

ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Л.В. ЖУРАВЛЕВА
А.А. БАБИЧЕВА

*Харьковский национальный
медицинский университет*

e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru

При обследовании 120 больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа выявлен дисбаланс биоэлементного, углеводного, белкового обменов в сыворотке крови, определена взаимосвязь изменения показателей с нарушением функционального состояния печени, прогрессированием неалкогольного стеатоза, что в свою очередь усугубляло течение сахарного диабета, способствовало формированию метаболического синдрома, который негативно влияет на структурно-функциональное состояние печени, способствует развитию и прогрессированию заболевания. Установлены достоверные изменения биоэлементного обмена, находящиеся в корреляционной связи с показателями углеводного и белкового обменов. Таким образом, изучение изменений состояния вышеуказанных обменов составляет научно-практический интерес для оптимизации диагностики и прогноза течения НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, биоэлементный обмен, углеводный обмен, белковый обмен, функциональное состояние печени.

Введение. В последние годы наблюдается рост количества больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне сахарного диабета (СД), в связи с чем особую актуальность в медицине приобрела проблема поиска приоритетных направлений диагностики и лечения данного заболевания [2].

Распространенность НАЖБП в общей популяции неизвестна. Среди больных, которым проводилась биопсия печени, она составляет 7-9 % в западных странах и 1,2 % в Японии. Распространенность НАЖБП в США составляет до 20%. У лиц с ожирением она встречается в 30-100% случаев [2]. Предварительные результаты эпидемиологического исследования DIREG_L_01903 свидетельствуют о высокой заболеваемости НАЖБП в России: заболевание диагностировано у 26,1% пациентов. Статистические выкладки по распространенности НАЖБП в Украине отсутствуют [3].

НАЖБП представляет собой спектр печеночных расстройств, включающих простой стеатоз различной степени выраженности («жирная печень», жировой гепатоз, жировая инфильтрация печени), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени [2, 9]. В то время как стеатоз в большинстве случаев протекает доброкачественно, НАСГ характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом печени, что может приводить к развитию цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [9, 10].

Патогенетической основой развития НАЖБП является феномен инсулинорезистентности [8]. Причины инсулинорезистентности недостаточно изучены. В большей части случаев отчетливо прослеживается влияние наследственных факторов [9]. Благодаря генетическим исследованиям выделены 4 группы генов, экспрессия которых прямо или косвенно приводит к формированию НАЖБП. Это гены, отвечающие за развитие и прогрессию стеатоза, окисление жирных кислот, окислительный стресс и экспрессию TNF- α [8]. Кроме того установлено влияние «внешних» факторов риска: гиперкалорийной диеты, низкой физической активности, патологических состояний, сопровождающихся избыточным бактериальным ростом в кишечнике [9].

Как один из важных механизмов инсулинорезистентности рассматривают фосфорилирование инсулинового рецептора первого типа, опосредованное действием фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [3].

Кроме того, выявлена роль других медиаторов, основным источником которых – жировая ткань, особенно ее висцеральный пул. Это – резистин, способствующий развитию инсулинорезистентности, адипонектин (антагонист резистина), лептин (активатор

β -окисления жирных кислот) и др. При чрезмерном увеличении массы жировой ткани нарушается баланс медиаторов, регулирующих чувствительность рецепторов к инсулину [3, 9].

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух толчков». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый толчок». Одновременно развивается окислительный стресс – «второй толчок». На этом фоне нарастает выработка провоспалительных цитокинов, которые, наряду с реактивными формами кислорода, дикарбоксильными кислотами и дериватами микросомального окисления, способствуют разобщению процессов окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и, в конечном итоге, некрозу и апоптозу гепатоцитов [2].

НАЖБП является одной из ключевых проблем современной гепатологии, отражающей поражение печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем. О НАЖБП следует помнить при проведении дифференциальной диагностики у больных с устойчивым повышением активности ферментов печени в крови и отсутствием клинической симптоматики, особенно, если они страдают ожирением, сахарным диабетом и гиперлипидемией [8].

Диагностика НАЖБП представляет значительные трудности в связи с тем, что её клинические проявления неспецифичны и не позволяют своевременно диагностировать заболевание. «Золотым стандартом» в диагностике хронических заболеваний печени, в том числе и НАЖБП, является биопсия печени [10]. В повседневной клинической практике диагностика жировой дистрофии печени основывается на исключении вирусной инфекции и влияния гепатотоксических факторов, хроническом повышении уровня ферментов печени, данных ультрасонографии печени, когда выявляются такие признаки, как гепатомегалия, гиперэхогенность ткани и «затухание» ультразвука, плохая дифференциация сосудов [2]. Высокая распространенность НАЖБП, ее склонность к прогрессированию, диктует необходимость не только ее ранней диагностики, но и проведения мероприятий по предупреждению ее трансформации в цирроз печени [15].

