

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС. ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ (Огляд літератури та власні дані)

Кравчун Н. О., Дорош О. Г.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Цукровий діабет (ЦД) — широко розповсюджене в усіх країнах світу системне хронічне захворювання, яке характеризується порушенням усіх видів обміну, в першу чергу — вуглеводного. Цукровий діабет 2 типу досяг розмірів пандемії, при цьому спостерігається стійка тенденція до подальшого збільшення кількості хворих. Очікується, що до 2030 р. вона сягне 552 млн (у 2011 р. цей показник складав 366 млн) [1]. Не є виключенням й значне зростання захворюваності на ЦД і серед населення України: від 194,8 на 100 тис. населення у 2005 році до 254,9 — у 2011 році [2].

Натепер існує достатня кількість доказів щодо частого розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на ЦД 2 типу. Більшість дослідників виділяють НАЖХП як складову метаболічного синдрому (МС) (синдрому інсулінорезистентності (ІР)) [3, 4].

Неалкогольна жирова хвороба печінки це нозологічна одиниця, котра включає в себе спектр клініко-морфологічних змін в паренхімі печінки: стеатоз (жирова дистрофія), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), природний перебіг яких може призвести до розвитку термінальної стадії захворювання, а саме — цирозу та раку печінки.

Стеатоз печінки — описовий термін, який характеризує надлишок надходження

тригліцеридів (ТГ) в цитоплазму гепатоцитів (більше ніж 5 % від маси печінки). Неалкогольний стеатогепатит — хронічне дифузне захворювання печінки, морфологічним еквівалентом якого є стеатоз, некротично-запальні зміни тканини печінки з формуванням послідовних стадій фіброзу. Це мультифакторне захворювання — результат реалізації комплексу генетичних факторів, особливостей харчування та стилю життя, котрі формують фенотип НАЖХП [5–7]. За даними The College of Family Physicians of Canada, на кожні 1000 пацієнтів лікарю загальної практики припадає 300 хворих на стеатоз печінки і 20–30 з НАСГ [5]. Існують дані, що НАЖХП реєструється навіть у дітей та підлітків [8–12].

Спектр НАЖХП включає ізольований стеатоз (тип 1), стеатоз + запалення (тип 2), стеатоз + пошкодження гепатоцитів або балонна дегенерація (тип 3), стеатоз + синусоїдальний фіброз, тільця Mallori (тип 4) [13].

Неалкогольний стеатогепатит — найбільш тяжка форма НАЖХП (типи 3 і 4), яка асоціюється з несприятливими наслідками, включаючи цироз печінки, гепатоцелюлярний рак [14–17]. Термін НАСГ вперше сформував у 1980 р. J. Ludwig та співавтори, вивчаючи характер змін в печінці хворих на ожиріння та ЦД 2 типу, у яких в анамнезі не було вказано факт вживан-

ня алкоголю в гепатотоксичних дозах, але при морфологічному обстеженні тканини печінки були виявлені ознаки, характерні для алкогольної хвороби печінки. Сполучення двох основних діагностичних критеріїв: ознаки жирової дистрофії із лобулярним гепатитом і відсутністю алкогольного анамнезу дало можливість запропонувати для таких випадків термін «неалкогольний стеатогепатит». До того для позначення подібних змін в печінці довгий час використовували термін «псевдоалкогольний гепатит», «діабетичний гепатит», «стеатонекроз», «гепатит із жировою дистрофією печінки» [18].

Неалкогольна жирова хвороба печінки тісно пов'язана з резистентністю до інсуліну і проявами МС, такими як вісцеральне ожиріння, гіпертригліцеридемія, ЦД 2 типу. В доповнення до ІР, оксидативний стрес залучений як ключовий фактор у формування НАСГ. Таким чином, наявність ІР та оксидативного стресу у хворих на НАЖХП є поєднанням чинників, що дуже часто мають місце у хворих на ЦД 2 типу та привертають увагу багатьох вчених при з'ясуванні ролі виникнення різноманітних ускладнень ЦД, зокрема серцево-судинних, та пошуку нових засобів задля їх запобігання [19–22].

Сучасні уявлення про патогенез НАЖХП дозволяють виділити, як мінімум, два етапи її розвитку (теорія «двох ударів» — «two-hits model»). Інсулінорезистентність призводить до збільшеного поглинання гепатоцитами вільних жирних кислот (ВЖК), що звільняються, та блокування β -окиснення. Компенсаторна гіперінсулінемія зменшує синтез аполіпропротеїна В-100 — «перший удар». У відповідь на це збільшується чутливість печінки до стресорних факторів «другого удару», котрий викликаний активними формами кисню і прозапальними цитокінами (фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8)). На цьому етапі відбувається трансформація стеатозу у стеатогепатит з наступним розвитком сполучної тканини та фіброзу печінки [23, 24]. Таким чином, підвищене надходження жирних кислот до печінки призводить до їх окиснення, далі відбувається прискорення процесу глюконеогенезу, тобто абсолютний

надлишок жирів полягає в основі розвитку стеатогепатиту [14, 25].

