброзу печінки. Наявність НАСГ підтверджується при рівні трансаміназ, що перевищують норму більше ніж удвічі. За даними літератури, при НАСГ рівень АлАТ частіше перевищує рівень АсАТ, а знижений рівень АлАТ у поєднанні з вираженим ожирінням може свідчити про наявність важкого фіброзу і цирозу печінки [36]. При розвитку цирозу у хворих із НАЖХП можуть виявлятися гіпоальбумінемія, тромбоцитопенія і збільшення часу згортання крові.

Для НАЖХП характерний безсимптомний перебіг і тому найбільш часто в клінічній практиці він виявляється випадково, при біохімічному дослідженні — синдром цитолізу. При цьому пацієнт з НАЖХП, як правило, або не пред'являє скарг, або вони є неспецифічними у вигляді астеновегетативного синдрому (слабкість, стомлюваність) і дискомфорту в правому підребер'ї. Наявність свербіжу, диспепсичного синдрому, поряд з розвитком жовтяниці і портальної гіпертензії, свідчить про термінальну стадію НАЖХП [12, 37, 38]. При об'єктивному огляді хворих на НАЖХП привертає увагу гепатомегалія, яка зустрічається у 50–75%,

і спленоомегалія, що виявляється у 25 % пацієнтів [39].

Як зазначено вище, діагностичний пошук проводиться у зв'язку з виявленням у хворого синдрому цитолізу. При цьому наявність у нього ЦД 2 типу, абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії та порушення ліпідного обміну свідчить про високу ймовірність НАЖХП. Постановка цього діагнозу досить складна через необхідність виключення всіх інших причин, що викликають цитоліз, макровезикулярний стеатоз і запально-деструктивні зміни в печінці. Слід виключити вторинний характер ураження печінки [11]. Обов'язковим є визначення у хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП індексу ІР, НОМА-ІР, нормальними вважаються значення менше 2 (за деякими даними, менше 3). Підвищені значення цього індексу корелюють із більш значним ураженням печінки.

Останніми роками для діагностики НАЖХП використовуються фібротест, що дозволяє оцінити ступінь виразності пошкодження печінки [40]. Чутливість і специфічність фібротеста становить 70–90 %. Його інформативність зростає із збільшенням ступеня стеатозу, НАСГ і фіброзу. Однак, у зв'язку з відсутністю на даний час достовірних даних щодо порівняння тестів із клініко-морфологічними змінами в печінці у пацієнтів із НАЖХП при пункційній біопсії, фібротест не є основним методом діагностики НАЖХП. До неінвазивного методу діагностики НАЖХП відносять еластографію (фіброскан), за допомогою якої визначається щільність (фіброз) печінки за допомогою пружних хвиль. Даний метод не інформативний при ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup>, тобто при ожирінні, і не дозволяє діагностувати стеатоз і стеатогепатит [40].

Таким чином, для формулювання повноцінного клінічного діагнозу необхідно враховувати дані клініко-лабораторного та інструментального обстеження, виявлення чинників несприятливого перебігу захворювання та інших компонентів синдрому ІР. Оскільки діагноз «неалкогольна жирова хвороба печінки» в МКБ-10 (ВООЗ, 1998) поки відсутній, а також за умов випадків, коли виконання пункційної біопсії неможливо, пра-

ктичними лікарями він встановлюється відповідно до алгоритму діагностики алкогольної хвороби печінки і вірусних гепатитів, а також методом виключення інших захворювань печінки, що, безумовно, не є повністю інформативним і вимагає пошуку нових способів діагностики патології, що вивчається.

Стосовно визначення продуктів ПОЛ, як основних складових оксидативного стресу, котрий має вирішальну роль у прогресуванні НАСГ і трансформації його у цироз, вивчався малоновий діальдегід (МДА) та система антиоксидантного захисту з визначенням глутатіонтрансферази, оксидредуктази, глутаматцистеїнідази. Доведено збільшення концентрації МДА в залежності від прогресування і тяжкості перебігу НАЖХП з одночасним зниженням антиоксидантних ферментів, до речі, стадії НАЖХП визначали на початку дослідження за результатами біопсії [41]. І хоча на думку багатьох авторів, в тому числі і закордонних, біопсія є найбільш інформативною у діагностиці НАЖХП, існують труднощі у широкому її розповсюдженні, бо це інвазивна методика, яка має свої недоліки та протипоказання, наведені вище, а також небажання хворих щодо її проведення з огляду на дискомфорт. Вищезначене засвідчує актуальність встановлення стадійного перебігу НАЖХП.

Метою нашої роботи було дослідити рівень та виразність активності показників ПОЛ, визначити їх взаємозв'язок з показниками вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з неалкогольною жиророю печінки, виділити стадії неалкогольної жиророю печінки.

Нами було обстежено 117 хворих на ЦД 2 типу в сполученні з НАЖХП (І група); 26 хворих на ЦД 2 типу (ІІ група) та 10 здорових осіб (ІІІ група — контроль) (табл. 1).

