



М.І. Марущак, М.М. Антонічев, Л.П. Мазур  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний  
університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України

## Механізми формування метаболічних порушень при діабетичному стеатогепатиті

### Ключові слова

Цукровий діабет 2 типу, стеатогепатит, вільнорадикальне окиснення.

За даними ВООЗ, у світі зареєстровано понад 345 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), причому передбачається, що до 2030 р. їх кількість збільшиться вдвічі [6]. Це зумовлено насамперед значним зростанням захворюваності на ЦД останніми десятиріччями, а також тим, що цукрознижувальна терапія сприяє збільшенню тривалості життя хворих, тому частота діабетичних ускладнень зростає [2]. Майже у половини хворих ЦД протягом тривалого часу не діагностується внаслідок асимптоматичного перебігу [5].

Печінка відіграє важливу роль у системі гомеостазу, бере участь в обмінно-енергетичних процесах. Цей орган є ключовим при захворюваннях, пов'язаних з розладами у різних метаболічних ланках [9]. Досі відсутня єдина думка про те, які зміни відбуваються у гепатоцитах при порушенні вуглеводного обміну, хоча є дані, що поєднання цих захворювань у 2,5 разу збільшує ризик розвитку цирозу печінки [12], а ЦД посилює процеси фіброзоутворення [4].

Мета роботи — з'ясувати механізми формування метаболічних порушень у печінці хворих на ЦД 2 типу за біохімічними критеріями та їх взаємозв'язок з клінічними виявами.

### Матеріали та методи

Обстежено 89 хворих на ЦД 2 типу. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб такого ж віку і статі. Серед пацієнтів переважали особи працездатного віку — від 35 до 65 років (87 %), що свідчить про важливе соціально-економічне значення захворювання. Діагноз ЦД, його тяжкість і ступінь компенсації встановлювали

відповідно до класифікації А.С. Єфімова (1989). Кількість пацієнтів з ЦД 2 типу із компенсованим перебігом (за рівнем гліколізованого гемоглобіну) становила 24 (27 %), із субкомпенсованим — 45 (51 %), з декомпенсованим — 20 (22 %).

Ураження печінки діагностували на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження та лабораторно-інструментальних досліджень. Функціональний стан печінки оцінювали за даними біохімічного аналізу крові, який передбачав визначення показників ліпідного, вуглеводного та пігментного обміну.

При вивченні функціонального стану печінки діагностували цитолітичний синдром за показниками активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), холестатичний синдром — за активністю  $\gamma$ -глутаміл-транспептидази ( $\gamma$ -ГТП) і лужної фосфатази (ЛФ), рівнем загального і прямого білірубіну, мезенхімально-запальний синдром — за тимоловою пробою та вмістом загального білка, гепатопривний синдром — за вмістом загального білка. Стандартні біохімічні дослідження сироватки крові проводили уніфікованими методами.

Вільнорадикальне окиснення ліпідів оцінювали за рівнем АФК у лейкоцитарній суспензії. Аналіз зразків клітин на проточному цитометрі Epics XL (Beckman Coulter, США) з допомогою гістограм та відповідних їм вікон статистики, які містили показники середньої геометричної інтенсивності світіння мічених клітин. Значення досліджуваного параметра виражали у відсотках (інтенсивність світіння на клітину). Використовували барвник дихлорфлуоресцеїну діацетат. У

плазмі крові визначали також концентрацію ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) ПОЛ [7, 14].

Аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета програм Statistica і таблиць Excel із застосуванням параметричних та непараметричних статистичних методів. Кореляційний аналіз проводили між усіма досліджуваними показниками. Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції ( $r$ ) та його достовірність ( $p$ ). Якщо  $r = 0$ , то зв'язок вважали відсутнім, діапазон значень коефіцієнта 0,01–0,30 свідчив про слабку кореляцію, 0,31–0,70 — про зв'язок середньої сили, 0,71–1,00 — про значну кореляційну взаємодію. Коефіцієнт кореляції вважали достовірним при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Дані щодо клінічних виявів стеатогепатиту наведено в табл. 1. У хворих на ЦД 2 типу найчастіше мали місце диспепсичний і астеновегетативний синдроми.

