



Л.В. Журавльова, А.В. Власенко

Харківський національний медичний університет

Оптимізація лікування хворих з поєднаною патологією: неалкогольною жирковою хворобою печінки, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, дисліпідемія, цукровий діабет.

Актуальність цукрового діабету (ЦД) зумовлена його значною поширеністю, а також тим, що він є основою для розвитку складних супутніх захворювань, спричиняє ранню інвалідизацію та смертність. ЦД супроводжується ураженням печінки ще на доклінічних стадіях. З прогресуванням захворювання патологія зростає і виявляється зміною функції гепатоцитів, печінкового кровообігу, структури органа [1]. Печінка є центральним органом, що забезпечує нормальний перебіг метаболічних процесів у організмі. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — етіологічно і патогенетично неоднорідне ураження печінки, для якого типове тривале та значне накопичення жиру в гепатоцитах, при цьому частка жирів сягає 5–10 % від маси тканини печінки [6]. Домінуючими клінічними ознаками НАЖХП найчастіше є астеничний синдром та метеоризм. Ехоскопічно виявляється збільшення розмірів органа на 2–4 см у поєднанні з гіперехогенністю, неоднорідністю структури паренхіми. Ожиріння печінки виявляється при цьому у вигляді дрібно-, середньо- та великокапельних включень у гепатоцитах.

Чинниками ризику, які сприяють прогресуванню НАЖХП, є похилий вік, тучність, ЦД, співвідношення АСТ/АЛТ > 1 [7]. До ендогенних етіологічних чинників НАЖХП належать метаболічний синдром, ожиріння, ЦД, гіперліпідемія, до екзогенних — тривале парентераль-

не харчування, незбалансоване за вмістом вуглеводів і жирів, недостатність білка в раціоні з надлишком вуглеводів, швидке схуднення [3]. Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність є ключовими чинниками розвитку стеатозу печінки при ожирінні та ЦД. При цьому порушуються всі види обмінів [8].

НАЖХП — це хронічне захворювання печінки. Ефективних методів його лікування не існує [4]. Дослідження доводять, що препарати, які підвищують чутливість до інсуліну, можуть поліпшувати біохімічні та гістологічні показники при НАЖХП, що підтверджує роль інсулінорезистентності при цій патології [5]. Незважаючи на понад 20-річний період вивчення НАЖХП, питання патогенетичної терапії залишаються до кінця не вирішеними [2].

Мета дослідження — проведення порівняльної оцінки ефективності патогенетичної терапії НАЖХП і ЦД 2 типу у пацієнтів з нормальною масою тіла та ожирінням.

Матеріали та методи

До групи обстежуваних увійшло 70 хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з НАЖХП. Пацієнтів розподілено на дві групи. Першу групу склали 35 хворих з нормальною масою тіла, другу — 35 пацієнтів з ожирінням (відповідно до класифікації індексу маси тіла ВООЗ, 1999). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Для верифікації діагнозу ЦД (ВООЗ, 1999) проводили дослідження рівня глюкози у сироватці крові натще та після навантаження, амплітуди добових коливань вмісту глюкози у сироватці крові. Глюкозу у сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом Хагедорна — Йенсона. Для моніторингу вуглеводного обміну використовували такі показники: ГКН — середньодобовий вміст глюкози натще, ГKP — середня постпрандіальна глікемія; ГКА — середня амплітуда коливань глікемії протягом доби. Як найінформативніший метод тривалого глікемічного контролю використовували визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою набору «Діабет-тест». Для верифікації діагнозу НАЖХП і визначення функціонального стану печінки застосовували комплекс клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження.

Для визначення рівня загального білка в сироватці крові використовували колориметричний біуретовий метод. Для дослідження білкових фракцій у сироватці крові — спосіб фракціонування з використанням електрофорезного поділу білків. Для дослідження стану пігментного обміну — метод Йендрашика, Клеггорна і Гроффа, що дає змогу визначати вміст фракцій білірубіну. Рівень амінотрансфераз (АСТ, АЛТ) у сироватці крові визначали колориметричним методом Райтмана і Френкеля, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) — уніфіковану методику, розроблену в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», та стандартний набір реактивів, лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові — колориметричним методом ферментативного гідролізу фенілфосфату зі звільненням неорганічного фосфору за Боданські. Для визначення стану ліпідного обміну вивчали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора Statfax 1904 plus і тест-наборів фірми Bio Merieux (Франція). Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали за допомогою тест-системи Sentinel (Італія), гомоцистеїну — методу твердофазного імуоферментного аналізу і наборів реактивів Axis-Shield (Україна).