У всіх хворих був визначений рівень основних показників ПОЛ — дієнових (ДК), триєнових (ТК), оксидієнових (ОДК) та тетраєнових (ТрК) кон'югатів спектрофотометричним методом з використанням молярного коефіцієнта поглинання продуктів. Одиниці вимірювання виражалися в нмоль/л. Дослідження показників ПОЛ

проведене на кафедрі медичної біофізики Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна під керівництвом канд. біол. наук. Т. М. Овсянікової.

Вміст 8-ізопростагландину в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору «8-iso-prostane ELISA» фірми «Enzo Life Sciences» (США), отримані дані виражали в пг/мл.

У обстежених визначались рівні ЗХС; холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ТГ ферментативним методом,  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $\beta$ -ЛП) — турбодіметричним, загальний білірубін — методом Йендрашика. Розрахунок вмісту в крові холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та коефіцієнту атерогенності (КА) проводився за загальноприйнятими формулами. Визначення тимолової проби проводили за методом Мак-Лагана, активність АсАТ та АлАТ визначали за методом Райтмана-Френкеля. Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікозилизованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ), який визначали калориметричним методом.

Кількість загального білка у сироватці крові визначали біуретовим методом, фракційного складу білків сироватки крові — турбодіметричним методом. Неестифіковані жирні кислоти (НЕЖК) визначали за методом Данкомба.

Всім пацієнтам виконано клінічне обстеження, проведено виміри маси тіла та зросту; за загальноприйнятою формулою розраховано ІМТ.

Формування груп хворих проведено в залежності від рівня ДК (рис. 2), бо кон'югати

жирних кислот є первинними продуктами ПОЛ — маркеру оксидативного стресу. Вони характеризують загальні метаболічні зміни в організмі відносно про/антиоксидантного балансу, а фракція ДК в загальному пулі продуктів ПОЛ є найбільш показною, оскільки концентрація жирних кислот із двома подвійними зв'язками в мембранах клітин організму вища, порівняно з іншими поліненасиченими жирними кислотами. Розподіл груп хворих відбувався методом ранжування, тобто упорядкуванням визначених одиниць сукупності в порядку зростання або убубання досліджуваної ознаки. Для візуалізації залежностей між двома змінними X і Y використовувалась діаграма розсіювання. Дані відображаються крапками в двовимірному просторі, де осі відповідають змінним (X — горизонтальній, а Y — вертикальній осі).

В результаті до підгрупи 1 увійшло 49 осіб (із значенням ДК до 200 нмоль/л); до підгрупи 2 — 38 осіб (значення ДК від 200 до 400 нмоль/л); до підгрупи 3 — 17 осіб (значення ДК від 400 до 600 нмоль/л); до підгрупи 4 — 13 осіб (значення ДК складала більше 600 нмоль/л).

Нормальність розподілу кількісних перемінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова, порівняння середніх арифметичних — за допомогою критерію Ст'юдента. Відмінності між порівнюваними групами вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Всі обчислення проводилися із використанням програмного забезпечення Excel XP, STATISTICA-6.0.

В результаті проведеного досліджен-

Т а б л и ц я 1

## Характеристика досліджуваного контингенту

Група	n	Вік, рік		Маса тіла, кг ( $\bar{X} \pm s$ )	ІМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $\bar{X} \pm s$ )	Трив., рік ( $\bar{X} \pm s$ )
		min-max	$\bar{X} \pm s$			
I (ЦД 2 типу + НАЖХП)	117	26-74	55,9 ± 0,86	101,0 ± 2,4	33,9 ± 0,8	7,7 ± 0,5
II (ЦД 2 типу)	26	36-75	57,8 ± 1,9	93,0 ± 6,1	34,14 ± 3,4	8,2 ± 1,14
III (контроль)	10	52-24	33,8 ± 3,03	64,8 ± 2,3	23,1 ± 1,59	

П р и м і т к а. n — кількість досліджених, ІМТ — індекс маси тіла, Трив. — тривалість захворювання на ЦД, min-max — мінімальний та максимальний вік обстежених, — середнє арифметичне, s — стандартне відхилення.