Таблиця 1. Клінічні ознаки стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу ( $n = 89$ )

Клінічна симптоматика	Кількість випадків
Суб'єктивні вияви	
Больовий синдром	56 (62,9 %)
Диспепсичний синдром	70 (78,7 %)
Зниження апетиту	63 (70,7 %)
Астеновегетативний синдром	60 (67,4 %)
Об'єктивні вияви	
Субіктеричність склер	26 (29,2 %)
Зміни язика (наліт)	29 (32,6 %)
Збільшення печінки (клініко-інструментально)	71 (79,8 %)
Болючість при пальпації	46 (51,7 %)
Ущільнення консистенції	61 (68,5 %)

У більшості хворих виявлено збільшення розміру печінки за клініко-інструментальними даними, що свідчить про велику частоту стеатогепатиту при ЦД 2 типу. Нижній край печінки розташовувався на  $(2,98 \pm 0,21)$  см нижче за реберну дугу по правій середньоключичній лінії. Збільшення розміру печінки поєднувалося з її ущільненням у майже 70,0 % випадків, тоді як болючість при пальпації відзначено рідше. Такі вияви стеатогепатиту, як субіктеричність склер і наліт язика, виявлено у третини хворих на ЦД 2 типу.

Результати ультразвукового дослідження відповідали фізикальним даним. Виявлено підвищення ехогенності паренхіми печінки у 62,3 % хворих, її дрібно- і середньозернистість — у 47,4 %.

Зміни функціонального стану печінки вивчали за параметрами біохімічного аналізу крові (табл. 2). Згідно з отриманими даними, у хворих на ЦД 2 типу порівняно із контрольною групою достовірно зростав рівень загального білірубину за рахунок як прямого, так і непрямого білірубину, а також активність амінотрансфераз (АСТ та АЛТ),  $\gamma$ -ГТП і ЛФ. Підвищення їх вмісту свідчить про розвиток у таких хворих холестаатичного та цитолітичного синдромів. Переважання холестазу при ЦД 2 типу виявлялося більшим підвищенням вмісту  $\gamma$ -ГТП і ЛФ.

Рівень загального білка суттєво не змінювався. Зафіксовано достовірне зростання тимолової проби у хворих на ЦД 2 типу, що є показником розвитку диспротеїнемії внаслідок порушення колоїдного стану сироваткових білків за рахунок зниження рівня альбумінів і підвищення кількості глобулінів та свідчить про порушення білковосинтетичної функції печінкової паренхіми.

У хворих на ЦД 2 типу відзначено погіршення всіх показників функції печінки прямо пропорційно ступеню компенсації основного захворювання (рис. 1). Зокрема, зафіксовано прогресування цитолітичного синдрому, який виявлявся

Таблиця 2. Динаміка показників функції печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу ( $M \pm m$ )

