



Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.В. Харченко,
Н.Д. Опанасюк, І.Я. Лопух, І.А. Коруля

Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Особливості лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет

Ключові слова

Неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет, функціональний стан печінки, корекція порушень.

Адекватне лікування та профілактика ускладнень цукрового діабету (ЦД) є актуальною проблемою протягом останніх десятиріч, що зумовлено невпинним зростанням захворюваності на ЦД у світі. Із загальної кількості хворих на ЦД 85–95 % – це хворі на ЦД 2 типу. Щорічне збільшення таких хворих у світі становить від 3,6 до 5 млн осіб. Для України ЦД становить важливу медико-соціальну проблему, що зумовлено високим рівнем захворюваності: лише зареєстрованих понад 1 млн осіб, проте реальна кількість хворих удвічі-втричі вища за рахунок невиявлених осіб і прихованих форм ЦД [6, 13, 16].

Останніми роками встановлено, що ЦД 2 типу є складовою метаболічного синдрому, який є симптомокомплексом, що включає: гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, підвищення рівня тригліцеридів, зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові, а також абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертонію [11, 16]. При ЦД спостерігається ураження печінки з розвитком діабетичної гепатопатії, яка включає діабетичну гепатомегалію, неалкогольний стеатогепатоз і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [6, 10, 15].

Розвиток НАСГ при ЦД 2 типу поглиблює порушення ліпідного, вуглеводного та енергетичного обміну, що зумовлено важливою роллю печінки в обміні речовин. Найбільш інтенсивно проміжний обмін ліпідів (синтез та розпад до жирних кислот та гліцерину, які потім утилізуються тканинами) відбувається в печінці [13–15].

Останніми роками виявлено наявність тісного взаємозв'язку між певним типом дисліпідемії та порушеннями толерантності до глюкози, при цьому первинним вважається порушення ліпідного обміну. Показано також, що резистентність до інсуліну виникає внаслідок накопичення тригліцеридів у клітинах нежирових тканин, головним чином у скелетних м'язах і печінці [1, 2, 10]. Розвитку НАСГ сприяє дефіцит спеціального носія – карнітину. Зв'язування жирної кислоти та карнітину здійснюється ферментом карнітин-пальмітоїл-трансферазою-1, активність якого контролюється гормоном жирової тканини лептином. У хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу розвивається патологічне коло метаболічних порушень з боку печінки, м'язової та жирової тканини, остання за масою та надмірною локалізацією в нежирових тканинах домінує. Розірвати це хибне коло можна шляхом корекції функціонального стану печінки, зменшення маси жирової тканини і підвищення активності м'язової тканини.

Ураховуючи зазначене вище, ми вважали за доцільне вивчити вплив комплексної терапії, яка включає диференційовану дієту, гепатопротектори та дозовані аеробні фізичні навантаження у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу.

Мета дослідження – вивчення біохімічних показників функціонального стану печінки, ліпідного, вуглеводного обміну, вмісту в крові гомоцистеїну і розробка шляхів корекції порушень у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

Обстежено 36 хворих на НАСГ у поєднанні із ЦД 2 типу. В обстеження включали хворих із компенсованим цукровим діабетом 2 типу. Крім загальноклінічних, антропометричних, лабораторних, інструментальних досліджень проводили визначення біохімічних показників функціонального стану печінки: вміст у крові білірубину, альбуміну, глобулінових фракцій, активність аланінтранспептидази (АЛТ), аспартаттрансамінази (АСТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), показники тимолової проби; вмісту в крові загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛПВЩ), гомоцистеїну, глюкози у сироватці крові натщесерце (ГКН), глюкози у сироватці крові після навантаження їжею (ГКП), глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}, %), екскреції мікроальбумінів (ЕМА).

Результати та обговорення

У всіх хворих спостерігалось вісцеральне ожиріння. Індекс маси тіла (ІМТ) у середньому становив $(31,34 \pm 1,16)$ кг/м²; обвід талії (ОТ) у обстежених жінок — $(95,23 \pm 2,23)$ см, у чоловіків — $(107,54 \pm 2,21)$ см. Це свідчило про те, що у хворих мав місце абдомінальний тип ожиріння.