Експериментально показано, що оксидативний стрес є причиною зниження швидкості інсулінзалежного трансмембранного переносу глюкози при ЦД.

За фізіологічних умов в організмі має місце постійний баланс між рівнем вільних радикалів (оксидантів) та активністю системи антиоксидантного захисту. Оксидативний стрес супроводжується порушенням рівноваги між вказаними системами зі збільшенням кількості оксидантів, котрі призводять до пошкодження біологічних молекул у клітинах, що супроводжується збільшенням їх вмісту в біологічних середовищах і тканинах організму. Речовини, котрі представляють собою такі ушкоджені біологічні молекули (білки, ліпіди та ін.), є маркерами оксидативного стресу. Причини, які призводять до виникнення оксидативного стресу, багатофакторні. Це різноманітні ушкодження, травми, інфекції, збільшення рівня екзогенних і ендогенних токсинів, ішемічна реперфузія та інші стани, які супроводжуються активувацією різноманітних ферментних систем (циклооксигенази, конверсія ксантиндегідрогенази в оксидазу та ін.). Супероксидні радикали активують перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Фосфоліпіди, котрі є основними сполуками клітинних мембран, внаслідок їх високої ненасиченості легко отримують ушкодження в результаті дії вільних радикалів. В процесі ПОЛ утворюються вторинні сполуки (ліпідні гідропероксиди, дієнові альдегіди — сполуки альдегідної природи, до яких відносять малоновий діальдегід (МДА) і 4-гідроксіноненаль). Альдегідні групи цих сполук вступають у взаємодію з аміногрупами білків і нуклеотидів, що призводить до порушення функції багатьох тканин. Вказані зміни можуть виникати в організмі в тих випадках, коли швидкість утворення вільних радикалів перевищує нейтралізуючу дію ферментів антиоксидантної системи захисту [26].

Антиоксидантна система представлена декількома групами сполук:

1) ферменти: супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза, селензалежний глутатіон, тіоредоксингідроперокси-

даза, метіонінсульфоксидредуктаза, пероксиддисмутаза;

2) фітонутрієнти: вітамін С, вітамін А, токоферол, капотен, тіоктова або ліпоєва кислота і її відновлена форма ліпоат;

3) секвестранти металів: альбумін, трансферрин, ферритин, гемопексин;

4) інші антиоксиданти: білірубін, глутатіон, таурин, убіхінон, урати.

Найбільш доцільним з наведених антиоксидантів є використання тіоктової або ліпоєвої кислоти, бо вона локалізується в усіх середовищах організму (кліткових мембранах, цитоплазмі і позаклітинній рідині).

Таким чином, у хворих на ЦД 2 типу порушена рівновага між активністю ПОЛ та системою антиоксидантного захисту. Швидкість ПОЛ перевищує можливість антиоксидантної системи нівелювати надмірну кількість вільних радикалів. Ця обставина диктує необхідність використання антиоксидантів в комплексній терапії ЦД 2 типу, а особливо при розвиненому жировому переродженні печінки.

Виникають труднощі, пов'язані із діагностикою НАЖХП, оскільки досі «золотим стандартом» є біопсія печінки, яка здійснюється за необхідності уточнення клінічної ситуації [5, 22, 27]. Проте, біопсія є інвазивною методикою, до якої неохоче вдаються лікарі загальної практики, а також відсутнє бажання самих хворих. Тому пацієнтам із стеатозом печінки необхідно проводити моніторинг для уточнення можливого прогресування до НАСГ шляхом пошуку нових лабораторних маркерів.

На сьогодні для лікування хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу використовуються різноманітні підходи, серед яких існує програма ступеневого зниження маси тіла і постійні фізичні вправи [28, 29]. Фізичні вправи сприяють підвищенню вмісту кисню в міоцитах та утилізації жовчних кислот шляхом окиснення, що призводить до зниження їх акумуляції та підвищення чутливості до інсуліну [30]. Лікарські засоби, що індукують зниження маси тіла, рекомендуються в тих випадках, коли адекватна дієта й фізична активність не покращують показники функціональної активності і гістологію печінки. Однак ефективність і безпека

цих засобів у пацієнтів з НАЖХП не вивчені. Є дані про застосування при НАЖХП орлистату (інгібітора ліпази), а саме докази того, що він покращує біохімічні показники та параметри ультразвукового дослідження (УЗД) при НАСГ [31, 32], знижує ступінь стеатозу і фіброзу [33, 34]. Так, S. A. Harrison et al. в невеликому контрольованому дослідженні довели переваги застосування орлистату перед низькокалорійною дієтою щодо зменшення стеатозу та фіброзу [33]. Дослідники звертають увагу на темпи зниження маси тіла: оптимальна втрата повинна складати 1–2 кг на тиждень для дорослих.

Слід підкреслити, що занадто швидка втрата маси тіла на тлі надмірно низькокалорійної дієти або баріатричної хірургії небезпечна: у деяких пацієнтів з незрозумілих причин підвищується ризик розвитку стеатогепатиту або гострої печінкової недостатності [5, 25, 28, 34]. Крім того, при зниженні маси тіла більше 1,5 кг на тиждень зростає ризик жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ). З метою її профілактики можливий прийом урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [35].

