



В.М. Хворостінка,
О.В. Лавриненко, Л.В. Журавльова
Харківський національний медичний університет

Патогенетичні аспекти жирової дистрофії печінки при цукровому діабеті 2 типу

Ключові слова

Метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, жирова дистрофія печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатогепатоз, неалкогольний стеатогепатит, фіброз, матриксні металопротеїнази.

За даними Diabetes Atlas, у 2008 році в світі зареєстровано 246 млн хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Найближчим часом їхня кількість зросте до 330 млн, а у 2030-му сягне 500 млн [1]. Приблизно у половини хворих ЦД залишається не діагностованим протягом тривалого часу внаслідок його асимптомного перебігу [2].

Серед досягнень людства кінця другого тисячоліття провідне місце належить успіхам клінічної медицини і медичної науки, результатом яких стало істотне зниження захворюваності і смертності від інфекційної та неінфекційної патології. Але поряд із цим значного поширення набули так звані хвороби цивілізації, зокрема порушення обміну речовин, насамперед ЦД 2 типу і метаболічний синдром (МС). Останній є комплексом обмінних порушень і клінічних виявів, які разом зумовлюють високий ризик захворюваності й смертності від серцево-судинної патології [14].

Метаболічний синдром визначається як комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, в основі яких лежать інсулінорезистентність (ІР) і компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ). МС характеризується підвищенням маси вісцерального жиру, зниженням чутливості периферійних тканин до інсуліну (ІР) та ГІ, які зумовлюють розвиток порушень вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів та артеріальної гіпертензії (АГ) [25]. У англомовній літературі як синонім зустрічається термін «синдром Х».

Пошуки діагностичних критеріїв МС починаються з 1999 року: критерії ВООЗ-1999; АТР ІІІ – 2001; ААСЕ-2003; IDF-2005 [7].

Критерії визначення МС, відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації з вивчення ЦД [27]:

1) абдомінальний (центральный) тип ожиріння, що визначається за обводом талії з урахуванням етнічних властивостей (для європейців ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок);

2) плюс наявність будь-яких двох чинників із чотирьох наведених:

- підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії;
- знижений рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) $< 1,04$ ммоль/л у чоловіків та $1,29$ ммоль/л у жінок або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії;
- АГ (АТ $\geq 130/85$ мм рт. ст. або потреба у проведенні антигіпертензивної терапії);
- підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л або раніше діагностований ЦД 2 типу.

Кількість публікацій та інтерес до МС значно зросли останнім часом, що пов'язано з низкою причин. По-перше, відбувається нагромадження відомостей про закономірності його розвитку. По-друге, зростає увага практичних лікарів до патології, оскільки МС – чинник високого ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та іншої серцево-судинної патології, а також ЦД 2 типу [7, 37].

У низці досліджень встановлено, що у 75 % хворих на ЦД 2 типу є та чи та стадія жирової дистрофії печінки (ЖДП) [4].

Печінка є центральним органом, що забезпечує нормальний перебіг метаболічних процесів у організмі. У фізіологічних умовах інсулін, щойно утворений в підшлунковій залозі, по системі портальних вен надходить до печінки, де 50 % його загальної кількості зв'язується гепатоцитами та використовується ними. Печінка поряд зі скелетними м'язами та жировою тканиною є основним споживачем інсуліну [9].

Печінка відіграє ключову роль у обміні вуглеводів. У ній відбувається основний процес, що забезпечує гомеостаз глюкози, — синтез та розпад ендogenous полімера глюкози глікогену. Печінка забезпечує основні процеси глюконеогенезу, включення найважливіших моносахаридів до метаболічних циклів [10]. При ЦД 2 типу спостерігається парадоксальне неконтрольоване збільшення продукції ендogenous глюкози печінкою: на тлі дефіциту інсуліну, попри значну гіперглікемію, у печінці відбувається активація процесів глікогенолізу та глюконеогенезу [9]. Тому тяжкість перебігу ЦД залежить від порушень печінки.

Метою роботи є сучасне трактування розвитку ЖДП та її прогресування до фіброзу на тлі ЦД 2 типу або МС.