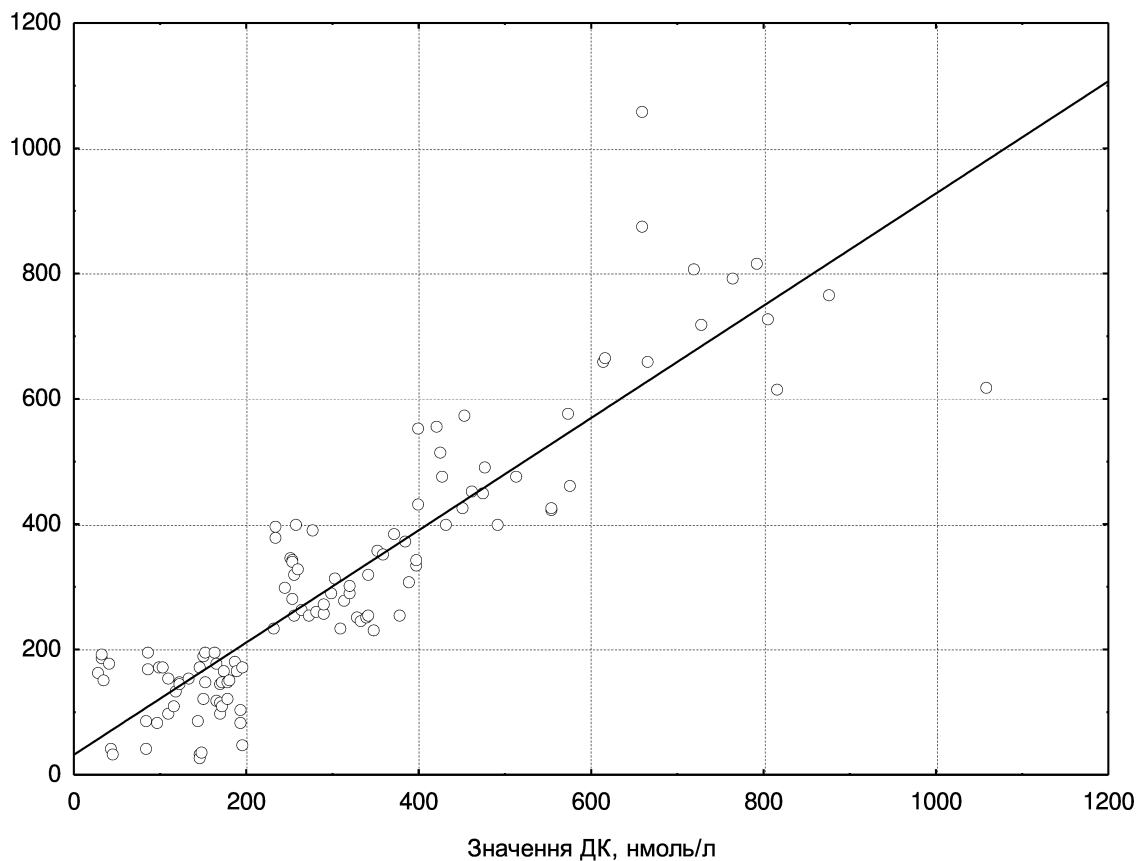


Рис. 2. Розподіл хворих на поєднану патологію в залежності від рівня дієнової кон'югатів.

ня нами виявлені значні зміни показників ПОЛ, взаємопов'язані зі змінами білкового, та ліпідного обмінів. Встановлено стабільний перебіг НАЖХП на основі розподілу хворих на підгрупи в залежності від рівня ДК як

найбільш активного показника оксидативного стресу (табл. 2).

Рівні ДК, ТК та ОДК були значуще більшими в 2, 3 та 4 підгрупах, ніж у групі порівняння, а в 1 — меншими. Рівень ТрК

Т а б л и ц я 2

**Клініко-антропометричні показники в підгрупах хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки в залежності від рівня дієнових кон'югантів ( $\bar{X} \pm s$ )**

Група, підгрупа (рівень ДК)	n	Вік, рік		Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Трив., рік
		min-max	$\bar{X} \pm s$			
<b>I (ЦД 2 типу + НАЖХП)</b>						
1 (до 200 нмоль/л)	49	30–74	55,4 ± 1,4	97,4 ± 2,7	33,8 ± 0,96	6,8 ± 0,82
2 (200–400 нмоль/л)	38	33–74	56,9 ± 1,6	103,5 ± 5,1	32,6 ± 1,1	8,08 ± 0,7
3 (400–600 нмоль/л)	17	49–71	59,24 ± 1,5	102,9 ± 5,98	35,26 ± 1,97	8,4 ± 1,9
4 (≥ 600 нмоль/л)	13	26–70	50,5 ± 0,9	102,3 ± 1,6	36,28 ± 0,7	7,0 ± 0,54
<b>Порівняльна (хворі на ЦД 2 типу)</b>	26	36–75	57,8 ± 1,9	93,0 ± 6,1	34,14 ± 3,4	8,2 ± 1,14

Примітка. Як в табл. 1.



був значуще більшим, а рівні 8-ізопростагландину — значуще меншими в підгрупі 3 порівняно з підгрупою 4 (табл. 3).

Таким чином, найбільший практичний інтерес викликали значення ДК, які перебільшували рівень 200 нмоль/л. Рівень 8-ізопростагландину майже не змінювався в залежності від змін показників ПОЛ (табл. 3).