Стандартним засобом лікування МС є метформін. Можливість його застосування обговорюється при НАЖХП, проте таких досліджень на теперішній час небагато. Так, A. Ugun et al. в рандомізованому дослідженні використання метформіну в дозі 850 мг 2 рази на добу у хворих НАСГ (n = 36) показали поліпшення лабораторних і морфологічних параметрів некрозапальної активності в печінці [36]. Натепер в експерименті та в клініці накопичені відомості про позитивний вплив тіазолідиндіонів на різні прояви НАЖХП (стеатоз, некрозапальна активність, фіброз), які обговорюються на сторінках провідних світових журналів, а препарати розглядаються як перспективні в лікуванні НАЖХП. За даними R. Belfort et al., в рандомізованому контрольованому дослідженні (n = 56) застосування піоглітазону в дозі 45 мг/доб. на тлі низькокалорійної дієти призводило до більш вираженого, в порівнянні з плацебо, поліпшення результатів біохімічних лабораторних тестів та зменшення вмісту жиру в печінці (за даними магнітно-резонансної томографії) [37]. Поліпшення гістологічної картини печінки

під впливом препаратів відзначається як на фоні, так і за відсутності ЦД. Безпека піоглітазону щодо функції печінки доведена. Є повідомлення лише про окремі випадки її ураження, причому їх зв'язок з прийомом препаратів не доведений, хоча рутинний моніторинг печінкових ферментів при їх застосуванні рекомендований [38–40].

Протективний ефект щодо структури печінки, яка постраждала від оксидативного стресу, потенційно можуть виказувати антиоксиданти (прямі і непрямі) за допомогою різних механізмів, і їх призначення є патогенетично виправданим. Існують дані про застосування цілої низки препаратів з антиоксидантними властивостями з різних фармакологічних груп, серед яких при НАЖХП найбільш вивчені вітамін Е і бетаїн, у тому числі в контрольованих дослідженнях [41–44]. У систематичному огляді на основі The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trial Register і The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Chinese Biomedical Database 6 контрольованих, рандомізованих досліджень враховані біохімічні параметри і морфологія печінки до і після лікування даними антиоксидантами та зроблено висновок, що вони можуть використовуватися в лікуванні НАСГ, в першу чергу з метою поліпшення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) [45]. Наявність тіолових груп у молекулі α -ліпоєвої кислоти надає їй властивості антиоксиданта, сприяє підтримці фізіологічної рівноваги в системі глутатіона і убіхінона (Q-ензима) [46, 47]. Завдяки нормалізації обмінних процесів і відновленню окислювально-відновлювальної рівноваги в клітинах печінки, тіоктова кислота знижує ушкоджуючу дію токсичних речовин (чинить захисну та дезінтоксикаційну дію на печінку). Антиоксидантний потенціал ліпоєвої кислоти сприяє більш ефективній репарації молекул ДНК після ушкодження в результаті «оксидативного стресу» [48]. В дослідженні Т. Конрад та співавт. досліджувався ефект α -ліпоєвої кислоти (600 мг 2 рази на день, протягом чотирьох тижнів) на чутливість тканин до інсуліну, ефективність засвоєння глюкози і вмісту лактату і пірувату в сиворо-

тці крові після навантаження глюкозою у пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу, з нормальною і підвищеною масою тіла. Контрольна група складалася із практично здорових пацієнтів з нормальною і підвищеною масою тіла. Лікування препаратом α -ліпоєвої кислоти пацієнтів із ЦД 2 типу з нормальною або підвищеною масою тіла супроводжувалось вірогідним зниженням рівня лактату і пірувату після навантаження глюкозою і підвищенням ефективності засвоєння глюкози [49].

Альфа-ліпоєва кислота збільшує швидкість транспорту глюкози до 84–88% від початкового. Крім того, вона діє на трансмембранний транспорт глюкози подібно до дії інсуліну, активуючи на окремих етапах сигнальний каскад даного гормону [50].

На сьогодні одним з пріоритетних засобів фармакотерапії НАЖХП є застосування гепатопротекторів, які мають активний антиоксидантний у відношенні ПОЛ, антипроліферативний та антифібротичний потенціал [51, 52]. Незважаючи на варіабельність розуміння проблеми (в загальній практиці термін «гепатопротектори» нерідко об'єднує як лікарські, так і галенові препарати з гепатотропною активністю і цілковито різними механізмами дії), натеper при НАЖХП науково доведено ефективність препаратів силімарину і есенціальних фосфоліпідів, утримуючих поліненасичені доголанціогові ω -3 жирні кислоти. Основними механізмами гепатопротекторної дії силімарину є: антиоксидантна активність, яка призводить до зменшення ПОЛ та його наслідків захищаючи ω -3 поліненасичені жирні кислоти, котрі входять до складу есенціальних фосфоліпідів клітинних мембран, а також від окиснення вільними радикалами; здатність стимулювати регенераторний потенціал і синтез білка в гепатоцитах шляхом прискореного утворення рибосом.