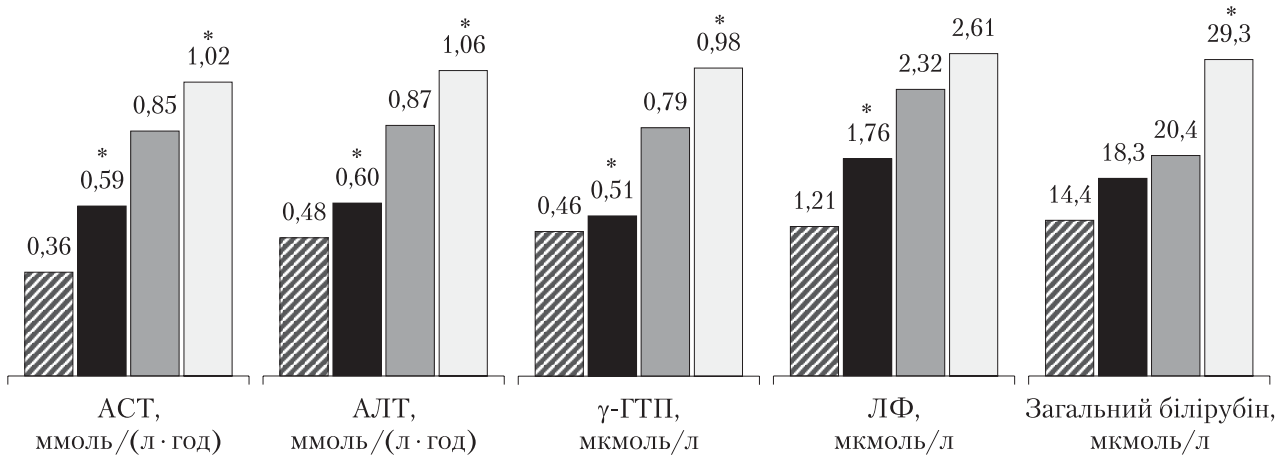
Показник	Контрольна група ( $n = 20$ )	Хворі на ЦД 2 типу ( $n = 89$ )	$p$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$14,36 \pm 0,98$	$26,06 \pm 1,45$	$< 0,05$
Прямий білірубін, мкмоль/л	$3,74 \pm 0,16$	$6,82 \pm 0,23$	$< 0,05$
Непрямий білірубін, мкмоль/л	$10,62 \pm 0,63$	$19,24 \pm 0,99$	$< 0,05$
АСТ, ммоль/(л · год)	$0,36 \pm 0,01$	$0,81 \pm 0,04$	$< 0,05$
АЛТ, ммоль/(л · год)	$0,48 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,04$	$< 0,05$
Загальний білок, г/л	$76,46 \pm 3,63$	$65,73 \pm 3,46$	$> 0,05$
$\gamma$ -ГТП, мкмоль/л	$0,46 \pm 0,01$	$0,78 \pm 0,03$	$< 0,05$
ЛФ, мкмоль/л	$1,21 \pm 0,06$	$2,35 \pm 0,07$	$< 0,05$
Тимолова проба, од.	$2,14 \pm 0,08$	$3,61 \pm 0,23$	$< 0,05$

▨ Контрольна група

■ ЦД 2 типу, компенсація

■ ЦД 2 типу, субкомпенсація

□ ЦД 2 типу, декомпенсація



\* Різниця щодо показників хворих у стані субкомпенсації статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Вміст печінкових ферментів при цукровий діабет 2 типу залежно від ступеня компенсації

достовірним зростанням рівня амінотрансфераз у сироватці крові. При цьому концентрація АСТ у хворих на ЦД 2 типу при декомпенсації перевищувала у 2,83 разу показник контролю, АЛТ — у 2,21 разу та достовірно відрізнялась від відповідних показників при компенсації та субкомпенсації захворювання ( $p < 0,01-0,001$ ).

Аналіз активності  $\gamma$ -ГТП та ЛФ виявив тенденцію до зростання, що свідчить про виснаження компенсаторних реакцій у міру наростання інтоксикаційного та холестатичного синдромів. У хворих на ЦД 2 типу при субкомпенсації рівень  $\gamma$ -ГТП перевищував показник контролю у 1,72 разу, ЛФ — у 1,92 разу ( $p < 0,001$ ) та продовжував збільшуватися при декомпенсації захворювання ( $p < 0,001$ ).

Концентрація загального білірубину достовірно зростала на 49,15 % щодо контролю при декомпенсації захворювання. Такі біохімічні зміни відповідали клінічній картині (субіктеричність склер переважно при декомпенсації ЦД).