Під час сімейних досліджень виявлено, що зниження фізичної активності і високовуглеводний характер живлення є головними причинами того, що поширення МС набуває характеру епідемії. На МС страждає майже 25 % населення західних країн [25]. Висока частота виявлення МС в деяких етнічних групах свідчить про генетичну схильність не тільки щодо частоти його виникнення, а й тяжкості клінічних виявів.

ІР є ключовим моментом формування МС та характеризується зниженням реакції інсуліночутливих тканин до дії інсуліну за його достатньої концентрації в крові. У основі її розвитку лежать генетичні механізми, що кодують ІР на рівні тканинних рецепторів, а також на пре- і пострецепторних рівнях. У переважній кількості випадків порушення відбуваються на пострецепторному рівні, де пов'язаний з рецептором інсулін через систему вторинних посередників регулює внутрішньоклітинний метаболізм глюкози і ліпідів [12, 18].

Термін нечутливості до інсуліну (синонім ІР) вперше використали Н.Р. Hirnsworth і R.B. Kerr (1939) для характеристики невеликого зниження рівня глюкози у відповідь на введення екзогенного інсуліну при ЦД з ожирінням. На сьогодні під ІР розуміють знижену чутливість або реактивність до метаболічної дії інсуліну, що зумовлена впливом генетичних та зовнішніх чинників.

Вона характеризується низьким рівнем поглинання глюкози периферійними тканинами організму під дією інсуліну, що є наслідком резистентності клітин і тканин різних органів до цукрознижувальної дії цього гормону. При ІР біологічна відповідь на екзогенний або ендogenous інсулін патологічно змінена. Зрештою порушуються основні метаболічні процеси в організмі — вуглеводний, ліпідний та білковий обміни, а також ініціюються мітогенні реакції — порушуються ріст, диференціювання, синтез ДНК, регулювання транскрипції генів тощо [7, 11].

Відомо, що дія інсуліну в організмі спрямована на нагромадження структурних і енергетичних матеріалів у клітинах і тканинах. Інсулін стимулює утворення глікогену, синтез жирів і білка, сприяє нагромадженню іонів натрію і калію в клітині. Найчутливіші до дії інсуліну м'язова тканина, печінка і жирова тканина [10]. Розвитку ІР сприяє гіперінсулінемія (ГІ), яка здатна тривалий час, іноді до 15 років, підтримувати нормоглікемію. З виснаженням β -клітин підшлункової залози розвивається ІР, а потім і ЦД [18].

В умовах ГІ глюкоза метаболізується в жирні кислоти (ЖК) з подальшим синтезом жирів і відкладенням їх у жировій тканині. ЖК у підвищеній концентрації знижують активність ліпопротеїдліпази та інших ферментів у тканинах і посилюють їхню резистентність до інсуліну. Використовуючи ЖК як енергосубстрат, печінка починає синтезувати велику кількість ТГ. Знижується рівень ЛПВЩ через прискорення їхнього розпаду і сповільнення синтезу в умовах порушеної активності ліпопротеїдліпази. ГІ також сприяє посиленню синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [11].

Порушення механізму біологічної дії інсуліну на тлі ІР супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами, головним чином, скелетними м'язами. При цьому порушується більшою мірою неокислювальний шлях споживання глюкози — синтез глікогену. Розвитку ІР сприяють як генетичні чинники (дефект інсулінових рецепторів або пострецепторний дефект), так і зовнішні, серед яких передусім слід виділити формування ожиріння (особливо андрогенного) і зниження об'ємного кровоплину в капілярах скелетних м'язів унаслідок їхньої вазоконстрикції, що погіршує процес дифузії глюкози до клітин. Своєю чергою такі порушення можуть бути зумовлені гіподинамією, гіперкалорійним харчуванням, підвищенням активності симпатичної нервової системи (часті стреси) [9].