Обидва механізми призводять до покращення стану клітинних мембран гепатоцитів і всіх функцій печінки. Більш пізніми експериментами було також доведено протизапальну і антифібротичну дію силімарину, котрі розвиваються внаслідок блокування ЦОГ-2 і цілого ряду інших цитокінів (зокрема, ФНП- α і лейкотрієна В4). Завдяки розвитку методів молекулярної генетики

вдалося також показати, що протизапальна дія силімарину здійснюється через блокаду в гепатоцитах та «зіркових» клітинах ядерного фактора до В-ключової молекули, яка стимулює активність запалення, фіброгенезу і залежної від Т-лімфоцитів імунної відповіді. На експериментальних моделях продемонстровано сповільнення під впливом силімарину швидкості фіброзної трансформації тканини печінки, що зв'язано як з підвищенням кліренсу вільних радикалів, так і з безпосереднім стримуванням синтезу колагену. Показано, що у пацієнтів з НАЖХП терапія силімарином призводить до зменшення IP і виразності маркерів системного запалення, таким чином надаючи не тільки «гепатопротекторний» потенціал, але й може розглядатися, як метод боротьби з атерогенезом [53, 54]. Разом з тим, при тривалому застосуванні у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки силімарин може стати причиною порушення II фази печінкового метаболізму і розвитку паренхіматозно-каналцевого холестазу [55, 56]. У більшості випадків цього не відбувається, однак очевидно, що стандартизовані препарати силімарину за безпекою поступаються монокомпонентним гепатопротекторам на основі есенціальних фосфоліпідів, що містять дилінолеїлфосфатидилхолін (ДЛФХ). Есенціальні фосфоліпіди є структурно-функціональною одиницею клітинних мембран, забезпечують їх пластичність і високу функціональну активність. Ефективність ДЛФХ при НАЖХП обумовлена блокадою ПОЛ. Таким чином вони виконують активну мембраностабілізуючу та антиоксидантну дію. Завдяки наявності поліненасичених зв'язків ДЛФХ має здатність вбудовуватися в клітинні мембрани і замінювати в них фосфоліпіди, зруйновані під впливом оксидативного стресу, цитокінів, алкоголю та екологічних токсинів. Таким чином, терапія ДЛФХ, як мінімум, двома шляхами нівелює мембранопатію, що розвинулася внаслідок оксидативного стресу і системно зменшує прозапальний стан організму. У печінці ДЛФХ активує тригліцеридліпазу, покращує роботу мітохондрій і ендоплазматичного ретикулума, що призводить до нормалізації метаболізму і ек-

креції ліпідів. При тривалому застосуванні ДЛФХ пригнічує запалення і фіброгенез, перешкоджає апоптозу гепатоцитів [57–59].

В клінічній практиці широко застосовуються препарати, які традиційно призначаються при дифузних захворюваннях печінки іншої етіології, наприклад — УДХК, позитивні ефекти якої відносно нормалізації функції печінки добре вивчені. В рамках патогенезу НАЖХП розглядається здатність гідрофільної УДХК редукувати оксидативний стрес, виявляти цитопротективний, імуномодулюючий і антиапоптичний ефекти, зменшувати вміст жиру в печінці [60]. Натепер відомі результати невеликих пілотних досліджень ефективності УДХК при НАЖХП [41, 61–64]. Так, в рандомізованому контрольованому дослідженні застосування УДХК спільно з аторвастатином продемонструвано позитивний ефект — покращення гістологічних параметрів і результатів лабораторних тестів [61].

Як вже відмічалось, есенціальні фосфоліпіди також мають властивості, завдяки яким вони можуть стати обґрунтованим вибором в лікуванні НАЖХП [65–68], але досі єдиної точки зору щодо моніторингу НАЖХП немає. Згідно I. Grattagliano et al. [5], у хворих на НАЖХП кожні шість місяців підлягають контролю антропометричні параметри (маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії), результати сироваткових печінкових тестів (АлАТ, аспаратамінотрансфераза (АсАТ), гамаглутамілтранспептидаза (ГГТП), лужна фосфатаза (ЛФ)), сироваткових метаболічних тестів (глюкоза, ТГ, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), інсулін); рекомендується щорічне УЗД печінки [5].

Актуальність вивчення особливостей перебігу НАЖХП при ЦД 2 типу не викликає сумнівів і вже деякою мірою висвітлюється у ряді публікацій. Так, вивчено роль оксидативного стресу та ферментативного статусу у хворих з НАСГ і на підставі виміру у сироватці МДА і оксиду азоту, а також визначення антиоксидантного статусу за показниками сироваткового глутатіону, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази і супероксиддисмутази зроблено висновок, що окси-

датовний стрес є важливим патофізіологічним механізмом у розвитку НАСГ. Було підтверджено порушення антиоксидантних захисних механізмів у групі хворих, що, на думку вчених, потребує удосконалення методів лікування та пошуку нових методів фармакологічної корекції [5].