Залежно від лікування було виділено 2 групи хворих: основна — 30 пацієнтів, які отримували диференційовану дієту з розрахунком енергетичної цінності, квоти білка, жиру, вуглеводів з урахуванням маси тіла (на 1 кг ідеальної маси тіла). Хімічний склад дієти був таким: білки — 1,2–1,5 г/кг; жири — 1,0–1,2 г/кг, вуглеводи — 3–4,0 г/кг. У раціоні хворих основної групи обмежували переважно кількість вуглеводів з глікемічним індексом (ГІ) понад 80 (легкозасвоюваних, зернових, коренеплодів, твердих сортів фруктів).

Хворим основної групи не рекомендували вживати замінники цукру, продукти для хворих на ЦД. Кількість молочних продуктів не перевищувала 250 мл молока або кефіру, або 50–70 г м'якого сиру на день. Енергетичну цінність раціону зменшували на 300–500 ккал від необхідної. Для збагачення раціону деякими важливими нутрієнтами додатково призначали лецитин, омега-3 жирні кислоти, вітамін Е.

Як гепатопротективний препарат хворим основної групи призначали багатокомпонентний гепатопротектор «Гепадиф®» по 1 капсулі двічі на добу. Хворим основної групи рекомендували збільшити фізичну активність шляхом щоденних прогулянок тривалістю 30–40 хв, у вихідні дні —

60 хв. Хворі основної групи не отримували цукорзнижувальних препаратів. Контроль виконання фізичних навантажень проводили крокоміром.

У групу порівняння ввійшло 30 пацієнтів, які отримували традиційну антидіабетичну дієту, яка передбачає зменшення в харчуванні легкозасвоюваних вуглеводів, картоплі, жирних продуктів. Раціон збагачували додатковим призначенням лецитину, омега-3 жирних кислот. Для зниження рівня цукру призначали метформін, як гепатопротектор — «Ліволін» по 1 капсулі 3 рази на добу. Курс лікування становив 2 міс.

Після лікування у хворих основної групи спостерігали вираженішу позитивну динаміку клінічних ознак НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу, про що свідчило зменшення ознак астеничного синдрому, підвищення працездатності, переносності фізичних навантажень. Подібна динаміка у хворих основної групи зумовлена зменшенням маси тіла: за перший місяць — на $(3,2 \pm 0,5)$ кг, за другий — $(2,5 \pm 0,4)$ кг, загалом за два місяці пацієнти втратили у середньому $(5,9 \pm 0,6)$ кг маси тіла. При цьому ОТ зменшився на $(6,4 \pm 1,2)$ см, тобто у хворих спостерігалось суттєве зниження маси найбільш активного депо жиру — вісцерального жиру. Відомо, що ОТ є незалежним показником діагностики та контролю за ефективністю лікування у хворих на метаболічний синдром. У хворих також мало місце поліпшення стану серцево-судинної та м'язової систем, що виявлялося збільшенням толерантності до фізичних навантажень, зменшенням сонливості в денний час та поліпшенням сну в нічний період.

У хворих групи порівняння маса тіла залишилася без змін.

До лікування у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу мали місце порушення вуглеводного обміну, підвищений рівень гомоцистеїну в крові та екскреції мікроальбумінів (табл. 1). Так, концентрація ГКН до лікування у хворих основної групи в 1,71 разу, у хворих групи порівняння — в 1,8 разу перевищувала показник здорових осіб ($p < 0,05$). Після навантаження вміст глюкози крові у хворих основної групи та групи порівняння збільшився в 2,0 разу, тоді як у здорових — в 1,5 разу ($p < 0,05$). Відсоток HbA_{1c} у крові хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу до лікування в основній групі та групі порівняння в 1,8 разу був більшим порівняно з таким здорових осіб ($p < 0,05$).