Проводили ультразвукове дослідження печінки за допомогою апарата Siemens-450 (Німеччина). Оцінювали розміри органа, ехогенність тканини, ступінь неоднорідності паренхіми печінки, судинний малюнок, наявність у паренхіми печінки ділянок жирової інфільтрації, гіпоехогенного обідка, деформації. У 15 хворих проведено пункційну біопсію печінки з подальшим морфологіч-

ним дослідженням біоптату, визначенням індексу гістологічної активності за R.G. Knodell та співавт. (1981) і ступеня фіброзу за V.J. Desmet, J. Scot (1994). Біоптати печінки отримували шляхом крізшкірної чи лапароскопічної прицільної біопсії. Для напівкількісної морфометрії забарвлювали зрізи гематоксиліном-еозинном. Морфометричні дослідження виконували за В.А. Сипливім (2000). Стадію фіброзу визначали за Е. Brunt (2000).

Було використано таку лікувальну схему: збалансоване харчування (стіл № 5, 9), бігуаніди (метформін по 500—1500 мг на добу) з додатковою інсулінотерапією в окремих випадках, дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота по 100 мг на добу), ангіопротектори («Агапурин ретард» по 800 мг на добу) та α -ліпоєву кислоту («Діаліпон») по 600 мг на добу внутрішньовенно краплинно № 10 з подальшим призначенням 600 мг тричі на добу per os з тіотриазоліном (по 2,0 мл внутрішньом'язово) № 10 та подальшим пероральним застосуванням по 1 г тричі на добу. Курс лікування становив 8 тиж.

Результати та обговорення

Після проведеного комплексу лікувальних заходів у хворих на ЦД у поєднанні з НАЖХП відзначено усунення диспротеїнемії, з достовірним підвищенням рівня альбумінів, зниженням вмісту глобулінів, зростанням величини коефіцієнта атерогенності, відновленням білковосинтетичної функції печінки (табл. 1). Так, у пацієнтів 1-ї групи спостерігалось достовірне зниження рівня ГКН, ГKP, ГКА, HbA1c у сироватці крові, достовірне підвищення рівня загального білка, альбумінів, достовірне зниження вмісту α_1 -, γ -глобулінів та показників тимолової проби. У хворих 2-ї клінічної групи мало місце достовірне зниження всіх показників вуглеводного обміну в сироватці крові. Рівень загального білка і альбумінів достовірно зростав. Достовірно знижувався вміст α_1 -, γ -глобулінів та показники тимолової проби. Наведені дані можуть свідчити про зменшення інсулінорезистентності, поліпшення ранньої та пізньої компенсації вуглеводного обміну, білковосинтетичної функції печінки, зменшення вмісту вуглеводно-протеїнових компонентів матриксу в позаклітинному просторі та нормалізацію структурно-функціонального стану печінки.

Під впливом проведеного лікування відбулися певні позитивні зміни стану ферментного, пігментного обмінів та усунення гіпергомоцистеїнемії (табл. 2). У пацієнтів обох груп виявлено достовірне зниження активності індикаторних (АСТ, АЛТ) та ексреторних (ГГТП, ЛФ) ферментів у сироватці крові та нормалізацію показ-