Іранські вчені на Другому Латиноамериканському конгресі по вивченню ожиріння, діабету і гіпертензії (2012 р.) доповіли про зв'язок між оксидативним стресом і маркерами запалення у осіб з та без традиційних факторів ризику. Вони дійшли висновків, що показники С-реактивного протеїну в сироватці є значно вищими у хворих з МС, абдомінальним ожирінням і ЦД 2 типу у порівнянні з особами без даної патології [69]. Таким чином, взаємозв'язок між оксидативним стресом і запальним процесом потрібно враховувати в клінічній практиці.

На базі клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» з 2010 р. дотепер здійснено ряд досліджень, що стосуються хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП. Так, нами було обстежено 230 хворих на ЦД 2 типу, у 83 з них була діагностована НАЖХП (36,1%). У обстежених виділено декілька

синдромів: диспепсичний, астеновегетативний, а також відчуття важкості, тиску і ниючого болю в ділянці правого підребер'я, шкіряний свербіж. Причому клінічно значущих розбіжностей між виявленими симптомами у хворих на ЦД 2 типу і НАЖХП і у хворих на ЦД 2 типу і НАЖХП у сполученні з автоімунним тиреоїдитом (АІТ) виявлено не було.

Пацієнти з ЦД 2 типу та НАЖХП для подальшого аналізу були розподілені на три групи в залежності від маси тіла: групу 1 складала 14 пацієнтів з нормальною масою тіла, в групу 2 увійшли 28 пацієнтів з надлишковою масою тіла, в групу 3 — 41 пацієнт з ожирінням.

У всіх хворих визначено антропометричні характеристики: ІМТ, ОТ, обвід стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, а також проведено УЗД органів черевної порожнини.

В результаті дослідження зроблено наступні висновки: НАЖХП частіше зустрічається у хворих з ожирінням і надлишковою масою тіла (54,5 і 37,5%, відповідно) і тільки у 20,8% пацієнтів з нормальною масою тіла; НАЖХП зустрічається частіше у жінок, а при надлишкової масі тіла і ожирінні — у чоловіків. Хворі на ЦД 2 типу і НАЖХП,

Т а б л и ц я 1

Показники вуглеводного обміну та перекисного окиснення ліпідів у обстежених хворих ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	ЦД 2 типу з НАЖХП (n = 86)	ЦД 2 типу без НАЖХП (n = 27)	Контроль (здорові особи) (n = 17)
ЦК _н , ммоль/л	7,83 ± 0,19 P < 0,001	8,34 ± 0,33 P < 0,001	4,90 ± 0,13
НbA _{1c} , %	7,70 ± 0,33 P < 0,001	6,99 ± 0,28 P < 0,001	4,63 ± 0,11
ДК, мкмоль/мл	0,80 ± 0,06 P < 0,001	0,76 ± 0,07 P < 0,001	0,13 ± 0,01
ТК, мкмоль/мл	0,74 ± 0,07 P < 0,001	0,67 ± 0,09 P < 0,001	0,09 ± 0,01
ОК, мкмоль/мл	0,49 ± 0,04 P < 0,001	0,43 ± 0,05 P < 0,001	0,10 ± 0,01
ТрК, Од/мл	0,18 ± 0,02 P < 0,001	0,15 ± 0,02 P < 0,01	0,09 ± 0,01
МДА, мкмоль/мл	2,60 ± 0,16 P < 0,001 P ₁ < 0,05	3,03 ± 0,14 P < 0,001	0,86 ± 0,08

П р и м і т к а. P — ймовірність різниць у порівнянні з контролем; P₁ — ймовірність різниць у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу за відсутності НАЖХП.

Показники ліпідного обміну у обстежених хворих

Показник	ЦД 2 типу з НАЖХП (n = 86)	ЦД 2 типу без НАЖХП (n = 27)	Контроль (здорові особи) (n = 17)
ТГ, ммоль/л	3,33 ± 0,17 P < 0,001 P ₁ < 0,05	2,69 ± 0,17 P < 0,001 P ₂ < 0,05	1,80 ± 0,16
ЗХС, ммоль/л	6,54 ± 0,12 P < 0,001	6,25 ± 0,16 P < 0,001	4,90 ± 0,42
НЕЖК, ммоль/л	3,49 ± 0,28 P < 0,001	2,80 ± 0,27 P < 0,001	0,85 ± 0,09

Примітка. P — ймовірність різниць показників у порівнянні з такими у здорових осіб (контроль); P₁ — ймовірність різниць показників у порівнянні з такими у хворих на ЦД 2 типу за відсутності НАЖХП; P₂ — ймовірність різниць показників у порівнянні з такими у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП.

незалежно від маси тіла, мають абдомінальний тип відкладення жирової тканини; зміни структури і розмірів печінки та підшлункової залози у хворих на ЦД 2 типу не залежать від зміни маси тіла, і, можливо, розвиваються коморбідно з ЦД 2 типу [70].