Одним з показників, які характеризують стан клубочкової фільтрації нирок, є добовий вміст альбуміну в сечі. У хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу до лікування в основній групі добова екскреція альбуміну з сечею в 1,8 разу, а у хворих групи порівняння — в 1,7 разу перевищувала показник здорових осіб ($p < 0,05$). До лікування ви-

Таблиця 1. Динаміка показників вуглеводного обміну, рівня гомоцистеїну в крові та екскреції мікроальбумінів у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу

Показник	Здорові (n = 17)	Основна група (n = 30)		Група порівняння (n = 30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ГКН, ммоль/л	4,18 ± 0,20	7,15 ± 0,13*	5,59 ± 0,14#	7,52 ± 0,21*	6,8 ± 0,20
ГКП, ммоль/л	6,09 ± 0,17	14,4 ± 0,24*	8,3 ± 0,25#	14,9 ± 0,37*	11,8 ± 0,26#
Hb _{A1c} , %	4,67 ± 0,05	9,7 ± 0,25*	7,4 ± 0,19#	9,6 ± 0,23*	8,8 ± 0,19
ЕМА, мг/доба	18,20 ± 1,2	32,3 ± 2,1*	25,1 ± 1,3#	31,2 ± 1,9*	28,9 ± 1,30
Гомоцистеїн, мкмоль/л	10,3 ± 0,35	39,6 ± 3,2*	18,6 ± 1,8#	38,3 ± 2,3*	30,1 ± 2,6

Примітка. Різниця показників вірогідна (p < 0,05): * порівняно зі здоровими; ** порівняно із показниками до лікування.

явлено підвищений вміст у крові амінокислоти гомоцистеїну: в 2,8 разу — у хворих основної групи та в 2,6 разу — групи порівняння (p < 0,05).

У хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу мали місце зміни з боку серцево-судинної системи за типом мікро- і макроангіопатії.

В основній групі в результаті проведеного лікування спостерігали позитивну динаміку показників ГКН, ГКП, Hb_{A1c}, % ЕМА та вмісту в крові гомоцистеїну (див. табл. 1). Позитивна динаміка показників рівня глюкози натще та після їди пояснюється тим, що страви, які вживали хворі основної групи, містили невелику кількість складних вуглеводів з низьким ГІ, а також збільшенням фізичної активності та дією карнітину, який входить до складу препарату «Гепадиф®».

Відомо, що карнітин бере участь у транспорті жирних кислот у печінці, міокарді, скелетних м'язах та інших органах. Транспорт жирних кислот крізь мітохондріальну мембрану сприяє їхньому окисненню у дихальному ланцюгу з вивільненням енергії, що позитивно впливає на метаболічні процеси в клітинах. Зниження концентрації жирних кислот у печінці та м'язах підсилює чутливість рецепторів до інсуліну, сприяє зменшенню гіперглікемії та поліпшенню діяльності м'язів. Крім цього, збільшення фізичної активності, яке супроводжується зростанням надходження кисню в організм, посилює процеси аеробного окиснення жирних кислот і глюкози.

Поліпшенню енергетичного обміну у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу також сприяла наявність у препараті «Гепадиф®» аденіну та аденозину — нуклеозидів, які входять до складу багатьох ферментів, а також беруть участь в утворенні макроергічних сполук (АТФ, АДФ, цАМФ), синтезі білка, виявляють протизапальну дію та є нейтротрансмітерами інгібіторного типу.

Після лікування у хворих основної групи відзначено зниження в крові концентрації амінокислоти гомоцистеїну. Найвідомішою формою

пошкоджувальної дії гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) є розвиток гомоцистеїнопосередкованого окисного стресу. Підвищення рівня гомоцистеїну в крові та посилення утворення великої кількості активних форм кисню призводить до ураження ендотелію, посилення процесів проліферації судинної стінки, згортання крові. У разі поєднання ГГЦ і ЦД частіше виникають судинні ускладнення периферичних судин, нефропатія, ретинопатія та ін. Необхідними компонентами терапії, спрямованої на зниження рівня гомоцистеїну, є вітаміни В₆ і В₁₂, а також фолієва кислота, які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну. Зменшення концентрації гомоцистеїну зумовлено дією вітамінів В₆, В₁₂ та компонентів антиоксидантної фракції екстракту печінки, які входять до складу препарату «Гепадиф®» [1, 2, 3, 8].

У хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу до лікування показники функціонального стану печінки у груп не відрізнялися (p > 0,05 для всіх показників), але активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, тимолова проба, концентрації гамма-глобулінів у сироватці крові перевищували показники здорових осіб (p < 0,05 для всіх показників).