Одержано докази метаболічних зв'язків між ІР і розвитком абдомінального ожиріння [35]. У

хворих з ожирінням інсулінозалежні тканини не можуть засвоювати глюкозу за нормального вмісту інсуліну в організмі. Контрінсулярним гормоном є кортизол. У віці понад тридцять років знижується чутливість гіпоталамо-гіпофізарної зони до дії кортизолу, і компенсаторно виникає стан гіперкортицизму [26]. Жирова тканина абдомінальної ділянки має високу щільність рецепторів до кортизолу і відносно низьку до інсуліну. Все це сприяє розвитку абдомінального типу ожиріння і утворенню великої кількості ЖК, що надходять безпосередньо в портальну циркуляцію. Гіпертрофія адипоцитів призводить до зменшення щільності рецепторів до інсуліну на їхній поверхні, тим самим посилюючи ІР.

Власне жирова тканина має ендокринну функцію, виробляючи речовини, здатні зумовити ІР. Найбільш вивчений гормон лептин, що бере участь у регулюванні харчової поведінки і активності симпатичної нервової системи. Встановлено кореляцію між вмістом лептину в сироватці крові, ІР і ГІ [33]. Лептин виробляється в процесі ліпогенезу і є стимулятором центру насичення. У разі ожиріння чутливість рецепторів до лептину в гіпоталамусі знижується, попри підвищення його рівня в крові.

Інсулін регулює швидкість синтезу ЛПДНЩ. У разі підвищення його концентрації відбувається зростання синтезу згаданих ліпопротеїдів. Елімінація ЛПДНЩ регулюється ферментом ліпопротеїналіпазою, активність якої також перебуває під контролем інсуліну. За наявності ІР згаданий фермент, як і інші тканини, виявляється резистентним до впливу інсуліну. Тому елімінація ЛПДНЩ сповільнюється. Зростання синтезу і сповільнення елімінації призводять до підвищення концентрації ЛПДНЩ та ТГ у плазмі крові. Зниження активності ліпопротеїналіпази супроводжується зниженням змісту ЛПВЩ, оскільки вони утворюються в організмі в процесі гідролізу ЛПДНЩ. Мало того, доведено, що ГІ безпосередньо сприяє катаболізму ЛПВЩ. Таким чином, ІР і ГІ супроводжуються дисліпідемією, підвищенням концентрації ЛПДНЩ та ТГ і зниженням рівня ЛПВЩ. ГІ сприяє розвитку атерогенної дисліпідемії, посилює проліферацію гладеньком'язових клітин і фібробластів, збільшує активність рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і синтез ендогенного холестерину в клітинах судинної стінки, а також колагену — однієї з основних складових пошкодження печінки [20, 33].

При ІР унаслідок глікозування білків, що документується високим вмістом глікозильованого гемоглобіну, порушуються параметри реології крові: знижуються еластичність і рухливість

еритроцитів, підвищується агрегаційна активність тромбоцитів і в'язкості крові за рахунок гіперглікемії і дисліпідемії. Змінені властивості реології крові сприяють зростанню загального периферичного опору на рівні мікроциркуляції і у поєднанні з симпатикотонією — розвитку змін у печінці [16].

На початку ХХІ сторіччя особливої актуальності у медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, ЦД 2 типу, ІР, гіперліпідемією та атеросклерозом. НАЖХП — клініко-патологічний синдромокомплекс, який включає неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та фіброз, які можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки (ЦП) [24].

НАСП у хворих на ЦД 2 типу супроводжується не лише відкладанням ТГ у гепатоцитах, а й істотними розладами обміну жирів та вуглеводів: зростає вміст вільних ЖК у плазмі крові, що на тлі периферійної ІР, призводить до гіперглікемії і як наслідок — до викиду в кров додаткових порцій інсуліну. Патологічне коло замикається і створює умови для подальшого прогресування як ЦД, так і НАСГ [22].