Оцінюючи функціональний стан печінки, ми виявили, що рівні трансаміназ у хворих в підгрупах 1, 2 і 4 мають статистично значущі відмінності від групи порівняння, а коефіцієнт де Рітиса (співвідношення АсАТ / АлАТ) має найбільші значення у хворих підгрупи 4, що дозволяє передбачити стадію стеатогепатиту за наявності

виявленого синдрому цитолізу, чого не спостерігається в підгрупі хворих з рівнем ДК 200–400 нмоль/л, де більш за все мають місце зміни з боку печінки у вигляді стеатозу. Рівні НЕЖК в усіх обстежених підгрупах хворих клінічно значущі, на відміну від групи порівняння, та мають тенденцію до збільшення в унісон збільшення рівня показника ДК. В той же час ця тенденція зникає серед хворих з рівнем ДК 600 нмоль/л і вище. Таким чином, збільшене надходження ВЖК у кров через систему порталної вени відбувається одночасно зі збільшенням рівня показників ПОЛ, що свідчить про прогресування процесу, а по досягненню рівня ДК 600 нмоль/л і більше резерви синтезуючої

Т а б л и ц я 3

**Показники оксидативного стресу у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жирною хворобою печінки в залежності від рівня дієнових кон'югантів**

Група, підгрупа (рівень ДК)	Стат. показник	ДК, нмоль/л	ТК, нмоль/л	ОДК, нмоль/л	ТрК, нмоль/л	8-ізопростагландин, нг/мл
<b>I (ЦД 2 типу + НАЖХП)</b>						
1 (до 200 нмоль/л)	$\bar{X}$ min-max s p	130,9 27,24–196 5,38 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>1-n</sub> < 0,001	23,46 2,49–84,66 2,62 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>1-n</sub> < 0,05	47,8 8,18–150 4,54 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>1-n</sub> < 0,05	3,53 0,07–4,88 3,2 p <sub>1-3</sub> < 0,05	188,1 10,4–761,4 69,4
2 (200–400 нмоль/л)	$\bar{X}$ min-max s p	304,7 231,42–397,67 6,3 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>2-n</sub> < 0,001	41,96 4,98–102,26 3,7 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-n</sub> < 0,05	88,05 13,09–175,05 6,14 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-n</sub> < 0,01	1,85 0,32–3,82 0,13 p <sub>2-n</sub> < 0,01	221,9 1,8–1911,1 109,1
3 (400–600 нмоль/л)	$\bar{X}$ min-max s p	475,34 400–575 2,2 p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-n</sub> < 0,001	53,3 8,3–88,8 5,6 p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-n</sub> < 0,001	101,82 21,3–179,9 11,1 p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-n</sub> < 0,01	2,21 0,43–3,92 0,24 p <sub>3-4</sub> < 0,05 p <sub>3-n</sub> < 0,01	121,45 2,42–367,6 33,7
4 (≥ 600 нмоль/л)	$\bar{X}$ min-max s p	751,88 614,7–1057,7 9,7 p <sub>4-n</sub> < 0,001	95,7 42,3–149,4 2,3 p <sub>4-n</sub> < 0,001	145,7 27,5–266,7 5,22 p <sub>4-n</sub> < 0,001	1,01 0,83–6,05 0,43	222,03 3,34–419,9 11,4
<b>Порівняльна (хворі на ЦД 2 типу)</b>	$\bar{X}$ min-max s	212,4 152,95–392,35 2,09	31,7 8,3–60,6 2,6	63,4 14,7–112,9 4,96	1,4 0,32–2,3 0,09	264,3 5,5–886,2 81,4

П р и м і т к а. ДК — дієнові кон'юганти; ТК — триєнові кон'юганти; ОДК — оксидієнові кон'юганти; ТрК — тетраєнові кон'юганти. Інші — як в табл. 1.

функції гепатоциту виснажуються, що призводить до виникнення фіброзу. Найбільші рівні ЛФ спостерігалися у хворих із рівнем ДК 600 нмоль/л і більше, що також свідчить про фіброзні зміни в паренхімі печінки (табл. 4).

При дослідженні показників вуглеводного обміну була виявлена тенденція до клінічно значущого зменшення рівня  $\text{HbA}_{1c}$  серед хворих, у яких рівень ДК становить 600 нмоль/л і більше ( $6,7 \pm 0,06$  проти  $7,4 \pm 0,24\%$  в групі порівняння,  $P < 0,01$ ). У підгрупі 1 рівень  $\text{HbA}_{1c}$  становив  $7,26 \pm 0,24\%$ , у підгрупі 2 —  $7,9 \pm 0,24\%$ ,

у підгрупі 3 —  $7,42 \pm 0,3\%$ . Це може свідчити про зменшення потреби в інсуліні, що також засвідчує прогресування змін з боку печінки при даному рівні ДК і, як наслідок, формування судинних ускладнень.

Найбільші рівні ЗХС спостерігалися серед хворих з рівнем ДК 200–400 нмоль/л, що характерно для стадії стеатозу.

Достеменно зменшення рівня ХС ЛПВЩ спостерігалося серед хворих з рівнем ДК 600 нмоль/л і більше, що свідчить про прогресування НАЖХП при даному рівні досліджуваного показника ПОЛ з втратою «корисних» фракцій ЗХС.