В обох групах хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу в результаті проведеного лікування спостерігали позитивну динаміку активності в сироватці крові трансаминаз, ГГТП, лужної фосфатази (табл. 2). У хворих основної групи виявлено зниження концентрації в сироватці крові білірубину, АЛТ, АСТ, ЛФ, тимолової проби, яке було більш суттєвим порівняно з показниками в групі порівняння.

У хворих групи порівняння показник тимолової проби після лікування практично не змінився. Відомо, що збільшення тимолової проби характерно не тільки для уражень печінки, а й для дисліпопротеїдемії. При вивченні вмісту ліпідів у крові хворих обох груп до лікування виявлено атерогенну дисліпідемію, яка виявлялася підвищенням вмісту ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ, зменшенням

Таблиця 2. Біохімічні показники функції печінки, рівень ліпідів у сироватці крові у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу до та після лікування

Показник	Здорові	Основна група (n = 30)		Група порівняння (n = 30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	17,3 ± 1,1	23,9 ± 0,7*	18,1 ± 0,5#	24,5 ± 0,8*	22,3 ± 0,7
АЛТ, мкмоль/л	0,42 ± 0,03	1,29 ± 0,05*	0,65 ± 0,04#	1,28 ± 0,05*	0,89 ± 0,03#
АСТ, мкмоль/л	0,38 ± 0,04	1,19 ± 0,04*	0,53 ± 0,03#	1,20 ± 0,05*	0,91 ± 0,03#
ГГТП, мкмоль/л	38,7 ± 3,5	81,4 ± 2,9*	47,1 ± 1,8#	79,3 ± 2,6*	63,41 ± 1,5#
Лужна фосфатаза, мк кат/л	0,78 ± 0,07	1,23 ± 0,08*	0,81 ± 0,03#	1,19 ± 0,05*	0,85 ± 0,03#
Тимолова проба, од.	3,5 ± 0,40	6,7 ± 0,25*	4,35 ± 0,17#	6,81 ± 0,19*	6,39 ± 0,17
ЗХ, ммоль/л	4,17 ± 0,09	7,35 ± 0,4*	5,8 ± 0,2#	7,6 ± 0,5*	6,7 ± 0,38
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,35 ± 0,09	5,8 ± 0,3*	4,1 ± 0,4#	5,81 ± 0,5*	5,26 ± 0,3
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,65 ± 0,04	0,9 ± 0,02*	1,14 ± 0,03#	0,91 ± 0,03*	0,96 ± 0,04
ТГ, ммоль/л	1,62 ± 0,05	5,4 ± 0,6*	2,16 ± 0,2#	5,2 ± 0,4*	4,79 ± 0,6

Примітка. Різниця показників вірогідна ($p < 0,05$): * порівняно зі здоровими; ** порівняно із показниками до лікування.

концентрації ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$ для всіх показників в обох групах хворих). Після лікування на відміну від хворих основної групи, в яких виявлено зменшення дисліпідемії, у хворих групи порівняння показники вмісту ліпідів залишилися на попередньому рівні.

Таким чином, виявлено, що розроблений нами лікувальний комплекс, який включає диференційовану дієту, збагачену незамінними мікронутрієнтами, дозовані аеробні фізичні навантаження та комплексний гепатопротектор «Гепадиф®», є ефективним, про що свідчить нормалізація функціонального стану печінки, підвищення активності м'язової тканини та зменшення маси тіла. Під впливом розробленого лікування через 2 міс виявлено позитивну динаміку показників вуглеводного, ліпідного обміну, зменшення вмісту в крові гомоцистеїну, а також зниження екскреції з сечею мікроальбумінів, що вказує на поліпшення функціонального стану мікроциркуляторного русла.

Висновки

У хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу мають місце зміни функціонального стану печінки,

атерогенна дисліпідемія, гіпергомоцистеїнемія, порушення функціонального стану мікроциркуляторного русла, про що свідчить підвищення екскреції мікроальбумів із сечею.

Призначення диференційованої дієти, збагаченої незамінними мікронутрієнтами, аеробних дозованих фізичних навантажень та комплексного гепатопротектора «Гепадиф®» у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу сприяло зменшенню маси тіла, поліпшенню клініко-біохімічних показників функціонального стану печінки, вмісту глюкози в крові натще та після навантаження, рівня глікозильованого гемоглобіну, ліпідного спектра, вмісту гомоцистеїну в крові, екскреції мікроальбумінів із сечею.