За сучасним уявленням про патогенетичні механізми трансформації НАСП у НАСГ (теорія «двох ударів» [13]), після виникнення ЖДП (тобто «першого поштовху») для розвитку стеатогепатиту потрібні конкретні екзогенні чинники, які сприяють активізації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з виникненням оксидативного стресу та підвищенню продукції прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), та матриксних металопротеїназ (ММП), що відповідає концепції «другого поштовху». Тобто для формування НАСГ у пацієнтів з початковим НАСП потрібне додаткове джерело окислювального стресу, здатне посилювати ліпопероксидацію біомембран гепатоцитів, унаслідок чого долається рівень нормального клітинного захисту, виникають некрози печінкових клітин та вторинно розвивається запальний процес у паренхімі печінки, власне, НАСГ [17, 34]. Оксидативний стрес унаслідок нагромадження у крові та тканинах продуктів ПОЛ, пригнічення функціональної активності системи антиоксидантного захисту, що супроводжують ЦД 2 типу, можливо, і відіграють роль «другого поштовху» в трансформації НАСП у НАСГ та сприяють його безупинному прогресуванню.

Пероксиди сприяють перетворенню азоту оксиду на азот нітропероксид, при цьому він втра-

чає біологічну активність, що зумовлює зменшення перфузії крові у внутрішніх органах. При цьому виникає так зване хибне коло: гіпоксія призводить до подальшого посилення процесів пероксидного окиснення білків та ліпідів, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів, інгібування ферментативної ланки антиоксидантного захисту, що в подальшому спричинює наростання синдрому ендотоксемії, збільшення гіпоксичних та ішемічних змін у органах і тканинах, а також порушення процесів апоптозу, розвитку системних метаболічних змін [22].

Печінка є одним із провідних органів регулювання вуглеводного та ліпідного обміну, депо глікогену, місцем синтезу ЛПДНЩ. Порушення обміну речовин обов'язково супроводжується змінами функції печінки. Синтез ЛПДНЩ призводить до зростання ліпідемії та атерогенності крові, розвитку (прогресування) ожиріння.

Ключову роль у індукції Fas-залежного апоптозу гепатоцитів за умов НАЖХП відіграє збільшення вмісту в крові цитокінів: ФНП- α , ІЛ-1 β та фібрoneктину — ліганда інтегринів. У хворих на НАЖХП встановлено вірогідне зростання їхнього вмісту у міру зростання активності запального процесу та ступеня ІР [8].

Макрофаги, як відомо, продукують цитокіни, у тому числі γ -інтерферон, ІЛ-1, ФНП- α , які зменшують здатність гладеньком'язових клітин утворювати колаген; пригнічують проліферацію гладеньком'язових клітин і індукують їхню запрограмовану загибель (апоптоз); стимулюють протеолітичну активність макрофагів.

Макрофаги виробляють також протеолітичні ферменти — ММП (колагеназу, еластазу, желатиназу, стромелізин та ін.), які сприяють руйнуванню колагену і еластину фіброзної оболонки та пошкодженню її позаклітинного матриксу [28].

ММП захищують до родини протеолітичних ферментів, цинкозалежних ендонуклеаз, які розщеплюють основні компоненти позаклітинного матриксу і відіграють провідну роль у розвитку фіброзу печінки [29]. Протеолітична активність ММП може бути інгібована тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП) — групою білків, що теж продукуються зірчастими клітинами. Здатність активованих зірчастих клітин до секреції як ММП, так і ТІМП визначає їхню провідну роль у синтезі та руйнуванні фіброзної тканини [32].

Будь-які зміни експресії ММП асоціюються з обов'язковою перебудовою сполучної тканини. Таким чином, ММП є основною регуляторною ланкою процесів, що відбуваються в інтерстиціальному просторі як у фізіологічних умовах, так і в разі патології. Останніми роками значної

уваги надають ММП як сироватковим маркерам фіброзу [4, 19, 36]. Одним із потужних стимуляторів запалення є окислені (модифіковані) ліпопротеїди, які звільняються у великій кількості внаслідок загибелі макрофагів і пінявих кліток. ММП здатні руйнувати всі компоненти позаклітинного матриксу. Активатором ММП вважають плазміноген, що утворюється під впливом тканинного активатора плазміногену. Важливу роль в обміні тканин грають цитокіни. Так, ІЛ-1, що утворюється в моноцитах, стимулює секрецію латентної ММП і тканинного активатора плазміногену, тоді як поліпептидні медіатори — інсуліноподібний фактор росту і трансформівний фактор росту-1 β (ТФР-1 β) — стимулюють біосинтез протеогліканів [5].