Нами проведено ще одне, незалежне від вищенаведеного, дослідження стану ПОЛ за вмістом дієнових (ДК), триєнових (ТК), оксидієнових (ОК), тетраєнових (ТрК) кон'югатів та МДА у 86 хворих на поєднану патологію — ЦД 2 типу за наявності вісцерального ожиріння різного ступеня і НАЖХП, а також 27 хворих на ЦД 2 типу з нормальною масою тіла і без НАЖХП. Отримані дані, свідчать про статистично значуще зниження вторинних продуктів ПОЛ (МДА) у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з НАЖХП в порівнянні з такими за відсутності жирових змін у печінці (табл. 1). Одночасно спостерігалось збільшення інших продуктів ПОЛ (ДК, ТК, ОК,

ТрК) [71]. Показники ПОЛ у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та у хворих на ЦД 2 типу без НАЖХП були значуще вищими за такі у здорових осіб.

Також нами визначено показники ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та без неї. При аналізі даних встановлено вірогідне підвищення рівня ТГ у хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП в порівнянні з таким у хворих на ЦД 2 типу за відсутності НАЖХП (табл. 2). Отримані результати свідчать, що у хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП достеменно посилюються зміни у показниках ліпідного обміну.

Звертають на себе увагу отримані дані щодо статистично значущого зниження вмісту вторинних продуктів ПОЛ (МДА) у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП в порівнянні з таким у хворих на ЦД 2 типу за відсутності НАЖХП.

ВИСНОВКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Неалкогольна жирова хвороба печінки частіше зустрічається у хворих з ожирінням і надлишковою масою тіла (54,5 і 37,5 %, відповідно) і тільки у 20,8 % пацієнтів з нормальною масою тіла.
2. У хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла неалкогольна жирова хвороба печінки зустрічається частіше у жінок, а при надлишковій масі тіла і ожирінні — у чоловіків.
3. Хворі на цукровий діабет 2 типу і неалкогольну жирову хворобу печінки, незалежно від маси тіла, мають абдомінальний тип відкладення жирової тканини, який засвідчує наявність інсулінорезистентності.

4. Зміни у структурі і розмірах печінки та підшлункової залози у хворих на цукровий діабет 2 типу не залежать від маси тіла і розвиваються коморбідно з цукровим діабетом 2 типу.
5. У хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки в порівнян-

ні з пацієнтами, хворими на цукровий діабет 2 типу за відсутності жирових змін у печінці, встановлено зниження вмісту вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (малонового діальдегіду), при одночасному збільшенні вмісту дієнових, триєнових, оксидієнових, тетраєнових кон'югатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Kozak, B. M.* International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 5th edition of the Diabetes Atlas [Text] / B. M. Kozak, M. Y. Tjota, K. L. Close // *J. Diabetes* — 2012. — Vol. 4. — P. 8–17.
2. *Чернобров, А. Д.* Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік [Текст] / А. Д. Чернобров // *Ендокринологія*. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 6.
3. *Хворостінка, В. М.* Вплив жирової дистрофії печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу ЦД [Текст] / В. М. Хворостінка, А. В. Власенко // *Международ. эндокрин. журн.* — 2007. — № 5 (11). — С. 65–70.
4. *Михальчук, Л. М.* Неалкогольна жирова хвороба печінки [Текст] / Л. М. Михальчук, А. С. Єфімов // *Международ. эндокринолог. журн.* — 2010. — № 2. — С. 1–12.
5. Managing nonalcoholic fatty liver disease [Text] / I. Grattagliano, P. Portincasa, V. O. Palmieri, G. Palasciano // *Can. Fam. Physician*. — 2007. — Vol. 53 (5). — P. 857–863.
6. The emerging problem of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [Text] / P. Portincasa, I. Grattagliano, V. O. Palmieri, G. Palasciano // *Rom. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 14 (1). — P. 43–51.
7. *Sanyal, A. J.* American Gastroenterological Association, AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Text] / A. J. Sanyal // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123, Suppl. 5. — P. 1705–1726.
8. Pioglitazone treatment increases whole body fat but not total body water in patients with non-alcoholic steatohepatitis [Text] / B. Balas, R. Belfort, S. A. Harrison [et al.] // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 47. — P. 565–570.
9. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease [Text] / N. J. Barshop, C. B. Sirlin, J. B. Schwimmer, J. E. Lavine // *Alim. pharmacol. therapeutics*. — 2008. — Vol. 28 (1). — P. 13–24.
10. *Lerret, S. M.* Pediatric nonalcoholic fatty liver disease [Text] / S. M. Lerret, J. A. Skeleton // *Gastroenterol. Nurs.* — 2008. — Vol. 31. — P. 115–119.
11. *Nanda, K.* Non-alcoholic steatohepatitis in children [Text] / K. Nanda // *Pediatr. Transplant.* — 2004. — Vol. 8, Suppl. 6. — P. 613–618.
12. *Roberts, E. A.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Approach in the Adolescent Patient [Text] / E. A. Roberts, J. Yap // *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 9, Suppl. 5. — P. 423–431.
13. *McCallough, A. J.* The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / A. J. McCallough // *Clin. Liver. Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P. 521–533.
14. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies [Text] / E. Fassio, E. Alvarez, N. Dominguez [et al.] // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 40, № 4. — P. 820–826.
15. *Greenfield, V.* Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / V. Greenfield, O. Cheung, A. J. Sanyal // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24. — P. 320–327.
16. Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes [Text] / Y. Morita, T. Ueno, N. Sasaki [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2005. — Vol. 52, № 65. — P. 1338–1343.
17. Prevalence of esophago gastric varices in patients with non-alcoholic steatohepatitis [Text] / S. Nakamura, H. Konishi, M. Kishino [et al.] // *Hepatol. Res.* — 2008. — Vol. 38, № 6. — P. 572–579.
18. *Ludwig, J.* Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease [Text] / J. Ludwig, T. R. Viggiano // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — Vol. 55. — P. 434–8.
19. *Hůlek, P.* Steatosis and steatohepatitis in diabetic patient [Text] / P. Hůlek, I. Dresslerová // *Vnitr. Lek.* — 2011. — Vol. 57 (4). — P. 364–367.
20. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 143. — P. 722–728.
21. *Roden, M.* Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes—pathogenesis and clinical relevance [Text] / M. Roden // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 335–348.
22. *Younossi, Z. M.* Review Article: Current Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis [Text] / Z. M. Younossi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28 (1). — P. 2–12.