Таблиця 1. Показники вуглеводного і білкового обмінів у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з НАЖХП до та після лікування (М ± m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Нормальна маса тіла (n = 35)		Ожиріння (n = 35)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ГКН, ммоль/л	3,85 ± 8,18	9,45 ± 0,23 ^к	7,5 ± 0,23*	11,5 ± 0,23 ^к	9,5 ± 0,23**
ГКП, ммоль/л	4,79 ± 0,24	11,4 ± 0,21 ^к	9,4 ± 0,20*	13,4 ± 0,26 ^к	11,4 ± 0,26**
ГКА, ммоль/л	1,46 ± 0,18	2,42 ± 0,08 ^к	1,87 ± 0,07*	2,8 ± 0,08 ^к	2,2 ± 0,08**
НbA1c, %	4,72 ± 0,04	9,32 ± 0,21 ^к	7,3 ± 0,21*	9,8 ± 0,21 ^к	7,8 ± 0,20**
Загальний білок, г/л	68,0 ± 0,73	63,3 ± 0,13 ^к	66,5 ± 0,14*	62,0 ± 0,21 ^к	65,9 ± 0,20**
Альбуміни, %	56,1 ± 0,38	50,9 ± 0,25 ^к	54,0 ± 0,23*	50,5 ± 0,15 ^к	54,2 ± 0,19**
α ₁ -Глобуліни, %	7,58 ± 0,18	8,72 ± 0,27 ^к	7,8 ± 0,14*	9,05 ± 0,11 ^к	7,6 ± 0,10*
α ₂ -Глобуліни, %	9,44 ± 0,28	9,38 ± 0,16	9,4 ± 0,15	9,15 ± 0,12	9,3 ± 0,11
β-Глобуліни, %	11,2 ± 0,28	12,1 ± 0,29 ^к	12,7 ± 0,27	11,2 ± 0,22	11,6 ± 0,23 [#]
γ-Глобуліни, %	15,6 ± 0,27	18,9 ± 0,19 ^к	16,1 ± 0,17*	20,1 ± 0,15 ^к	17,3 ± 0,14**
Коефіцієнт А/Г	1,27 ± 0,02	1,04 ± 0,01 ^к	1,17 ± 0,01*	1,01 ± 0,01 ^к	1,18 ± 0,09*
Тимолова проба, од.	2,08 ± 0,08	7,8 ± 0,16 ^к	2,5 ± 0,14*	9,5 ± 0,33 ^к	2,8 ± 0,11**

Примітка. Різниця вірогідна (p < 0,05):

* порівняно з показниками до лікування;

* порівняно з показниками групи з нормальною масою тіла після лікування;

^к порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 2. Показники ферментного, пігментного обмінів, рівень гомоцистеїну у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з НАЖХП до та після лікування (М ± m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Нормальна маса тіла (n = 35)		Ожиріння (n = 35)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АСТ, ммоль/л	0,43 ± 0,05	0,66 ± 0,09 ^к	0,52 ± 0,09*	0,74 ± 0,01 ^к	0,54 ± 0,02*
АЛТ, ммоль/л	0,48 ± 0,05	0,82 ± 0,01 ^к	0,57 ± 0,02*	0,83 ± 0,02 ^к	0,58 ± 0,02*
ГГТП, мккат/л	3,6 ± 0,13	8,8 ± 0,11 ^к	4,2 ± 0,12*	9,0 ± 0,13 ^к	4,5 ± 0,13*
ЛФ, ВЕ	1,81 ± 0,11	4,5 ± 0,15 ^к	2,6 ± 0,10*	6,2 ± 0,12 ^к	2,7 ± 0,10*
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,6 ± 0,35	12,7 ± 0,38 ^к	9,6 ± 0,29*	14,8 ± 0,35 ^к	10,4 ± 0,33**
Кон'югований білірубін, мкмоль/л	3,5 ± 0,17	6,98 ± 0,17 ^к	4,14 ± 0,14*	8,2 ± 0,15 ^к	5,2 ± 0,15**
Гомоцистеїн, мкмоль/л	6,08 ± 0,9	25,5 ± 0,2 ^к	12,3 ± 0,22*	27,4 ± 0,21 ^к	12,8 ± 0,17**

Примітка. Різниця вірогідна (p < 0,05):

* порівняно з показниками до лікування;

* порівняно з показниками групи з нормальною масою тіла після лікування;

^к порівняно з показниками контрольної групи.

ників пігментного обміну (достовірно зниження вмісту загального та кон'югованого білірубину), що свідчило про зменшення клітинно-печінкової недостатності та регресію синдрому цитолізу. Концентрація гомоцистеїну невпинно достовірно знижувалася.