Незбалансоване зростання інтенсивності протеолізу, навіть за умов компенсаторного підвищення активності інгібіторів ММП у хворих на НАСГ, призводить до прогресуючої деструкції клітинних мембран гепатоцитів, прискорення їхнього апоптозу та розвитку некрозів, агресивної деградації ключових компонентів позаклітинного матриксу печінкової тканини. Зазначені вище чинники є активними індукторами запалення (із формуванням стеатонекрозу) і процесів фіброгенезу, тобто патологічної репарації та регенерації печінкової тканини з грубим порушенням структурно-функціонального стану печінки й розвитком ЦП [3].

Чинниками, що призводять до фіброзу печінки при НАЖХП за умов ІР, є активація ПОЛ, процесів апоптозу, ендотоксикоз, гіперпродукція цитокінів: ФНП- α , ІЛ-1 β , гіперкоагуляція крові, дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи, розлади артеріальної перфузії печінки.

Вважають, що ендотоксини та цитокіни, вироблення яких індукується під впливом ендотоксинів, у тому числі й ФНП- α , та деякі цитокіни, такі як ІЛ-1 β , ІЛ-8, також беруть участь у патогенезі НАСГ з подальшим розвитком ЦП. ПОЛ із пошкодженням мембран призводить до некрозу клітин та формування велетенських мітохондрій [13]. Альдегіди — продукти ПОЛ, які здатні активізувати зірчасті клітини печінки (основні продуценти колагену), також зумовлюють перехресне зв'язування цитокератинів з формуванням тілець Мелорі та стимулюють хемотаксис нейтрофілів [23].

На сьогодні діагностика НАСГ складна тому, що клінічні вияви неспецифічні й не дають змоги виявити хворобу. Клінічні особливості НАСГ передбачають олігосимптомний, латентний чи м'який перебіг, який за невчасного виявлення може призвести до первинної діагностики патології печінки на стадії ЦП [19]. У більшості пацієнтів

ентів (48–100 %) клінічних симптомів, характерних для хвороб печінки, немає [15]. Найчастіше виявляють невизначений дискомфорт, відчуття тяжкості, ниючий біль у правій підреберній ділянці, вияви астеничного, диспепсичного синдромів [21].

Неалкогольний стеатогепатит характеризують як поліетіологічний, дифузний запальний та дисметаболічний процес, який триває понад 6 міс і передбачає гістіолімфолейкоцитарну інфільтрацію печінкових часточок, гіперплазію перисинусоїдальних зірчастих клітин, жирову дистрофію гепатоцитів та фіброз зі збереженням архітекtonіки печінки [30].

«Золотим стандартом» у діагностиці хронічних захворювань печінки вважається біопсія печінки. Вона дає змогу отримати інформацію, яка недоступна в разі інших методів дослідження. Різноманітні неінвазивні методи, що ґрунтуються на біохімічних і серологічних реакціях повною мірою не дають змоги оцінити загальний стан органа. За рівнем печінкових ферментів складно прогнозувати розвиток патологічного процесу. Тим паче, що досить часто активність ферментів не віддзеркалює глибини пошкодження печінки. Тільки біопсія печінки дає змогу визначити виразність стеатозу, що веде до прогресування фібротичних змін і розвитку ЦП.

Гістологічні ознаки НАСГ дуже різноманітні: від слабковиразного стеатогепатиту до мостоподібного фіброзу й цирозу. R. Lee зазначає, що діагностичним критерієм НАСГ у багатьох дослідженнях (зокрема В. Васон та співавт.) був тільки крупнокраплинний стеатоз із запаленням паренхіми [24]. З одного боку, це поєднання буквально й означає стеатогепатит (сюди належать також випадки доброякісного стеатозу і неспецифічного реактивного запалення), але, з іншого боку, у таке визначення НАСГ укладаються й інші хвороби, скажімо, хвороба Вільсона, галактоземія й

отруєння метотрексатом. Основою діагностики НАСГ є результати морфологічного дослідження печінки [30]. Проте без урахування даних анамнезу (вилучення щоденного вживання пацієнтом алкоголю в гепатотоксичній дозі — понад 30 мл етанолу на добу) за гістологічною картиною неможливо відрізнити стеатогепатит алкогольної природи [31]. Таким чином, діагноз НАСГ ґрунтується на поєднанні трьох ознак:

- 1) гістологічної характеристики (ЖДП та зміни, подібні з алкогольним гепатитом);
- 2) відсутності зловживання алкоголем;
- 3) даних відповідних досліджень, що дають змогу заперечити інші хронічні процеси в печінці.