Одним из направлений по поиску новых диагностических маркеров у больных НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа может стать изучение состояния показателей биоэлементного обмена, так как они не только играют важную роль в обеспечении метаболических процессов, характеризующих активность целого ряда ферментов, но и определяют состояние системы антиоксидантной защиты и рецепторного аппарата клеток [2, 5].

Научные исследования, посвященные данным темам недостаточно отражают роль биоэлементного баланса в литературе. Важная роль в поддержке и регуляции многочисленных жизненных процессов отводится биоэлементам, однако их значение в возникновении и развитии заболеваний гепатобилиарной системы у больных СД 2-го типа до конца не изучена.

Кроме того, участие биоэлементов в метаболических процессах зависит также от исполняющих транспортную функцию плазменных белков, обмен которых в большинстве зависит от состояния печени. Концентрация некоторых микро-и макроэлементов позволит судить об активности и степени выраженности патологического процесса в печени [4, 5]. Именно поэтому анализ изменения показателей биоэлементного состава сыворотки крови, его взаимосвязи с другими обменами в организме, может стать недостающим звеном в общей цепи патогенеза данного заболевания [4, 6].

Изучение данной темы является ещё одной ступенью к совершенствованию методов диагностики и лечения больных НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа, и будет способствовать предотвращению дальнейшего развития заболевания.

Цель работы – улучшение диагностики НАЖБП у больных СД 2-го типа путём определения состояния биоэлементного состава сыворотки крови, его влияния на углеводный и белковый обмены, и особенности течения сочетанной патологии.

Материалы и методы. В условиях эндокринологического и гастроэнтерологического отделения областной клинической больницы г. Харькова было обследовано 120 больных НАЖБП, СД 2-го типа и при их сочетании. Верификация диагнозов осуществлялась согласно классификации МКБ-10, диагноз СД устанавливали в соответствии с



классификацией (ВОЗ, 1999). Распределение больных по полу и возрасту проводилось согласно Международной классификации возрастных периодов. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Пациенты в возрасте от 19 до 74 лет, среди которых 38 (31,6%) мужчин и 82 (68,3%) женщины, включенные в исследование, были разделены на 4 группы. Первую группу составили больные НАЖБП - 20 человек; вторую группу - больные СД 2-го типа - 20 человек; третью группу - больные НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с нормальной массой тела - 40 человек; четвертую группу - больные НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с повышенной массой тела - 40 человек.

Программа исследования включала верификацию клинического диагноза, определение дисбаланса метаболизма биоэлементов, углеводов, белков, оценку структурно-функционального состояния печени.

При оценке показателей биоэлементного состава сыворотки крови был выбран метод плазменной фотометрии с использованием приборов Паж-1, Сатурн.

Определение калия и натрия проводилось по методу В.Г. Колба и В.С. Камышникова. Исследование кальция, магния, меди, железа и цинка проводили методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии.

Для верификации диагноза СД и определения состояния углеводного обмена проводилось исследование уровня глюкозы в сыворотке крови натощак глюкозооксидационным методом Хагедорна-Йенсона, определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) с помощью набора «Диабет-тест», определение концентрации иммунореактивного инсулина и С-пептида с использованием набора реактивов института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси (Минск) – Рио-ИНС-ПГ-125J. В качестве критерия ИР была использована гомеостатическая модель НОМА-IR (Homeostasis model assessment).

Диагноз НАЖБП был верифицирован с помощью проведенного исследования функционального состояния печени с использованием комплекса клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных методов. Выборочно 8 больным диагноз НАЖБП был подтвержден с помощью пункционной биопсии.

При оценке состояния белкового обмена принимался во внимание общий уровень белка в сыворотке крови с использованием колориметрического биуретового метода, и исследование белковых фракций в сыворотке крови с применением метода фракционирования с использованием электрофорезного разделения белков.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводилось с помощью аппарата «Simens S-450» (Германия) с линейным датчиком.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью разработанной карты для тематических больных, адаптированной к обработке полученных показателей с помощью программы «Microsoft Excel», с использованием критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону. Используются стандартные методы описательной статистики, дисперсионного и регрессионного анализа. За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В нашем исследовании был проведен тщательный анализ биоэлементного обмена, как дополнительного критерия оценки степени тяжести заболевания и функционального состояния печени, изучено влияние изменений показателей микро- и макроэлементного состава сыворотки крови, а именно калия, натрия, кальция магния, цинка, железа, меди на формирование и течение НАЖБП при СД 2-го типа (табл. 1).

Отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей калия в сыворотке крови у 1-ой и 2-ой группы при сравнении с контролем, и прогрессирующее достоверное ($p < 0,05$) снижение у пациентов 3-ей и 4-ой групп по сравнению с показателями 1-й и 2-й группы.

Показатели натрия были достоверно ($p < 0,05$) снижены в сыворотке крови у обследованных больных 1-ой, 2-ой, 3-ей и 4-ой групп при сравнении с показателями контрольной группы.

Уровень кальция в сыворотке крови был достоверно ($p < 0,05$) снижен у пациентов 1-ой, 2-ой, 3-ей группы по сравнению с контролем, и максимально достоверно ($p < 0,05$) снижен у больных 4-ой группы при сравнении с показателями контрольной,

1-ой и 2-ой группы.

Таблица 1

Биоэлементный состав сыворотки крови (M±m) у больных с НАЖБП, СД 2-го типа и при их сочетании

Показатели	Контрольная группа n = 20	Группы обследованных больных (n=120)			
		НАЖБП (1 гр.) n = 20	СД 2-го типа (2 гр.) n = 20	НАЖБП + СД 2-го типа с норм. массой тела (3 гр.) n = 40	НАЖБП + СД 2-го типа с пов. массой тела (4 гр.) n = 40
Калий ммоль/л	5,55±0,35	4,45±0,17 *	4,1±0,15 *	3,28±0,14 */***	2,71±0,13 */***
Натрий ммоль/л	145,0±1,3	140,0±1,2 *	135,0±1,3 *	130,0±1,5 *	127,0±1,3 *
Кальций ммоль/л	2,8±0,22	1,75±0,22 *	1,4±0,21 *	1,1±0,18 *	0,85±0,17 */**/****/
Магний ммоль/л	2,9±0,23	1,86±0,18 *	1,65±0,16 *	1,33±0,1 */**	0,92±0,11 */**/****/
Цинк ммоль/л	27,5±0,32	25,4±0,33 *	24,2±0,31 */**	20,4±0,28 */**/****/	18,7±0,23 */**/****/
Железо ммоль/л	21,0±0,25	18,7±0,22 *	18,2±0,21 *	16,8±0,20 */**/****/	16,2±0,19 */**/****/
Медь ммоль/л	13,8±0,35	19,2±0,28 *	19,8±0,31 *	20,2±0,32 *	21,9±0,33 */**/****

Примечание:

- * – p < 0,05 – при сравнении с показателями контрольной группы;
- ** – p < 0,05 – при сравнении с показателями 1-ой группы;
- *** – p < 0,05 – при сравнении с показателями 2-ой группы;
- **** – p < 0,05 – при сравнении с показателями 3-ей группы.

Обращает на себя внимание достоверное (p<0,05) снижение показателей магния в сыворотке крови в 1-ой и 2-ой группах больных по сравнению с контролем, в 3-ей группе при сравнении с контрольной и 2-ой группой, и достоверно (p<0,05) снижен уровень магния у пациентов 4-ой группы по сравнению с контролем и показателями 1-ой, 2-ой и 3-ей группы.

Отмечено достоверное снижение (p<0,05) цинка в сыворотке крови в 1-ой группе пациентов при сравнении с контролем, 2-ой группе при сравнении с контролем и показателями 1-ой группы, достоверное (p<0,05) снижение показателей цинка в 3-ей группе больных при сравнении с контрольной группой, 1-ой и 2-ой группами и достоверное (p<0,05) снижение содержания цинка у пациентов 4-ой группы по сравнению с контролем и показателями 1-ой, 2-ой и 3-ей группы.

Проведенные исследования позволили выявить достоверное (p<0,05) снижение показателей железа в сыворотке крови в 1-ой и 2-ой группе при сравнении с контрольной, и достоверное снижение (p<0,05) уровня железа у больных 3-ей и 4-ой группы по сравнению с контролем, показателями 1-ой, 2-ой группы.

Зарегистрировано достоверное (p<0,05) повышение содержания меди в сыворотке крови в 1-ой, 2-ой и 3-ей группе больных при сравнении с контрольной группой, и достоверный (p<0,05) рост показателей у пациентов 4-ой группы по сравнению с контрольной, 1-ой и 2-ой группами.