Ураховуючи багатогранність метаболічних порушень при цукровому діабеті, провідну роль печінки та м'язової системи в підтримці нормального вмісту глюкози та ліпідів у крові, призначення традиційної терапії, спрямованої переважно на зниження рівня глюкози в крові, недостатньо для досягнення цільових показників метаболізму. Застосування комплексного підходу до корекції метаболічних порушень при НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу є більш ефективним.

Список літератури

1. Абдурахманов БА, Баймухамбетов ЖЖ, Дидальбеков ЖБ, Жанабаев НС. Применение препарата Гепадиф в комплексном лечении хронических гепатитов и циррозов печени // Материалы Международного конгресса «Гастроэнтерология-2007» (20–21 сентября 2007 г, г. Алматы).
2. Губергриц НБ, Голуб Е.Ю. Эффективность препарат Гепадиф в лечении неалкогольного стеатогепатита, развившегося вследствие абдоминального ишемического синдрома // Клініч. та експер. патол.— 2008.— Т. 7, № 3.— С. 70–73.
3. Жукова В.Б., Протас Ю.В., Гніденко К.Ю., Зелена ІІ. Гіпергомоцистеїнемія: стан проблеми // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1 (27).— С. 87–92.

4. Непомнящих ГИ, Павленко О.А., Бабич Е.Н. Патоморфология печени у больных сахарным диабетом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— № 5.— С. 87.
5. Мазур И.А., Чекман И.С. и др. Метаболитотропные препараты.— Запорожье, 2007.— 304 с.
6. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром — принципы патогенетической терапии // Лекарь.— 2008.— № 1—2 (7—8).— С. 42—44.
7. Медведь В.І., Грицай І.М. Діабетична гепатопатія // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 1 (15).— С. 95—99.
8. Современные гепатопротекторы // Рос. мед. журн.— 2005.— № 2.— С. 35—37.
9. Фадсенко Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1 (27).— С. 8—14.
10. Харченко Н.В., Анохіна С.В., Бойко С.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1 (27).— С. 36—39.
11. Хухліна О.С. Метаболічні, судинні та цитокінові механізми розвитку і прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 5 (19).— С. 41—45.
12. Javor E.D., Ghany M.G., Cochran E.K. et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy // Hepatology.— 2005.— Vol. 41, N 4.— P. 753—760.
13. Diehl A.M., Li Z.P., Lin H.Z. et al. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // Gut.— 2005.— Vol. 54, N 2.— P. 303—306.
14. Maggi F.M., Raselli S., Grigore L. et al. Lipoprotein remnants and endothelial dysfunction in the postprandial phase // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2004.— Vol. 89, N 6.— P. 2946—2950.
15. Musso G., Gambino R., De Michieli F. et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology.— 2003.— Vol. 37, N 4.— P. 909—916.
16. Staehr P., Hother-Nielsen O., Levin K. et al. Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients // Diabetes.— 2001.— Vol. 50, N 6.— P. 1363—1370.

Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.В. Харченко,
Н.Д. Опанасюк, І.Я. Лопух, І.А. Коруля

Особенности лечения неалкогольного стеатогепатита у больных сахарным диабетом

Приведены данные о коррекции нарушений функционального состояния печени, содержания глюкозы в крови, гликозилированного гемоглобина, липидов, гомоцистеина в крови, экскреции микроальбуминов с мочой путем назначения дифференцированной диеты, дозированных аэробных физических нагрузок, комплексного гепатопротектора «Гепадиф®» у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

N.V. Kharchenko, G.A. Anokhina, V.V. Kharchenko,
N.D. Opanasyuk, I.Ya. Lopukh, I.A. Korulya

Peculiarities of the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in patients with diabetes mellitus

The article presents data on the correction of the hepatic functional disturbances, blood levels of glucose, glycated hemoglobin, lipids, haemocystein, urine microalbumin excretion by means of administration of differentiated diet, dosated aerobic physical exercises, and complex hepatoprotector Hepadif to patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with type 2 diabetes mellitus.

Контактна інформація

Харченко Наталія Вячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКІ № 8

Стаття надійшла до редакції 24 березня 2011 р.