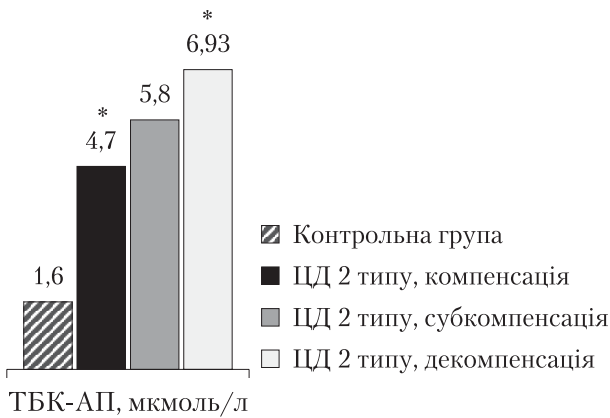
Індикаторними для печінки є амінотрансферази, які локалізуються у гіалоплазмі клітин (АЛТ) та мітохондріях (АСТ). Високий рівень амінотрансфераз при ЦД 2 типу є ознакою деструктивних процесів у клітині, насамперед апоптозу і некрозу. Порушення структурно-функціонального стану гепатоцитів виникає внаслідок токсичного впливу хронічної гіперглікемії та вторинних порушень метаболізму, зокрема активації вільнорадикального стресу, що зумовлює загибель клітин [11].

Наступним етапом нашого дослідження було порівняння рівня АФК у крові хворих на ЦД 2 типу залежно від ступеня компенсації. Встанов-

лено, що частка кисневих радикалів зростала на 27,5 % щодо контролю при компенсації захворювання ( $p < 0,01$ ). Рівень АФК при субкомпенсації і декомпенсації був достовірно високим. Так, при декомпенсації ЦД 2 типу вміст АФК був вищим на 50,1 % порівняно з показником при субкомпенсації (145 та 195 % відповідно;  $p < 0,001$ ) та в 1,96 разу порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). Отже, при ЦД 2 типу виявлено односпрямовані зміни АФК, які виявлялися зростанням вільнорадикального окиснення прямо пропорційно ступеню компенсації основного захворювання.

Привертає увагу досить високе значення АФК у контрольній групі, що підтверджує припущення про те, що вільні радикали у певній кількості можуть виступати як вторинні месенджери залежно від фізико-хімічних властивостей біологічних мембран, а також брати участь у регуляції таких клітинних реакцій, як проліферація, диференціювання та апоптоз [4]. Гіперпродукція АФК може спричиняти функціональні порушення гепатоцитів і загибель клітини внаслідок розвитку оксидативного стресу.

При ЦД гіпоксія відіграє провідну роль у стимуляції реакцій вільнорадикального окиснення, що виявляється високим рівнем АФК у плазмі крові. Це спричиняє подальше порушення метаболізму, ушкодження інших клітинних структур у результаті активації пероксидного окиснення [13]. При декомпенсації захворювання у хворих на ЦД 2 типу виявлено суттєве зростання вмісту продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП), зумовлене пригніченням активності ферментів антиоксидантного захисту (рис. 2).



\* Різниця щодо показників хворих у стані субкомпенсації статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Вміст ТБК-АП у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від стану компенсації

Окисне ураження є наслідком розвитку оксидантного стресу, коли порушується баланс про-оксидантно-антиоксидантної системи. Одним із виявів токсичної дії метаболітів кисню є інтенсифікація реакцій вільнорадикального окиснення, про що свідчить зростання рівня ТБК-АП. Під час аналізу кореляційних зв'язків встановлено вірогідний сильний прямий взаємозв'язок між вмістом АФК і ТБК-АП (табл. 3).