Анализируя результаты исследования биоэлементного состава сыворотки крови у обследованных больных НАЖБП, СД 2-го типа и при их сочетании отмечено достоверное (p<0,05) снижение содержания калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа и достоверное (p<0,05) увеличение меди.

Повышение массы тела у больных НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа вызвало достоверно (p<0,05) более выраженные изменения биоэлементного обмена, чем в группе больных НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа и нормальной массой тела.

Следует отметить, что биоэлементы играют важную роль в функциональном состоянии печени. Поэтому нарушения гомеостаза биоэлементов негативно влияет на ее структурно-функциональное состояние, которое усложняется нарушением метаболических процессов в организме.

Результаты проведенных исследований в совокупности с результатами других



исследований позволяют утверждать, что развитие биоэлементного дисбаланса у обследованных тематических больных НАЖБП, СД 2-го типа, НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с нормальной массой тела, и НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с повышенной массой тела способствует формированию метаболических нарушений, что негативно влияет на структурно-функциональное состояние печени и способствует развитию и прогрессированию заболевания.

При исследовании углеводного обмена с целью установления степени компенсации и уточнения тяжести течения заболевания у пациентов с НАЖБП, СД 2-го типа, НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с нормальной массой тела, НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с повышенной массой тела проводилось определение среднего суточного уровня глюкозы натощак - ГКН, а также уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели углеводного и белкового обменов ($M \pm m$) у больных с НАЖБП, СД 2-го типа и при их сочетании

Показатели	Контрольная группа n = 20	Группы обследованных больных (n=120)			
		НАЖБП n = 20	СД II типа n = 20	НАЖБП + СД II типа с норм. массой тела n = 40	НАЖБП + СД II типа с пов. массой тела n = 40
ГКН, ммоль/л	3,85±0,18	6,7±0,08	7,8±0,09 */**	8,6±0,11 */**/****	9,8±0,12 */**/****/*****
HbA1c, %	4,75±0,07	5,7±0,13	8,3±0,15 */**	8,5±0,16 */**	9,1±0,18 */**/****
Инсулин нмоль/л	88,5±6,5 29,8-146,8	86,5±0,95	80,2±0,87 **	71,0±0,82 */**/****	55,5±0,65 */**/****/*****
Индекс НОМА	15,2±0,31 12,2-18,2	25,7±0,22 *	27,8±0,24 */**	27,1±0,23 */**	21,4±0,19 */**/****/*****
С-пептид нмоль/л	0,95±0,03 0,68-1,22	1,1±0,015	0,85±0,013 */**	0,71±0,012 */**	0,62±0,01 */**/****
Общ. белок, г/л	68,0±0,77	61,0±0,67 *	62,0±0,73 *	57,2±0,62 */**/****	55,3±0,61 */**/****
Альбумины, %	57,0±0,42	51,2±0,72* *	52,5±0,8* *	48,3±0,63 */**/****	46,7±0,57 */**/****
α ₁ -глобулины, %	8,15±0,17	8,11±0,16	8,25±0,17	8,21±0,18	8,35±0,19
α ₂ -глобулины, %	8,85±0,19	9,13±0,17	9,24±0,18	9,33±0,20	9,35±0,21
β-глобулины, %	9,48±0,22	12,41±0,18 *	12,4±0,17 **	14,96±0,19 */**/****	15,9±0,26 */**/****/*****
γ-глобулины, %	16,52±0,25	18,2±0,26 *	17,6±0,23 *	19,2±0,24 */**/****	19,7±0,25 */**/****
Коэф. А/Г	1,32±0,05	1,04±0,03 *	1,1±0,03 *	1,01±0,03 *	1,08±0,03 *
Тимоловая проба, ед.	2,1±0,09 (1,37-2,79)	5,8±0,19 *	4,4±0,15 */**	7,3±0,23 */**/****	9,2±0,24 */**/****/*****

Примечание:

* – $p < 0,05$ – при сравнении с показателями контрольной группы;

** – $p < 0,05$ – при сравнении с показателями 1-ой группы;

*** – $p < 0,05$ – при сравнении с показателями 2-ой группы;

**** – $p < 0,05$ – при сравнении с показателями 3-ей группы.

Зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня среднего суточного

уровня глюкозы натощак у больных 2-ой, 3-ей и 4-ой группы. Проводя параллель сравнения показателей, отмечено, что уровень ГКН был достоверно ($p < 0,05$) выше в 3-ей группе, и максимально высокий ($p < 0,05$) у пациентов 4-ой группы по сравнению с показателями контрольной, 1-ой, 2-ой и 3-ей группы.