23. *Day, C.P.* Steatohepatitis: A tale of two «hits»? [Text] / C.P. Day, O.F.W. James // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 114. — P. 842–45.
24. *Garc, M.C.* Non-alcoholic steatohepatitis [Text] / M.C. Garc // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2001. — Vol. 24. — P. 395–402.
25. Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: effect of the nutritional status [Text] / G. Vendemiale, I. Grattagliano, P. Caraceni [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — Vol. 33. — P. 808–815.
26. *Балаболкин, М.И.* Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете [Текст] / М.И. Балаболкин // *Сахарный диабет*. — 2002. — № 4. — С. 8–16.
27. *Gaidos, J.K.* A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis [Text] / J.K. Gaidos, B.E. Hillner, A.J. Sanyal // *Liver. Intern.* — 2008. — Vol. 28. — P. 650–658.
28. *Clark, J.M.* The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults [Text] / J.M. Clark // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 39–43.
29. Rosiglitazone attenuates liver inflammation in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis [Text] / V. Tahan, F. Eren, E. Avsar [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 3465–3472.
30. *Bergasa, N.V.* Aerobic exercise: a potential therapeutic intervention for patients with liver disease [Text] / N.V. Bergasa, J. Mehlman, K. Bir // *Med. Hypotheses*. — 2004. — Vol. 62. — P. 935–941.
31. *Kursher, R.F.* // *Semin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 123–132.
32. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis [Text] / Sabuncu T., Nazligui Y., Karaoglanoglu M. [et al.] // *Rom. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 12. — P. 189–192.
33. *Harrison, S.A.* New treatments for nonalcoholic fatty liver disease [Text] / S.A. Harrison // *Curr. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 8. — P. 21–29.
34. Orlistat reverses fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [Text] / O. Hussein, M. Grosovski, S. Schlesinger [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 2512–2519.
35. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis [Text] / B.C. Sreenivasa [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 191–98.
36. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis [Text] / A. Uygun, A. Kadayifci, A.T. Isik [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 537–544.
37. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis [Text] / R. Belfort, S.A. Harrison, K. Brown [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2297–2307.
38. *Boelsterli, U.A.* Toxicological consequences of altered peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression in the liver: insights from models of obesity and type 2 diabetes [Text] / U.A. Boelsterli, M. Bedoucha // *Biochem. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 63. — P. 1–10.
39. *Isley, W.L.* Hepatotoxicity of thiazolidinediones [Text] / W.L. Isley // *Expert. Opin. Drug. Saf.* — 2003. — Vol. 2. — P. 581–586.
40. *Scheen, A.J.* Hepatotoxicity with thiazolidinediones: is it a class effect? [Text] / A.J. Scheen // *Drug. Saf.* — 2001. — Vol. 24. — P. 873–888.
41. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment [Text] / G. Ersoz, F. Gunsar, Z. Karasu [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 124–128.
42. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study [Text] / S.A. Harrison, S. Torgerson, P.H. Hayashi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98 (9). — P. 2485–2490.
43. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study [Text] / F. Miglio, L.C. Rovati, A. Santoro [et al.] // *Arzneimittelforschung*. — 2000. — Vol. 50. — P. 722–727.
44. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis [Text] / M. Koruk, S. Taysi, M. Cemil Savas [et al.] // *Ann Clin Lab Sci.* — 2004. — Vol. 34. — P. 57–62.
45. Antioxidant supplements for nonalcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis [Text] / F. Lirussi, L. Azzalini, S. Orlando [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 24 (1). — P. CD004996.
46. *Deneke, S.M.* Thiol-based antioxidants [Text] / S.M. Deneke // *Curr. Top. Cell. Regul.* — 2000. — Vol. 36. — P. 151–80.
47. *Self, W.T.* Synthesis and characterization of selenotrisulfide-derivatives of lipoic acid and lipoamide [Text] / W.T. Self, L. Tsai, T.C. Stadtman // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 97, № 23. — P. 12481–6.
48. *Arivazhagan, P.* Effect of DL — alpha-lipoic acid on tissue nucleic acid contents in aged rats [Text] / P. Arivazhagan, C. Panneerselvam // *Pharmacol. Res.* — 2000. — Vol. 42 (3). — P. 223–226.
49. Alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes [Text] / T. Konrad, P. Vicini [et al.] // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22 (2). — P. 280–287.
50. Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy [Text] / Y. Kishi, J.D. Schmelzer, J.K. Yao [et al.] // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48 (10). — P. 2045–51.
51. *Буеверов, А.О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии [Текст] / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // *Клин. перспективы гастроэнтерол.* — 2009. — № 1. — С. 3–9.