Правильна оцінка гістологічної картини при НАЖБП має принципове значення не тільки для діагностики хвороби, а й визначення перебігу, прогнозу й ефективності лікування [38].

За останніх 10 років підвищився інтерес фахівців до неінвазивних сироваткових маркерів та тестів, що оцінюють наявність фіброзу при хронічних хворобах печінки (таблиця). Поодинокі маркери і тести не можуть точно й вірогідно свідчити про наявність фіброзу, але часто їхні комбінації виявляються досить результативними. Кількісні показники цих маркерів значно коливаються залежно від лабораторії, в якій проводили дослідження, та етіології хвороби печінки, внаслідок чого виникають певні складнощі під час їхньої оцінки у клінічній практиці [5, 36].

Нові напрями досліджень призвели до формування нових підходів у діагностиці НАСГ — пошуку методів неінвазивної діагностики фіброзу печінки, сироваткових маркерів, які відображають певні морфологічні зміни в печінці [6, 19]. До сироваткових маркерів належать і колагени, ММП та їхні інгібітори. Тому їхнє дослідження може замінити (хоча б частково) пункційну біопсію печінки. Через це досконале

Таблиця. Біохімічні тести для неінвазивної оцінки стадії фіброзу [6]

Гіалуринова кислота	Корелює з III–IV стадіями фіброзу
Колаген IV, колаген III, проколаген III	Корелюють з III–IV стадіями фіброзу
Металопротеїнази позаклітинного матриксу: колагенази, стромолізини, желатинази, мембранозв'язані металопротеїнази	Дають змогу диференціювати початкові стадії фіброзу та ЦП
Тканинні інгібітори металопротеїназ	Дають змогу диференціювати початкові стадії фіброзу та ЦП
Інтерлейкіни: фактор росту гепатоцитів (ТФР-1 β), ІЛ-6, ІЛ-8	Рівні ФНП- α , ІЛ-6 зростають, а ІЛ-8 знижуються за посилення фіброгенезу
Показники залізоіндукованої хемолюмінесценції (ХЛ)	Зростання площі залізоіндукованої ХЛ і тангенсу кута нахилу повільного спалаху ХЛ у початкових стадіях фіброзу, їхнє зниження — за виразного фіброзу
Аполіпропротеїн А ₁ , гаптоглобін, α_2 -макроглобулін, ГГТП, білірубін	Використовують у системі FibroMax для оцінки стадії фіброзу за шкалою METAVIR

вивчення системи ММП є перспективним напрямом діагностики НАСГ.

Таким чином, можна зробити висновок, що патогенетичний підхід до діагностики НАЖХП повинен ґрунтуватися на розумінні патогенетичних змін у печінці від стеатозу до фіброзу. У хворих на ЖДП із супутнім ЦД 2 типу синдром ІР тісно пов'язаний із системним запаленням, що спричинює гірший перебіг хвороби та подальше прогресування фіброзу. Однак у сучасній доступній літературі немає достатньо даних щодо виразності системного запалення у хворих на ЖДП із супутнім ЦД 2 типу за наявності чи відсутності у них ІР. Тому особливий інтерес наразі становить вивчення активності роз-

витку фіброзу та його взаємозв'язків із показниками метаболічних розладів у пацієнтів із цією поєднаною патологією. ЦД посилює фіброзотворення, а структурні й функціональні зміни печінки призводять до поглиблення тяжкості ЦД. Якщо досі вважалося, що фіброз печінки — пасивний та необоротний процес деградації печінкової паренхіми і заміни її колагеновою тканиною, то нині визнають, що заміна сполучною тканиною є репаративним процесом у відповідь на ураження печінки [3]. Подальші дослідження слід спрямовувати на своєчасну діагностику змін печінки на підставі вивчення нових неінвазивних маркерів фіброзу, таких як ММП та їхні інгібітори.