Аналізуючи ефективність запропонованої схеми лікування у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП з нормальною масою тіла та ожирінням звертає на себе увагу достовірно поліпшення стану ферментного, пігментного обмінів. На тлі проведеної терапії у пацієнтів 2-ї групи зафіксовано достовірно зниження у сироватці крові рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, коефіцієнта атерогенності, достовірно підвищення ХС ЛПВЩ (табл. 3). Подібні зміни показників ліпідного обміну мали місце і у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП і ожирінням. Рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ був достовірно нижчим порівняно з показниками до лікування, а коефіцієнт атерогенності, ХС ЛПВЩ, навпаки, достовірно зростали.

Проаналізовано частоту виявлення типів гіперліпідемій. В обох групах пацієнтів з нормоліпідемією до лікування було лише по одному (0,73 %). Після проведеного лікування їхня кількість у 1-й групі збільшилася до 3 (2,2 %), а у 2-й — до 2 (1,46 %). У результаті запропонованої терапії відбулося збільшення кількості хворих з I типом гіперліпідемії (у 1-й групі — з 5 (3,65 %) до 8 (5,84 %), а в 2-й — з 3 (2,19 %) до 7 (5,1 %). У 1-й групі кількість хворих з Іа типом гіперліпідемії в процесі лікування дещо зменшилася (з 8 (5,84 %) до 7 (5,1 %)), тоді як у 2-й, нав-

паки, збільшилася з 7 (5,1 %) до 9 (6,57 %). Також виявлено зменшення кількості хворих з Іб типом гіперліпідемії як у 1-й (до лікування — 5 (3,65 %), після лікування — 3 (2,19 %)), так і у 2-й (до лікування — 6 (4,38 %), після лікування — 4 (2,92 %)) групі. Хворих з ІV типом гіперліпідемії до лікування у 1-й групі було 2 (1,46 %), а у 2-й — 4 (2,92 %). Після лікування ця кількість у 1-й групі зменшилася до 1 хворого (1,2 %), а у 2-й — до 3 (1,65 %).

Проведені лікувальні заходи суттєво знижували гіперглікемію та дисліпідемію. Схуднення та збільшення чутливості клітин до інсуліну супроводжувалися поліпшенням біохімічних та гістологічних показників. Паралельно з цим відбувалося поліпшення архітекtonіки та ехоструктури печінки, зменшення її розмірів, за даними ультразвукового дослідження, та морфологічних виявів стеатогепатиту. Завдяки здатності тіоктової кислоти поліпшувати взаємодію інсуліну та його тканинних рецепторів, збільшувати захоплення та утилізацію глюкози м'язовими тканинами, гальмувати процеси глюконеогенезу і кетогенезу відбувалося суттєве поліпшення вуглеводного обміну: зменшувався рівень глюкози у сироватці крові натще, середня постпрандіальна глікемія, амплітуда добових коливань рівня глікемії, вміст глікозильованого гемоглобіну. Альфа-ліпоева кислота мала виражену ліпотропну дію: достовірно знижувався рівень загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Запропонований варіант лікування забезпечував корекцію виявів гіпергомоцистеїнемії та поліпшував білковосинтетичну функцію печінки — досто-

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП до та після лікування (М ± m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Нормальна маса тіла (n = 35)		Ожиріння (n = 35)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	5,19 ± 0,34	6,9 ± 0,14 ^к	6,0 ± 0,09*	7,05 ± 0,13 ^к	5,9 ± 0,08*
ТГ, ммоль/л	1,22 ± 0,15	3,0 ± 0,07 ^к	2,6 ± 0,06*	3,3 ± 0,1 ^к	2,7 ± 0,07*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 ± 0,08	1,07 ± 0,09 ^к	1,22 ± 0,02*	1,03 ± 0,02 ^к	1,19 ± 0,01*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,3 ± 0,22	4,42 ± 0,12 ^к	3,75 ± 0,08*	4,51 ± 0,11 ^к	3,88 ± 0,09*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56 ± 0,01	1,39 ± 0,03 ^к	1,2 ± 0,03*	1,5 ± 0,04 ^к	1,23 ± 0,03*
КА, од.	3,84 ± 0,17	6,47 ± 0,19 ^к	4,96 ± 0,15*	6,97 ± 0,25 ^к	5,0 ± 0,12*

Примітка. Різниця вірогідна (p < 0,05):

* порівняно з показниками до лікування;

* порівняно з показниками групи з нормальною масою тіла після лікування;

^к порівняно з показниками контрольної групи.