Таблиця 4

**Показники функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки в залежності від рівня дієвих кон'югантів та у хворих на цукровий діабет 2 типу**

Група, підгрупа (рівень ДК)	Стат. показник	АсАТ, ммоль/л	АлАТ, ммоль/л	АсАТ /АлАТ	ЛФ, нмоль/с-л	Тимолова проба, од.	НЕЖК, мекв./мл
<b>I (ЦД 2 типу + НАЖХП)</b>							
1 (до 200 нмоль/л)	n	49	49	49	29	8	11
	$\bar{X}$	0,71	1,07	0,76	1969,17	3,02	1,12
	min-max	0,31–1,53	0,19–2,69	0,4–1,89	78–4913	0,48–11,7	0,4–1,8
	s	0,04	0,09	0,05	225,12	0,3	0,12
p	$p_{1-n} < 0,01$	$p_{1-n} < 0,05$			$p_{1-4} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,001$	
2 (200–400 нмоль/л)	n	38	38	38	22	38	12
	$\bar{X}$	0,69	1,05	0,78	1705,8	3,35	1,19
	min-max	0,21–1,32	0,16–2,76	0,4–1,6	979–2697	0,51–20,0	0,48–1,9
	s	0,05	0,1	0,05	98,2	0,77	0,07
p	$p_{2-n} < 0,01$	$p_{2-n} < 0,05$				$p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,001$	
3 (400–600 нмоль/л)	n	17	17	17	14	17	6
	$\bar{X}$	0,67	1,08	0,67	1814,0	2,8	1,64
	min-max	0,36–1,57	0,47–2,68	0,37–0,98	942–3251	1,02–8,5	0,49–2,8
	s	0,09	0,17	0,05	188,2	0,6	0,18
p			$p_{3-4} < 0,05$			$p_{3-n} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$	
4 ( $\geq 600$ нмоль/л)	n	13	13	13	8	13	4
	$\bar{X}$	0,7	1,07	0,78	1874,75	3,8	1,1
	min-max	0,31–1,57	0,54–3,45	0,46–1,3	1570–2401	0,98–13,3	0,3–1,8
	s	0,03	0,06	0,02	20,7	0,26	0,17
p	$p_{4-n} < 0,001$	$p_{4-n} < 0,01$			$p_{4-n} < 0,05$	$p_{4-n} < 0,001$	$p_{4-n} < 0,05$
<b>Порівняльна (хворі на ЦД 2 типу)</b>	n	26	26	26	26	26	9
	$\bar{X}$	0,5	0,74	0,72	1421,0	2,2	0,66
	min-max	0,2–1,16	0,2–1,9	0,47–1,14	394–2346	0,6–7,2	0,3–0,9
	s	0,05	0,097	0,06	211,3	0,3	0,03

Примітка. ЛФ — лужна фосфатаза; АсАТ — аспаратамінотрансфераза; АлАТ — аланінаміно-трансфераза. Інші — як в табл. 1.

Коефіцієнт атерогенності був найбільшим серед хворих з рівнем ДК 400–600 нмоль/л, що також підтверджує характер запальних змін у печінці, тобто стадію стеатогепатиту НАЖХП.

Рівень ТГ клінічно значуще серед визначених підгруп не різнився, але мав тенденцію до зменшення зі збільшенням рівня ДК, а саме при рівні 600 нмоль/л і більше. Це засвідчує прогресування патологічних змін з боку печінки зі збільшенням сполучної тканини і розвитком фіброзу, за умов якого відбувається зменшення розміру та маси гепатоцита, котре супроводжується різко зменшеним надходженням в нього НЕЖК, а саме головного їх джерела – ТГ.

Статистично значущої різниці за показниками ХС ЛПНЩ та білірубину між під-

групами не спостерігалось. Проте встановлено значуще збільшення рівнів ХС ЛПДНЩ в усіх підгрупах хворих відносно групи порівняння.

Рівень  $\beta$ -ЛПП склав найбільш клінічно значущі дані серед хворих, у яких рівень ДК становив 200–400 нмоль/л, що підтверджує стадію стеатогепатиту (табл. 5).

Серед хворих із рівнем ДК 600 нмоль/л і більше спостерігалися найменші рівні загального білка та альбуміну і найбільші рівні глобуліну  $\alpha_1$  та  $\gamma$ -глобуліну, що підтверджує фіброзні зміни в печінці, котрі характеризуються зниженням білково-синтезуючої функції (табл. 6).