Список літератури

1. Ссылка на информационный ресурс: www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en.
2. Ссылка на информационный ресурс: www.diabetes.niddk.nih.gov.
3. Бабак О.Я. Проблема фиброгенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія.— 2007.— № 4 (36).— С. 4—10.
4. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Кравченко Н.А. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 2 (46).— С. 5—17.
5. Громашевская Л.Л., Пинский Л.Л. Нарушение метаболических процессов во внеклеточном матриксе, их регуляция при развитии фиброза печени: маркеры в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С // Лабор. диагност.— 2004.— № 4.— С. 3—10.
6. Громашевська Л.Л. Біохімічні дослідження при гепатитах В і С // Лабор. діагност.— 2009.— № 1 (47).— С. 46—63.
7. Драпкина О.М. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия // Рос. междунар. вест.— 2007.— № 3.— С. 67—75.
8. Игнатов В.А. Провоспалительные цитокины и их связь с клиническими маркерами воспаления у больных хроническими гепатитами // Укр. тер. журн.— 2003.— № 4.— С. 51—55.
9. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2005.— № 5.— С. 14—18.
10. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2005.— № 4.— С. 21—24.
11. Мамедов М. Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции // Міжнар. ендокринол. журн.— 2007.— № 2 (8).— С. 100—103.
12. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому // Нова медицина.— 2004.— № 4.— С. 20—24.
13. Опанасюк Н. Неалкогольный стеатогепатит: современные представления, подходы к лечению // Ліки України.— 2004.— № 4.— С. 27—31.
14. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 3 (59).— С. 25—30.
15. Соломенцева Т.А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 6 (20).— С. 25—29.
16. Старостин Б.Д. Неалкогольное жировое заболевание печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.— 2004.— № 5.— С. 89.
17. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 1 (15).— С. 17—24.
18. Талева Т.В., Шумаков Т.А., Братусь В.В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца // Журн. АМН України.— 2004.— № 1.— С. 16—34.
19. Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1 (27).— С. 8—14.
20. Фадеев Г.Д., Чернишов В.А., Кушнір І.Е., Чернова В.М. Порівняльна характеристика стану ліпідного обміну у хворих на стеатогепатоз та стеатогепатит // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 5 (25).— С. 15—18.
21. Хворостинка В.Н., Власенко А.В. Влияние жировой дистрофии печени в поединании с метаболическим синдромом на особенности перебігу цукрового діабету // Міжнар. ендокринол. журн.— 2007.— № 5 (11).— С. 65—70.
22. Христин Т.М., Кендзерська Т.Б. Можлива роль функціонального стану підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому // Мистецтво лікування.— 2006.— № 4.— С. 53—59.
23. Хухліна О.С. Особливості патоморфологічних та метаболічних параметрів фіброзу печінки у хворих на алкогольну та неалкогольну жирову хворобу печінки // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 5 (25).— С. 34—40.
24. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies // J. Hepatol.— 2005.— N 42 (1).— P. 132—138.
25. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet.— 2005.— Vol. 366, N 9491.— P. 1059—1062.
26. Amarapurkar D.N., Patel N.D. Prevalence of metabolic syndrome in non-diabetic and non-cirrhotic patients with non-alcoholic steatohepatitis // Trop. Gastroenterol.— 2004.— N 25 (3).— P. 125—129.
27. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes — 2007 // Diabetes Care.— 2007.— 30 (suppl. 1).— P. 4—41.
28. Arthur M.J. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2000.— N 279.— P. 245—249.
29. Ayala J.E., Boustead J.N., Chapman S.C., Svitek C.A., Oeser J.K. Insulin-mediated activation on activator protein-1 through the mitogen-activated protein kinase pathway stimulates collagenase-1 gene transcription in the MES 13 mesangial cell line // J. Mol. Endocrinol.— 2004.— N 33.— P. 263—280.
30. Brunt E.M., Tiniakos D.G. Pathological features of NASH // Front Biosci.— 2005.— Vol. 1, N 10.— P. 1475—1484.
31. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P.H. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study // Am. J. Gastroenterol.— 2003.— N 98 (9).— P. 2042—2047.
32. Higashiyama R., Inagaki Y., Hong Y.Y. et al. Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and con-