Достоверный ($p < 0,05$) рост показателей HbA1c также наблюдался во всех группах обследованных больных. В частности, анализируя результаты, установлена тенденция к увеличению HbA1c в 1-ой группе больных, и достоверно ($p < 0,05$) растущий уровень показателей у больных 2-ой и 3-ей группы, с достоверным ($p < 0,05$) преобладанием у больных 4-ой группы.

Относительно индекса чувствительности к инсулину (индекс НОМА) достоверно ($p < 0,05$) установлено, повышение показателей в 1-ой группе при сравнении с контрольной, с достоверно ($p < 0,05$) более высокими показателями во 2-ой, 3-ей, и 4-ой группе по сравнению с контрольной и 1-ой группой, и в 4-ой группе по сравнению с показателями контрольной, 1-ой, 2-ой и 3-ей группы.

Результаты исследования показывают также, что при проведении анализа уровня С-пептида, достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей отмечено во 2-ой, 3-ей группе по сравнению с показателями контрольной и 1-ой группы, и достоверно ($p < 0,05$) низкими показателями в 4-ой группе.

Выявленные нарушения углеводного обмена свидетельствуют о том, что несмотря на повышение показателей углеводного обмена во всех группах обследованных больных, его компенсации достичь было труднее у пациентов 4-ой группы, больных НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с повышенной массой тела, что связано с увеличением веса тела на фоне сниженной физической активности, чрезмерным повышением глюкозы в связи с избыточной массой тела, инсулинозависимостью в большинстве случаев и наличием поздних осложнений.

При исследовании белкового обмена оценивались показатели, которые имеют диагностическое значение при заболеваниях печени (табл. 2).

Анализ белкового обмена у тематических больных определил изменение показателей в виде достоверного ($p < 0,05$) снижения общего белка, альбуминов, А/Г коэффициента, и достоверного ($p < 0,05$) увеличения β -глобулинов, γ -глобулинов, тимоловой пробы в сыворотке крови.

У обследованных пациентов НАЖБП, СД 2-го типа, НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с нормальной массой тела, НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с повышенной массой тела установлена гипопропротеинемия. Показатели общего белка были достоверно ($p < 0,05$) снижены в 1-ой, 2-ой группе при сравнении с контролем, и достоверно ($p < 0,05$) ниже в 3-ей, 4-ой группе по сравнению с показателями контрольной, первой и второй группы.

Диспротеинемия во всех группах больных характеризовалась достоверной ($p < 0,05$) гипоальбуминемией у больных 1-ой, 2-ой группы при сравнении с показателями контрольной группы и достоверным ($p < 0,05$) снижением показателей в 3-ей и 4-ой группе по сравнению с контролем, 1-ой и 2-ой группами. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение β -глобулинов в 1-ой, 2-ой группе по сравнению с контролем, зарегистрированы достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели в 3-ей группе при сравнении с контролем, первой и второй группами, и максимально высокие в 4-ой группе больных. Также наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) повышение γ -глобулинов в 1-ой, 2-ой группе по сравнению с контролем, и отмечены достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели в 3-ей и 4-ой группе при сравнении с контролем, 1-ой и 2-ой группами. Прогрессирующее достоверное ($p < 0,05$) снижение коэффициента А/Г зафиксировано во всех группах больных при сравнении с контролем.

Показатели тимоловой пробы, отражающие изменения коллоидного содержания белков в сыворотке крови, были достоверно ($p < 0,05$) повышены в 1-ой группе по сравнению с контролем, во второй при сравнении с контролем и 1-ой группой, в 3-ей группе по сравнению с показателями контрольной, 1-ой и 2-ой группы, и достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели зарегистрированы у больных 4-ой группы.

Доказано, что нарушение углеводного обмена в основном наблюдалось у больных СД 2-го типа и еще больше прогрессировало у больных НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа.

Существенное влияние на данные изменения оказало наличие избыточной массы



тела у больных с сочетанным заболеванием. Изменения белкового обмена наблюдались у больных с НАЖБП, а также у больных с СД 2-го типа и прогрессировали при сочетании НАЖБП с СД 2-го типа у больных 3-ей и 4-ой группы.