Відомо, що основними патогенетичними ланками розвитку стеатогепатиту при ЦД 2 типу є інсулінорезистентність та дисліпопротеїнемія. При цьому тригліцериди відкладаються у печінці внаслідок активації інсуліном синтезу вільних жирних кислот і тригліцеридів та зменшення швидкості  $\beta$ -окиснення вільних жирних кислот у гепатоцитах [1, 2, 10]. Власне вільні жирні кислоти є основним субстратом ПОЛ, яке призводить до стеатогепатиту. У хворих на ЦД 2 типу активація радикалоутворення спричиняє цитолітичний синдром. З прогресуванням патологічного процесу зростає рівень АФК і, відповідно, збільшується кількість гепатоцитів з явищами ураження, пору-

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між АФК і ТБК-АП у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від ступеня компенсації

Дослідна група	Коефіцієнт кореляції	p
ЦД 2 типу, компенсація	0,91	< 0,001
ЦД 2 типу, субкомпенсація	0,88	< 0,001
ЦД 2 типу, декомпенсація	0,95	< 0,001

шується їхня структура, що виявляється зростанням концентрації АЛТ і АСТ. З іншого боку, накопичення вторинних продуктів ПОЛ спричиняє запальні процеси у печінці, які характеризуються порушенням білковосинтетичної функції печінкової паренхіми. Прогресування стеатогепатиту у хворих на ЦД 2 типу відбувається на тлі незадовільної компенсації метаболічних порушень.

### Висновки

Вираженість клініко-лабораторних синдромів і симптомів стеатогепатиту у хворих на ЦД 2 типу прогресує залежно від стану компенсації та досягає максимуму при декомпенсації захворювання, що підтверджується наростанням виявів печінково-клітинної недостатності, пов'язаної з посиленням цитолізу гепатоцитів та холестаазом.

При ЦД 2 типу патогенетично значущим є гіперпродукція активних форм кисню, які ініціюють порушення структури гепатоцитів, зумовлюючи збільшення концентрації АЛТ і АСТ ( $p < 0,01$ ). Накопичення вторинних продуктів ПОЛ спричиняє запальні процеси у печінці, які характеризуються порушенням білковосинтетичної функції печінкової паренхіми.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші наші дослідження будуть присвячені розробці діагностичних критеріїв стеатогепатиту у хворих на ЦД 1 і 2 типу.

### Список літератури

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека.— 2003.— № 10.— С. 31—39.
2. Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2006.— № 6.— С. 8—11.
3. Куликов В.Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани: обзор // Медицина и образование в Сибири.— 2009.— № 4.— С. 47—58.
4. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинко-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Тер. архив.— 2006.— Т. 78, № 4.— С. 32—38.
5. Посилання на інформаційний ресурс: [www.diabetes.niddk.nih.gov](http://www.diabetes.niddk.nih.gov).
6. Посилання на інформаційний ресурс: [www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en).
7. Посохова К.А., Вольська А.С., Демчук І.А. Вплив тіотриазоліну й ацетицистеїну на стан печінки при її ураженні парацетамолом // Запорозь мед. журн.— 2010.— Т. 12, № 5.— С. 195—197.
8. Сергієнко О.О., Єфімов А.С., Єфімов Д.А., Сергієнко В.О. Діабетична кардіоміопатія.— Львів; К.: Кварт, 2007.— 341 с.
9. Успенський Ю.П., Балуківа Е.В. Клиническое значение депрессивных расстройств при хронических заболеваниях печени // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.— 2011.— № 3.— С. 15—21.

10. Хворостинка В.Н., Янкевич А.А., Журавлева А.К. Заболевания гепатобилиарной системы, ассоциированные с сахарным диабетом // Міжнар. ендокринол. журн.— 2008.— № 6 (18).— С. 72—76.
11. Angulo P., Lindor K. Non-alcoholic fatty liver disease. Quadrennial review // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— Suppl. 17.— P. S187—S191.
12. Bugianesi E., Bugianesi E., McCullough A.J., Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease // Hepatology.— Vol. 42, N 5.— P. 987—1000.
13. Lang J.D., McArdle P.J., O'Reilly P.J., Matalon S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury // Chest.— 2002.— Vol. 122 (suppl. 6).— P. 314—320.
14. Li W., Liu H., Zhou J.S. et al. Caveolin-1 Inhibits Expression of Antioxidant Enzymes through Direct Interaction with Nuclear Erythroid 2 p45-related Factor-2 (Nrf2) // J. Biol. Chem.— 2012.— Vol. 287, N 25.— P. 20922—20930.