- tribute to regression of liver fibrosis in mice // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 45.— P. 213—222.
33. Javor E.D., Ghany M.G., Cochran E.K. et al. Leptin reverses non-alcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy // *Hepatology*.— 2005.— Vol. 41.— N 4.— P. 753—760.
 34. Mager D., Roberts E. Nonalcoholic fatty liver disease // *CMAJ*.— 2005.— N 173 (7).— P. 735—747.
 35. Ogden C., Yanovski S., Carroll M. The epidemiology of obesity // *Gastroenterology*.— 2007.— N 132.— P. 2087—2102.
 36. Paul J., Thuluvath, Karen L. Krok. Noninvasive markers of fibrosis for longitudinal assessment of fibrosis in chronic liver disease: are they ready for prime time? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 1981—1983.
 37. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of European Society of Cardiology (ESC), European Association for the study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28 (suppl. I).— P. 88—136.
 38. Tolman K.G., Fonseca V., Dalpiaz A., Tan M.H. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease // *Diabetes Care*.— 2007.— Vol. 30.— P. 734—743.

В.Н. Хворостинка, О.В. Лавриненко, Л.В. Журавлёва

Патогенетические аспекты жировой дистрофии печени при сахарном диабете 2 типа

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) обусловлена тем, что он играет значимую роль в развитии и прогрессировании различных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистой системы, связанных с атеросклерозом, а также сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В основе МС лежит инсулинорезистентность, которая является основной причиной жировой дистрофии печени и способствует ее прогрессированию. В процессе оксидативного стресса увеличивается количество свободных радикалов, которые запускают реакцию перекисного окисления липидов и секрецию цитокинов. Нарушается баланс между процессами синтеза и распада внеклеточного матрикса в сторону усиления внеклеточных матричных компонентов. Активированные звездчатые клетки — главные продуценты таких внеклеточных матричных компонентов, как матриксные металлопротеиназы (ММП). Протеолитическая активность может быть ингибирована тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Способность активированных звездчатых клеток к секреции как ММП, так и ТИМП определяет их значительную роль в синтезе и разрушении фиброзной ткани. Следовательно, изучение неинвазивных маркеров фиброза, таких как ММП и ТИМП, имеет важное прогностическое значение для развития жировой дистрофии печени.

V.M. Khvorostynka, O.V. Lavrynenko, L.V. Zhuravleva

Pathogenic aspects of fatty liver degeneration in patients with type 2 diabetes mellitus

The urgency of metabolic syndrome (MS) problem is caused by its major role in development and progressions of various diseases, first of all the cardio-vascular diseases related to atherosclerosis, diabetes mellitus type 2, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Insulin resistance is a base of MS which is a main reason to fatty liver degeneration and promotes its progression to liver failure. By oxidative stress the amount of free radicals increases which starts the reaction of lipid peroxidation and secretion of cytokines. The balance between process of the syntheses and disintegration of extracellular matrix is broken aside reinforcements of extracellular matrix component. The activated hepatic stellate cells are main producers of such extracellular matrix component as matrix metalloproteinase (MMP). Their activity can inhibit of tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP). The ability of activated hepatic stellate cells to secretion of MMP and TIMP defines their significant role in the synthesis and destruction of fiber tissue. Consequently study of noninvasive markers of fibrosis like MMP and TIMP has important prognosis significance in development of fatty liver degeneration.

Контактна інформація

Хворостинка Володимир Миколайович, д. мед. н., проф. кафедри внутрішньої медицини № 3
61058, м. Харків, вул. Данилевського, 10, кв. 58
Тел. (057) 705-01-70

Стаття надійшла до редакції 10 червня 2009 р.