Таким чином, дослідивши зміни вуглеводного, ліпідного, білкового обмінів у хворих на ЦД 2 типу в сполученні з НАЖХП в зале-

Т а б л и ц я 5

**Показники ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки в залежності від рівня дієнових коньюгатів**

Показник	Стат. показник	Підгрупа (рівень ДК)				Група порівняння (ЦД 2 типу)
		1 (< 200 нмоль/л)	2 (200–400 нмоль/л)	3 (400–600 нмоль/л)	4 ( $\geq$ 600 нмоль/л)	
1	2	3	4	5	6	7
ЗХС, ммоль/л	n	49	38	17	13	10
	$\bar{X}$	5,44	6,02	5,64	5,2	5,13
	min-max	2,55–8,3	4,3–8,6	3,02–7,03	4,05–6,9	3,06–7,0
	s	0,22	0,2	0,3	0,06	0,26
	p <sub>1–2</sub> p <sub>2–4</sub> p <sub>2–n</sub>		< 0,05		< 0,001	< 0,01
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	n	49	38	17	13	10
	$\bar{X}$	1,13	1,04	0,95	0,93	1,22
	min-max	0,7–1,73	0,57–2,55	0,29–1,61	0,66–1,52	0,73–2,3
	s	0,04	0,09	0,11	0,02	0,1
	p <sub>1–4</sub> p <sub>4–n</sub>				< 0,001	< 0,01
КА	n	49	38	17	13	10
	$\bar{X}$	4,06	5,5	7,3	4,8	3,6
	min-max	1,68–7,71	3,01–13,5	2,59–20,0	3,36–7,18	0,74–8,15
	s	0,23	0,5	0,6	0,09	0,5
	p <sub>1–2</sub>		< 0,01			
	p <sub>1–3</sub>			< 0,001		
	p <sub>1–4</sub>				< 0,01	
	p <sub>2–3</sub>			< 0,05		
	p <sub>2–n</sub>					< 0,01
	p <sub>3–4</sub>				< 0,001	
	p <sub>3–n</sub> p <sub>4–n</sub>					< 0,001 < 0,05

Закінчення на наст. сторінці

Таблиця 5. Початок на попер. сторінці

1	2	3	4	5	6	7
ТГ, ммоль/л	n	49	38	17	13	10
	$\bar{X}$	2,7	3,88	3,32	2,75	1,7
	min-max	0,57–7,65	1,26–16,7	1,6–10,0	1,75–4,15	0,5–4,44
	s	0,27	0,72	0,7	0,05	0,3
	P <sub>1–n</sub>					< 0,05
	P <sub>2–n</sub>					< 0,01
	P <sub>3–n</sub>					< 0,05
	P <sub>4–n</sub>					< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	n	49	38	17	13	10
	$\bar{X}$	3,16	3,6	3,47	3,13	3,14
	min-max	0,49–5,88	0,43–6,4	1,42–4,61	1,77–3,99	1,43–4,98
	s	0,2	0,3	0,3	0,05	0,24
	P <sub>1–n</sub>					
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	n	49	38	17	13	10
	$\bar{X}$	1,24	1,64	1,3	1,14	0,77
	min-max	0,25–3,44	0,57–7,5	0,72–3,25	0,79–1,87	0,23–2,0
	s	0,12	0,3	0,23	0,03	0,1
	P <sub>1–n</sub>					< 0,01
	P <sub>2–n</sub>					< 0,01
	P <sub>3–n</sub>					< 0,05
	P <sub>4–n</sub>					< 0,001
$\beta$ -ЛП, Од.	n	49	38	17	13	10
	$\bar{X}$	85,8	109,6	98,6	86,08	75,3
	min-max	9–164	43–182	49,0–152,0	65,0–119,0	39,0–163,0
	s	5,4	5,3	8,9	1,14	6,3
	P <sub>1–2</sub>		< 0,01			
	P <sub>2–4</sub>				< 0,001	
	P <sub>2–n</sub>					< 0,001
	P <sub>3–n</sub>					< 0,05
Білірубін, мкмоль/л	n	49	38	17	13	10
	$\bar{X}$	12,2	12,06	14,97	11,8	11,9
	min-max	5,5–30,68	5,5–23,19	7,48–44,33	6,6–25,25	6,36–43,12
	s	0,9	0,68	3,4	0,4	1,91
	P <sub>1–n</sub>					

Примітка. ЗХС — загальний холестерин, ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїдів високої щільності, КА — коефіцієнт атерогенності, ТГ — тригліцериди, ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності,  $\beta$ -ЛП — бета-ліпопротеїди. Інші — як у табл. 1.

жності від рівня ДК, ми встановили стадійність перебігу НАЖХП, а саме: за рівня ДК

200–400 нмоль/л діагностується стадія стеатозу, за рівня 400–600 нмоль/л — стадія сте-

Таблиця 6

**Показники білкового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки в залежності від рівня дієвих кон'югантів**

Група, підгрупа (рівень ДК)	Стат. показник	Загальний білок, г/л	Альбумін, %	Глобулін $\alpha_1$ , %	Глобулін $\alpha_2$ , %	Глобулін $\beta$ , %	Глобулін $\gamma$ , %
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>I (ЦД 2 типу + НАЖХП)</b>							
I (до 200 нмоль/л)	n	49	49	49	49	49	49
	$\bar{X}$	75,8	54,96	4,77	9,88	13,8	17,07
	min-max	64,0–91,0	42,55–65,79	1,72–10,98	6,12–14	8,69–21,28	10,63–21,73
	s	0,99	0,9	0,35	0,31	0,5	0,44
	p	P <sub>1–4</sub> < 0,05	P <sub>1–4</sub> < 0,01	P <sub>1–4</sub> < 0,001	P <sub>1–4</sub> < 0,05		