52. Гундерманн, К. Й. Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению [Текст] / К. Й. Гундерманн // Росс. Мед. Вести. — 2009. — Т. XIV, № 2. — С. 1–7.
53. Long-term (12 months) treatment with an antioxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients [Text] / M. Velussi, A. M. Cernigoi, A. De Monte [et al.] // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 26 — P. 871–879.
54. Saller, R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. [Text] / R. Saller, R. Meier, R. Brignoli // Drugs. — 2001. — Vol. 61. — P. 2035–2063.
55. Crocenzi, F. A. Beneficial effects of silymarin on estrogen-induced cholestasis in the rat: a study in vivo and in isolated hepatocyte couplets [Text] / F. A. Crocenzi, E. J. Sanchez Pozzi // Hepatology. — 2001. — Vol. 34(2). — P. 329–339.
56. Crocenzi, F. A. Silymarin as a new hepatoprotective agent in experimental cholestasis: new possibilities for an ancient medication [Text] / F. A. Crocenzi, M. G. Roma // Curr. Med. Chem. — 2006. — Vol. 13 (9). — P. 1055–74.
57. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in baboon [Text] / C. S. Lieber, S. J. Robins, J. Li [et al.] // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 152–159.
58. Ma, X. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerate its regression [Text] / X. Ma, J. Zhao, C. S. Lieber // J. Hepatol. — 1996. — Vol. 24. — P. 604–13.
59. Multimodal treatment resulting in a rapid improvement of fatty liver disease in obese patients [Text] / A. Watanabe, M. Kobayashi, N. Morishita, H. Nagashima // Curr. Ther. Res. — 1988. — Vol. 43. — P. 239–46.
60. Shoheiber, O. Estimation of the costsavings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction [Text] / O. Shoheiber, J. E. Biskupiak, D. B. Nash // Intern. J. Obes. Relat. Metabol. Disord. — 1997. — Vol. 21. — P. 1038–1045.
61. Randomized placebocontrolled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis [Text] / J. F. Dufour, C. M. Oneta, J. J. Gonvers [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 4. — P. 1537–1543.
62. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a prospective clinical controlled trial (Abstract) [Text] / C. Guma, L. Viola, M. Thome [et al.] // Hepatology. — 1997. — Vol. 26. — P. 387A.
63. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [Text] / M. Kiyici, M. Gulten, S. Gurel [et al.] // J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 17. — P. 713–718.
64. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial [Text] / K. D. Lindor, K. V. Kowdley, E. J. Heathcote [et al.] // Hepatology. — 2004. — Vol. 39. — P. 770–778.
65. Буеверов, А. О. Жирная печень: причины и последствия [Текст] / А. О. Буеверов // Практический врач. — 2002. — № 1. — С. 36–38
66. Ивашкин, В. Т. Болезни органовпищеварения [Текст] / В. Т. Ивашкин, Ю. О. Шульпекова // Рус. мед. журнал. — 2000. — Т. 2, № 2 — С. 41–45.
67. Минушкин, О. Н. // Патогенетические и клинические предпосылки использования препарата Гастрофект при заболеваниях печени [Текст] / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, С. И. Леонтьев // Трудный пациент. — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 3–7.
68. Kuntzm, E. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy [Text] / E. Kuntz, H. D. Kuntz // Berlin Heidelberg New York Springer. Verlag. — 2000. — P. 825.
69. Ghayour-Mobarhan, M. Association between oxidative stress and inflammatory markers in subjects with and without traditional coronary risk factors [Text] / M. Ghayour-Mobarhan // The 2nd Latin America Congress on Controversies to consensus in diabetes, obesity and hypertension: abstr., Rio de Janeiro, Brazil, 22–25 march, 2012. — P. 16A.
70. Кравчун, Н. О. Клініко-антропометрична характеристика хворих на цукровий діабет 2 типу із неалкогольною жировою хворобою печінки [Текст] / Н. О. Кравчун, О. В. Земляніцина, О. Г. Дорош // Пробл. ендокрин. патології. — 2012. — № 1. — С. 33–37.
71. Кравчун, Н. О. Стан ліпідного метаболізму та перекисне окислення ліпідів у хворих з різними виявами метаболічного синдрому [Текст] / Н. О. Кравчун // Укр. терапевт. журн. — 2006. — № 2. — С. 39–42.