По данным ультразвукового исследования у обследованных больных НАЖБП, СД 2-го типа и при их сочетании определялись характерные ультразвуковые симптомы жировой дистрофии печени, которые проявлялись, диффузным повышением эхогенности с затуханием эхосигнала к периферии, умеренной гепатомегалией с увеличением вертикального и сагиттального размера на 1 – 4 см, неоднородностью структуры паренхимы печени, обеднением сосудистого рисунка.

Согласно поставленным задачам данного исследования 8 пациентам была проведена пункционная биопсия печени с последующей гистологической оценкой биоптатов. Анализируя структуры фибротических изменений установлены такие признаки, как мелко- и крупнокапельный стеатоз, смешанный фиброз с умеренно выраженными признаками паренхиматозной и стромальной реакций.

Известно, что биоэлементный обмен тесно связан с углеводным обменом, что зависит от функционального состояния печени.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что у больных НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с нормальной массой тела, а также с повышенной массой тела калий находился в отрицательной корреляционной связи с глюкозой в сыворотке крови натощак (соответственно: $r = -0,27$; $p < 0,05$ и $r = -0,42$; $p < 0,05$) и гликозилированным гемоглобином (соответственно: $r = -0,32$; $p < 0,05$ и $r = -0,44$; $p < 0,05$).

Кроме этого, в этих группах отмечена отрицательная корреляционная связь магния и глюкозы в сыворотке крови натощак (соответственно: $r = -0,37$; $p < 0,05$ и $r = -0,41$; $p < 0,05$) и гликозилированного гемоглобина (соответственно: $r = -0,27$; $p < 0,05$ и $r = -0,38$; $p < 0,05$).

Установлено также, что у больных НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа и нормальной и повышенной массой тела медь находилась в положительной корреляционной связи с глюкозой в сыворотке крови натощак (соответственно: $r = 0,47$; $p < 0,05$ и $r = 0,51$; $p < 0,05$) и гликозилированным гемоглобином (соответственно: $r = 0,38$; $p < 0,05$ и $r = 0,43$; $p < 0,05$).

Наряду с этим в обеих группах больных имела место положительная корреляционная связь между цинком и инсулином в сыворотке крови (соответственно: $r = 0,33$; $p < 0,05$ и $r = 0,45$; $p < 0,05$), и отрицательная корреляционная связь с глюкозой в сыворотке крови натощак (соответственно: $r = -0,36$; $p < 0,05$ и $r = -0,31$; $p < 0,05$) и гликозилированным гемоглобином (соответственно: $r = -0,35$; $p < 0,05$ и $r = -0,41$; $p < 0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что биоэлементы калий, магний и цинк находились в отрицательной, а медь в положительной корреляционной взаимосвязи с показателями углеводного обмена у больных НАЖБП в сочетании с СД с превосходящими проявлениями у больных с повышенной массой тела.

Было доказано, что у больных с сочетанными заболеваниями и повышенной массой тела показатели корреляционных взаимосвязей биоэлементного и углеводного обменов были более выражены по сравнению с группой больных с нормальной массой тела.

Отмеченные изменения могут быть следствием снижения взаимосвязи калия с гликогеном и поглощения глюкозы тканями печени. Гепатоциты теряют свойства усвоения калия, нарушается синтез гликогена. Дефицит магния у этих больных способствует формированию синдрома минеральной недостаточности, нарушению взаимосвязи с калием, натрием и кальцием и изменениям углеводного обмена, что отрицательно влияет на функциональное состояние печени.

Нарушение обмена меди в объединенных группах больных может быть следствием снижения процессов окисления глюкозы и угнетения усвоения гликогена в печени, что может способствовать структурно - функциональным изменениям печени.

Расстройства в обмене цинка у обследованных больных могут негативно влиять на синтез инсулина, нарушения метаболизма углеводов и реализацию биологического действия инсулина, что вызывает угнетение усвоения гликогена печенью и способствует ее функциональным нарушениям.

Отмечено, что биоэлементы влияют на состояние белкового обмена. У больных

НАЖБП в сочетании с СД с нормальной и повышенной массой тела натрий находился в отрицательной корреляционной связи с общим белком (соответственно: $r=-0,29$: $p<0,05$ и $r=-0,39$: $p<0,05$), альбуминами (соответственно: $r=-0,37$: $p<0,05$ и $r=-0,44$: $p<0,05$) и γ -глобулинами (соответственно: $r=-0,41$: $p<0,05$ и $r=-0,46$: $p<0,05$), что может быть следствием нарушения связей натрия с белками и негативно влиять на состояние печени.