Закінчення на наст. сторінці

Т а б л и ц я 6. Початок на попер. сторінці

1	2	3	4	5	6	7	8
2 (200–400 нмоль/л)	n	38	38	38	38	38	38
	$\bar{X}$	74,8	54,8	4,1	9,9	14,02	16,9
	min-max	58,0–89,0	39,02–65,42	1,64–11,9	4,55–15,78	2,56–25,0	10,24–29,54
	s	1,35	1,23	0,5	0,54	1,07	0,9
	p		$p_{2-4} < 0,05$	$p_{2-4} < 0,001$			
3 (400–600 нмоль/л)	n	17	17	17	17	17	17
	$\bar{X}$	78,12	55,4	4,8	9,3	14,65	15,8
	min-max	68,0–90,0	45,65–64,58	2,08–8,69	4,83–12,5	10,42–21,05	10,42–20,75
	s	1,5	1,46	0,51	0,6	0,8	0,8
	p	$p_{3-4} < 0,01$	$p_{3-4} < 0,05$	$p_{3-4} < 0,05$			$p_{3-4} < 0,05$
4 ( $\geq 600$ нмоль/л)	n	13	13	13	13	13	13
	$\bar{X}$	73,6	52,1	6,09	8,96	14,6	17,4
	min-max	64,0–83,0	34,69–60,0	3,93–9,09	5,4–16,32	7,27–18,36	12,5–23,63
	s	0,4	0,6	0,12	0,3	0,3	0,26
	p	$p_{4-n} < 0,001$	$p_{4-n} < 0,001$	$p_{4-n} < 0,01$			$p_{4-n} < 0,05$
<b>Порівняль- на (хворі на ЦД 2 типу)</b>	n	10	10	10	10	10	10
	$\bar{X}$	77,5	57,6	4,7	9,2	13,54	15,6
	min-max	68,0–84,0	45,45–65,85	2,27–10,91	4,35–12,5	9,76–18,18	10,87–22,72
	s	0,9	1,3	0,5	0,5	0,5	0,7

П р и м і т к а. Як в табл. 1.

атогепатиту, за рівня ДК  $\geq 600$  нмоль/л — фіброзні зміни в печінці.

За результатами власних досліджень можна зробити наступні висновки:

1. В групі хворих на цукровий діабет 2 типу в сполученні з неалкогольною жировою хворобою печінки із рівнем дієнових кон'югантів 200–400 нмоль/л відсутні зміни запального характеру печінки (синдрому цитолізу), що свідчить про наявність стадії стеатозу.

2. В групі хворих із рівнем дієнових кон'югантів 400–600 нмоль/л виявляється стадія стеатогепатиту, при якій спостерігаються найбільш виразні зміни з боку функціонального стану печінки.

3. Найбільші зміни ліпідного, білкового, вуглеводного обмінів встановлені в групі хворих із рівнем дієнових кон'югантів  $\geq 600$  нмоль/л, що свідчать про глибокі фіброзні зміни в печінці.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hazanov AI. *Ros Zhurn Gastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2005; 15(2):26-32.
- Festi D, Colecchia A, Sacco T, et al. *Obes Rev* 2004; 5(1):27-42.
- Lazo M, Clark J. *Semin Liver Dis* 2008; 28(4):339-350.
- Browning J, Szczepaniak L, Dobbins R, et al. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395.
- Musso G, Gambino R, Cassader M. *Obes Rev* 2010; 11(6):430-445.
- Nikitin IG. *Ros Med Vesti* 2010; 15(1):41-46.
- Stefan N, Kantartzis K, Häring H. *Endocrine Rev* 2008; 29(7):939-960.
- Butrova SA, Eliseeva AJu, Il'in AV. *Ozhirenie i Metabolizm* 2008; 2(15):17-21.
- Ivashkin VT, Shul'pekova Ju O. *RMZh Bolezni Organov Pishhevarenija* 2000; 2:41-45.
- Karneiro de Mura M. *Klin Perspektivy Gastrojenterologii, Gepatologii* 2001; 3:12-15.
- Shhekina MI. *Consilium Medicum* 2009; 8(11):37-39.
- Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. *Hepatology* 2004; 39:1647-1654.
- Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, et al. *Opin-Lipidol* 2005; 16(4):421-427.
- Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, et al. *Dig Liver Dis* 2004; 36(3):165-173.