вірно зростає вміст альбумінів у сироватці крові. Застосування α -ліпоєвої кислоти позитивно впливало на холесекреторну функцію печінки: знижувався вміст вільних, кон'югованих кислот та суми жовчних кислот, що свідчило про відновлення холеретичної функції печінки.

Висновки

Поєднання НАЖХП з ЦД 2 типу у хворих з нормальною масою тіла та ожирінням призводить до гіршої компенсації вуглеводного обміну, погіршує всі види обміну та спричиняє тяжкі ускладнення ЦД.

Супутнє ожиріння у хворих на ЦД 2 типу призводить до погіршення компенсації вуглеводного обміну, всіх біохімічних процесів, швидкого формування пізніх ускладнень, зниження ефективності лікування, якості життя хворих, скорочення його тривалості.

Комбінована терапія з використанням тіотриазоліну та α -ліпоєвої кислоти підвищувала ефективність лікування хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з НАЖХП з нормальною масою тіла та ожирінням, сприяла нормалізації показників вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного та ліпідного обмінів, вмісту гомоцистеїну в сироватці крові у більшості хворих.

Додаткове використання α -ліпоєвої кислоти і тіотриазоліну в комбінації з традиційними схемами лікування мало нейро-, ангіо- та гепатопротективний ефекти, які поліпшували перебіг ЦД у хворих із НАЖХП з нормальною масою тіла та ожирінням.

Введення до лікувального комплексу тіотриазоліну і тіоктової кислоти є перспективним напрямом терапії хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з НАЖХП з нормальною масою тіла та ожирінням.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградов С.В. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Укр. тер. журн.— 2007.— № 3.— С. 98—106.
2. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патогизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фармака.— 2003.— № 10.— С. 31—39.
3. Карнейро М. де Мур. Неалкогольный стеатогепатит // Клин. перспективы в гастроэнтерол.— 2001.— № 2.— С. 12—15.
4. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2005.— № 4.— С. 21—24.
5. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 1.— С. 17—24.
6. Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 3.— С. 89—95.
7. Хухліна О.С. Метаболічні, судинні та цитокинові механізми розвитку і прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 5.— С. 41—45.
8. Хухліна О.С. Особливості патоморфологічних та метаболічних параметрів фіброзу печінки у хворих на алкогольну та неалкогольну жирову хворобу печінки // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 5.— С. 34—40.

Л.В. Журавлєва, А.В. Власенко

Оптимизация лечения больных с сочетанной патологией: неалкогольной жировой болезнью печени, сахарным диабетом 2 типа и ожирением

У 70 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с нормальной массой тела и ожирением проведено исследование влияния комбинированной терапии с использованием тиотриазолина и α -липоєвої кислоти на показатели углеводного, белкового, ферментного, пигментного обменов, уровень гомоцистеина в сыворотке крови. Под влиянием лечения установлено достоверное уменьшение синдромов белково-энергетической, белково-синтетической недостаточности функции печени, снижение синдромов цитолиза, холестаза, эндотелиальной дисфункции, вторичной инсулинорезистентности, что улучшало течение сахарного диабета, а также снижало частоту его поздних осложнений.

L.V. Zhuravlyova, A.V. Vlasenko

The optimizing of treatment of patients with combined pathology: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus and obesity

The study has been held on 70 patients with fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, normal body mass and obesity to investigate the effect of combined therapy including thioctriazoline and α -lipoic acid on the carbohydrate, protein, enzymatic, pigment metabolism, and blood serum homocysteine levels. It has been established that treatment resulted in the significant decrease in the syndromes of protein-energy, protein-synthetic hepatic malfunction, reduction of cytolysis and cholestasis syndromes, endothelial dysfunction, secondary insulin resistance, thus improving the diabetes mellitus course and reducing the incidence of its late complications.

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., доцент, зав. кафедри
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4, ХНМУ
Тел. (57) 705-66-59

Стаття надійшла до редакції 4 липня 2011 р.