Наряду с этим, калий находился в отрицательной корреляционной взаимосвязи в обеих группах больных с сочетанной патологией с общим белком (соответственно: $r=-0,33$: $p<0,05$ и $r=-0,39$: $p<0,05$), альбуминами (соответственно: $r=-0,36$: $p<0,05$ и $r=-0,47$: $p<0,05$) и γ -глобулинами (соответственно: $r=-0,41$: $p<0,05$ и $r=-0,52$: $p<0,05$), что может быть связано с расстройством механизмов окислительного фосфорилирования и способствовать нарушению функционального состояния печени.

Изменения биоэлементного обмена в обследованных группах больных протекали с положительной корреляционной взаимосвязью магния с калием (соответственно: $r=0,41$: $p<0,05$ и $r=0,43$: $p<0,05$), натрием (соответственно: $r=0,35$: $p<0,05$ и $r=0,38$: $p<0,05$), кальцием (соответственно: $r=0,42$: $p<0,05$ и $r=0,52$: $p<0,05$), а также имела место отрицательная корреляционная связь магния с общим белком (соответственно: $r=-0,38$: $p<0,05$ и $r=-0,47$: $p<0,05$), альбуминами (соответственно: $r=-0,39$: $p<0,05$ и $r=-0,55$: $p<0,05$), с γ -глобулинами (соответственно: $r=-0,48$: $p<0,05$ и $r=-0,58$: $p<0,05$), что может быть следствием нарушения функционального состояния печени, которое вызывают изменения обменных процессов с участием калия, натрия и кальция, сопровождающиеся угнетением синтеза белков, белковоэнергетических процессов и развитием минеральной недостаточности.

Установлено, что кальций в обеих группах больных находился в отрицательной корреляционной взаимосвязи с общим белком (соответственно: $r=-0,38$: $p<0,05$ и $r=-0,48$: $p<0,05$), альбуминами (соответственно: $r=-0,42$: $p<0,05$ и $r=-0,52$: $p<0,05$) и γ -глобулинами (соответственно: $r=-0,53$: $p<0,05$ и $r=-0,54$: $p<0,05$), что может быть связано с нарушением регуляции внутриклеточных процессов и состояния прохождения клеточных мембран вследствие чего нарушается функциональное состояние печени.

Было отмечено, что цинк в обследованных группах больных с сочетанной патологией находился в отрицательной корреляционной взаимосвязи с общим белком (соответственно: $r=-0,42$: $p<0,05$ и $r=-0,47$: $p<0,05$), альбуминами (соответственно: $r=-0,52$: $p<0,05$ и $r=-0,55$: $p<0,05$) и γ -глобулинами (соответственно: $r=-0,51$: $p<0,05$ и $r=-0,54$: $p<0,05$), что может быть следствием структурно-функциональных изменений печени с расстройством синтеза белков, клеточных процессов и антиоксидантного состояния.

Доказано было также, что медь в группах больных с сочетанной патологией находилась в отрицательной корреляционной взаимосвязи с общим белком (соответственно: $r=-0,49$: $p<0,05$ и $r=-0,52$: $p<0,05$), альбуминами (соответственно: $r=-0,52$: $p<0,05$ и $r=-0,53$: $p<0,05$) и γ -глобулинами (соответственно: $r=-0,35$: $p<0,05$ и $r=-0,39$: $p<0,05$), отражающей нарушение функции печени, вследствие чего нарушается связь меди с белками и аминокислотами, образование церулоплазмина, уменьшаются антиоксидантные процессы.

Наблюдение в обследованных группах больных с сочетанной патологией позволило выявить изменения биоэлементного обмена, связанное с нарушениями функционального состояния печени, что сопровождается отрицательной корреляционной взаимосвязью биоэлементов натрия, калия, кальция, цинка, меди и белкового обмена.

Повышение массы тела у больных НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа вызвало достоверно ($p<0,05$) более выраженные изменения биоэлементного обмена по сравнению с группой больных с сочетанной патологией и нормальной массой тела.

Следует отметить, что биоэлементы играют важную роль в функциональном состоянии печени, поэтому нарушения гомеостаза биоэлементов негативно влияет на ее структурно-функциональное состояние, которое осложняется нарушением метаболических процессов в организме.

Результаты проведенных исследований в совокупности с результатами других исследований позволяют утверждать, что развитие биоэлементного дисбаланса у обследованных тематических больных НАЖБП, СД 2-го типа, НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с нормальной массой тела, и НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа с повышен-



ной массой тела способствует формированию метаболического синдрома, что негативно влияет на структурно-функциональное состояние печени и способствует развитию и прогрессированию заболевания.