15. Butrova SA. *Rus Med Zhurn* 2001; 9:56-60.
16. Garg A, Misra A. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3019-3022.
17. Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 23-31.
18. Ametov AS. *Problemy Jendokrinologii* 2002; 3:31-36.
19. Tkachenko EI, Uspenskij JuP, Belousova LN, Petrenko VV. *Jeksperim i Klin Gastroenterologija* 2008; 2:92-96.
20. Angulo P. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
21. Klimovich II, Doroshenko EM, Strapko VP, Smirnov VJu. *Zhurn GrGMU* 2008; 1:14-21.
22. Lewis JR, Mohanty SR. *Digestive Dis Sci* 2010; 55:560-578.
23. Torer N, Ozenirler S, Yucel A, et al. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(9):1095-1101.
24. Milner K, Van der Poorten D, Xu A, et al. *Hepatology* 2009; 49(6): 1926-1934.
25. Kawata S. *Clin J Gastroenterol* 2008; 1(1):1-6.
26. Mehtiev SN, Grinevich VB, Kravchuk JuA, et al. *Lechashhij Vrach* 2008; 2:29-37.
27. Bogomolov P, OCodikov GV. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2006; 4(1):2.
28. Tkach SM. *Zdorov'ja Ukrai'ny* 2008; 22:64-65.
29. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321.
30. Shafir E, Raz I. *Diabetologia* 2003; 46(46):433-440.
31. Weickert MO, Pfeiffer AFH. *Diabetologia* 2006; 49:1732-1741.
32. Bogomolov PO, Pavlova TV. *Farmateka* 2003; 10:31-39.
33. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. *CMAJ* 2005; 172(7):899-905.
34. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. *Curr Diab Rep* 2007; 7:175-180.
35. Leuschner U. Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH), *Freiburg*, 2010: 39 p.
36. Mofrad P, Contos M, Haque M. *Hepatology* 2003; 37:1286-1292.
37. Adams LA, Zein CO, Angulo P, et al. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365-2368.
38. El-Serag HB, Everhart JE. *Gastroenterology* 2002; 122:1822-1828.
39. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, et al. *Hepatology* 2000; 32:3-10.
40. Mehta R, Thomas E, Bell J, et al. *Wld J Gastroenterol* 2008; 14(22): 3476-3483.
41. Hardwick RN, Fisher CD, Canet MJ, et al. *Drug Metab Dispos* 2010; 38(12):2293-2301.

**СТАДІЙНІСТЬ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ  
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ПРОДУКТІВ  
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ  
(огляд літератури та власні дані)**

Дорош О. Г.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків  
admin@iper.com.ua*

Подано огляд літератури з діагностики стадій неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. В результаті власних досліджень встановлено стадійний перебіг НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу за рівнями дієнових кон'югатів (ДК) та на підставі дослідження їх взаємозв'язку з показниками білкового, ліпідного та вуглеводного обмінів. За рівня ДК 200–400 нмоль/л можна передбачити стадію стеатозу, 400–600 нмоль/л — стеатогепатиту, 600 нмоль/л і більше — фіброзні зміни у печінці. Використання результатів даного дослідження в клінічній практиці дозволить неінвазивним шляхом визначати стадії НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу. Це розширить можливості діагностики даної патології і забезпечить раннє виявлення патологічних змін з боку печінки, що зменшить їх прогресування.

**К л ю ч о в і с л о в а:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, перекисне окиснення ліпідів, дієнові кон'югати.

**СТАДИЙНОСТЬ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ  
ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ  
(обзор литературы и собственные данные)**

**Дорош Е. Г.**

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,  
г. Харьков  
admin@ipep.com.ua*

Представлен обзор литературы по диагностике стадий неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. В результате собственного исследования установлено стадийное течение НАЖБП у больных СД 2 типа по уровням диеновых конъюгат (ДК), а также на основании исследования их взаимосвязи с показателями белкового, липидного и углеводного обменов. При уровне ДК 200–400 нмоль/л имеет место стадия стеатоза, 400–600 нмоль/л — стеатогепатита, 600 нмоль/л и более — фиброзные изменения в печени. Использование результатов данного исследования в клинической практике позволит неинвазивным путем определять стадии НАЖБП у больных СД 2 типа. Это расширит возможности диагностики данной патологии и обеспечит раннее выявление патологических изменений со стороны печени.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, перекисное окисление липидов, диеновые конъюгаты.

**PHASIC COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS  
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ACCORDING TO THE LIPID PEROXIDATION  
PRODUCTS  
(the review and own results)**

**E. G. Dorosh**

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv  
admin@ipep.com.ua*

It was introduced the review of the literature on the diagnosis of stages of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). In the result of his own research was found the phasic course of NAFLD in patients with type 2 DM based on the levels of conjugated dienes (CD), and based on the study of their interrelationship with parameters of protein, lipid and carbohydrate metabolism. At the CD level of 200–400 nmol/l there is a steatosis stage, at the 400–600 nmol/l — steatohepatitis, at the 600 nmol/l or more — fibrotic changes in the liver. Using of the results of this study in clinical practice will allow non-invasive way to determine the stage NAFLD in patients with type 2 DM. This will expand the ability of diagnose this disease and provide early detection of pathological changes in the liver.

**К e y w o r d s:** non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, lipid peroxidation, conjugated dienes.