М.И. Марущак, М.Н. Антоничев, Л.П. Мазур

## Механизмы формирования метаболических нарушений при диабетическом стеатогепатите

Проведенные исследования показали, что у больных сахарным диабетом 2 типа достоверно возрастает уровень общего билирубина, аминотрансфераз,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Повышение их содержания свидетельствует о развитии холестатического и цитолитического синдромов. Отмечено ухудшение всех показателей функциональной способности печени прямо пропорционально степени компенсации основного заболевания. Анализ уровня АФК в плазме крови при сахарном диабете 2 типа показал, что частота кислородных радикалов возросла на 27,5 % относительно контроля при компенсации заболевания, при декомпенсации уровень АФК был выше на 50,1 % по сравнению с показателем при субкомпенсации ( $p < 0,001$ ) и в 1,96 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Установлена достоверная сильная прямая взаимосвязь между АФК и активными продуктами тиобарбитуровой кислоты. Таким образом, выраженность клинико-лабораторных синдромов и симптомов стеатогепатита у больных сахарным диабетом 2 типа прогрессирует в зависимости от состояния компенсации и достигает максимума при декомпенсации заболевания, о чем свидетельствует нарастание проявления печеночно-клеточной недостаточности, обусловленной усилением цитолиза гепатоцитов и холестазом. При сахарном диабете 2 типа патогенетически значимым является гиперпродукция активных форм кислорода, которые инициируют нарушение структуры гепатоцитов, вызывая увеличение концентрации аминотрансфераз ( $p < 0,01$ ). Накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов вызывает воспалительные процессы в печени, которые характеризуются нарушением белоксинтетической функции печеночной паренхимы.

M.I. Marushchak, M.M. Antonichev, L.P. Mazur

## Mechanisms of development of metabolic disorders in diabetic steatohepatitis

The results of recent studies showed, that in patients with type 2 DM have significantly increased levels of total bilirubin, aminotransferases,  $\gamma$ -GTP and alkaline phosphatase. These increased levels testify about the development of cholestatic and cytolytic syndromes in this category of patients. The deterioration in all parameters of liver functional capacity have been marked, and it was directly proportional to the degree of compensation of the main disease. Analysis of the levels of free oxygen radicals in plasma of patients with type 2 DM was provided, and it was founded that the percentage of oxygen radicals increased by 27.5 % in the case of compensation of the disease. In patients with decompensation free oxygen radicals levels were higher at 50.1 % compared with subcompensation ( $p < 0.001$ ) and 1.96 times higher compared with the control group ( $p < 0.001$ ). The presence of probable strong direct correlation between concentration of free radicals and TBAP has been founded. Thus, the expression of clinical laboratory syndromes and symptoms of steatohepatitis in patients with type 2 DM progresses depending on the stage of compensation and reaches the maximum in patients with decompensation of the disease. It was evidenced by the increased manifestations of hepatocellular failure associated with increased hepatic cytolysis and cholestasis. In diabetes mellitus type 2 pathogenetically significant is the hyperproduction of reactive oxygen forms, that triggers structural damage of hepatocytes and causes increasing of ALT and AST concentrations ( $p < 0.01$ ). Accumulation of the lipid peroxidation secondary products causes inflammation of the liver, which is characterized by the violation of protein synthesis function of hepatic parenchyma.

### Контактна інформація

Марущак Марія Іванівна, к. мед. н., доцент, зав. кафедри  
46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1  
Тел. (352) 25-45-77. E-mail: m\_shvaluk@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 4 лютого 2013 р.