Выводы.

1. Течение НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа сопровождается изменением показателей биоэлементного, углеводного и белкового обменов.

2. Хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность осуществляют влияние на функциональное состояние печени с нарушением метаболизма углеводов, которое возрастает при сочетанном течении НАЖБП с СД 2-го типа, и еще больше усугубляется при наличии избыточной массы тела у данных больных.

3. Нарушение белкового обмена у больных НАЖБП, СД 2-го типа и при их сочетании, является следствием белково-энергетического синдрома с возрастающими изменениями метаболических процессов, а также нарушением белково-синтетической функции печени.

4. Данные проведенного комплексного клинического и физикального обследования, результаты дополнительных исследований, данные УЗИ, биопсии дают возможность утверждать, что НАЖБП является самостоятельным, независимым, дополнительным фактором, который оказывает содействие прогрессированию нарушений обмена веществ в организме.

5. Приоритетным направлением оптимизации диагностики больных НАЖБП, СД 2-го типа и при их сочетании является глубинное изучение влияния состояния биоэлементного обмена на формирование и течение заболевания.

Литература

1. Бабенко, Г.А. Применение микроэлементов в медицине // Г.А. Бабенко, Л.П. Решеткина. // – Киев: Здоровье, 1971. – 214 с.
2. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени - современный взгляд на проблему / О.М. Драпкина, В.И. Смирин // Лечащий врач. – 2010. – Том 5, № 5. – С. 57-61.
3. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справ. поликлинич. врача. – 2008. – № 3. – С. 77–80.
4. Костицька, І.О. Методи корекції метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет типу 2 з ознаками стеатогепатозу // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Том 11, № 3. – С. 46–48.
5. Скальный, А.В. Биоэлементы в медицине [Текст] / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.: "ОНИКС," 2004. – 272с.
6. Скальный, А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро - и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климатогеографических регионов [Текст]: дисс. докт. мед. наук А.В. Скальный. - М., 2000. – 352 с.
7. Степанова, Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанова, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.
8. Успенский, Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум / Ю.П. Успенский, Е.В. Балуква // Гастроэнтер. Приложение к журналу Consilium medicum. //М. – 2009. – № 1. – С. 41–46.
9. Щекина, М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium medicum. – 2009. – Том 11, № 8. – С. 37–39.
10. Amarapurkar, D.N. Nonalcoholic steatohepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis / D.N. Amarapurkar, A.D. Amarapurkar // Ann. Hepatol. – 2006. – Vol. 5, N 1. – P. 30–33.
11. Dongiovanni, P. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / P. Dongiovanni, L. Valenti, R. Rametta et al. // Gut. – 2010, 59: P. 267–273.
12. Gaiani, S. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography / S. Gaiani, A. Avogaro, G. C. Bombonato // Journal of Ultrasound. – 2009. – 12, P. 1–5.
13. Guha, I.N. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / I.N. Guha, J. Parkes, P.R. Roderick, S. Harris, W.M. Rosenberg. // Gut 2006; 55:1650-1660.
14. Hamaguchi, M. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda et al. // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128 (suppl 2). – A-542.
15. Jansen, P.L. Nonalcoholic steatohepatitis: diagnosis, pathogenesis, treatment and prognosis // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2005. – Vol. 149, № 6. – P. 289-294.

16. Lewis, J.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update / J. R. Lewis, S. R. Mohanty // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. – 55: P. 560–578.

PRIORITIES FOR OPTIMIZING DIAGNOSIS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

L.V. ZHURAVLYOVA
A.A. BABICHEVA

*Kharkov National
Medical University*

e-mail: lzhuravlyova@mail.ru

In 120 patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with diabetes mellitus type 2 imbalance bioelemental, carbohydrate and protein metabolism in serum was diagnosed. The relationship between changes in metabolic abnormalities and liver function in nonalcoholic fatty liver disease was determined. There were proved that metabolic syndrome has crucial impact on hepatic structure and function leading to progression of and exacerbation of diabetes mellitus. There were significant correlations between parameters of bioelemental imbalance and values of carbohydrate and protein metabolism. Thus the investigation of changes in metabolic homeostasis is of scientific and practical interest for optimizing the diagnosis and prognosis in patients with diabetes mellitus type 2 and of nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: diabetes mellitus type 2, non-alcoholic fatty liver disease, bioelemental metabolism, carbohydrate metabolism, protein metabolism, liver function.