

УДК: 616.36:616.379-008.64:615.065

Поєднання лікарських уражень печінки і цукрового діабету

О.В. Максимова

Державна установа «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського», Сімферополь

Ключові слова: лікарські ураження печінки, цукровий діабет, фактори ризику, гепатотоксичність

Проблема цукрового діабету (ЦД) як і раніше залишається однією з найбільш актуальних не тільки для лікарів-ендокринологів, їх пацієнтів, системи охорони здоров'я, а й для суспільства в цілому [4]. Хронічна довічна течія, висока поширеність, важкі ускладнення, рання інвалідизація і високий рівень смертності ставлять цукровий діабет в один ряд зі СНІДом та раком [7].

Цукровий діабет називають «неінфекційною епідемією» 21 століття, яка охопила весь світ, вона не має ні географічних, ні національних, ні релігійних, ні вікових меж.

Табл. 1

Оцінка експертів ВООЗ поширеності ЦД серед дорослого населення

	1995 г.	2025 г.
Розвинені країни	5,9%	7,6%
Розвинена ринкова економіка	5,6%	7,1%
Західно-європейські країни	6,9%	8,8%
Країни, що розвиваються	3,3%	4,9%

Так, згідно з офіційними даними статистики, в Україні налічується 970 тис. хворих на ЦД, з них - переважна частина (800 тис. пацієнтів) - з ЦД 2 типу [10]. А згідно з прогнозами ВООЗ, з кожним роком поширеність ЦД серед дорослого населення в країнах різного рівня розвитку буде тільки рости (табл.1).

Згідно з даними ВООЗ, в 1985 році в усьому світі налічувалося близько 30 мільйонів чоловік, які страждають на діабет, всього лише десять років потому - 135 мільйонів, в 2000 році - 177 мільйонів, до

2025 року (за прогнозами експертів ВООЗ) ця цифра подвоїться [5].

Згідно з даними статистики, кожні 10 секунд у світі 2 людини захворюють на цукровий діабет [14]. Це захворювання займає третє місце в світі за рівнем смертності. За одне покоління поширеність діабету у всьому світі збільшилася в 6 разів. Щорічно у 1,6 мільйона людей у віці 20 років і старше діагностується ЦД [9]. Так, тільки за період з 2000 по 2008 рр. в Російській Федерації відбулося збільшення захворюваності ЦД в 2 рази. До 2030 року, згідно з прогнозами ВООЗ, відбудеться зростання числа хворих на ЦД до 400 млн. чоловік, а за відсутності революційних змін в технологіях медичної допомоги та профілактики до 2030 р. смертність від ЦД досягне 24,2 млн. осіб на рік [15].

До основних факторів ризику виникнення цукрового діабету відносяться наступні: спадкова схильність; надлишкова маса тіла - ожиріння; стреси; малорухливий спосіб життя; неправильне харчування (надмірне споживання вуглеводів, борошняних виробів, продуктів швидкого приготування і жирів, переїдання, вживання їжі у вечірньо-нічний час); зловживання алкоголем; артеріальна гіпертонія, хронічні хвороби печінки, підшлункової залози [6].

У осіб з цукровим діабетом тривала декомпенсація стану вуглеводного обміну неминуче відбивається на стані інших органів і систем організму [11]. Зміни, які розвиваються в організмі, при цукровому діабеті, представлені в таблиці 2 [13].

Декомпенсований цукровий діабет призводить до поразки гепатобіліарної системи з порушенням функціонального стану паренхіматозних клітин, жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій [12].

Декомпенсація або постійна субкомпенсація стану

Табл. 2

Ураження органів і систем при цукровому діабеті

1 Шкіра, підшкірна клітковина і слизові оболонки	11.1 Діабетична дермопатія 1.2 Ксантоматоз 1.3 Ліпоїдний некробіоз 1.4 Інсулінові ліподистрофії 1.5 Диспластичне ожиріння 1.6 Поразки придатків шкіри і слизових
2 Кістково-суглобова система	2.1 Системний остеопороз 2.2 Діабетична остеоартропатія
3 Органи дихання	
4 Травна система	4.1 Діабетична ентеропатія 4.2 Діабетична гепатопатія 4.3 Діабетичний нейрогенний жовчний міхур
5 Сечовидільна система	5.1 Діабетична нефропатія 5.2 Неспецифічні ураження нирок
6 Органи зору	6.2 Діабетична катаракта 6.1 Діабетична ретинопатія

вуглеводного обміну сприяє: зниженню запасів глікогену в гепатоцитах; накопиченню в клітинах печінки ліпідів, що веде до гепатостеатозу і жировому гепатозу [17].

Захворюваннями печінки, що найбільш часто зустрічаються у пацієнтів з ЦД є: підвищення рівня АЛТ, АСТ; неалкогольна жирова хвороба печінки; вірусний гепатит С; гостра печінкова недостатність; цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома [16], тобто практично весь спектр захворювань печінки.

До лікарських уражень печінки (ЛУП) відноситься велика група захворювань, морфологічних змін тканини печінки та обмінних порушень, що пов'язані з гепатотоксичною дією різних речовин.

Печінка протягом усього життя людини відчуває величезні навантаження. Так, за 60 років життя в середньому через печінку метаболізується: 25 000 кг продуктів, 33 000 л рідини, 1420 л алкоголю, 45 000

Табл. 3.

Типи лікарських уражень печінки

Синдром	АЛТ	ЛФ	АЛТ/ЛФ
Гепатоцелюлярний тип ураження	> 2	Норма	> 5
Холестатичний тип ураження	Норма	> 2	< 2
Змішаний тип поражения	> 2	> 2	2–5

таблеток.

Актуальність проблеми лікарських поразок печінки ні в кого не викликає сумніву, так як, згідно з даними статистики і досліджень, здатністю ушкоджувати печінку володіє 6000000 хімічних сполук; більше 1000 препаратів викликають гепатотоксичні реакції; 40% випадків гострого гепатиту в осіб старше 40 років пов'язано з прийомом ліків [1].

Гепатоцелюлярний варіант ЛУП



Рис. 1 Розповсюдженість гепатоцелюлярного варіанта ЛУП по групах

Залежно від ступеня підвищення рівня АЛТ і лужної фосфатази (ЛФ), а також їх співвідношення виділяють три типи медикаментозних уражень печінки (табл. 3).

При більшості лікарських уражень печінки розвивається фіброз, а при лікуванні цитостатиками він є переважаючою ознакою.

Терапія хворих, які потребують застосування цитостатичних препаратів, є значною медико-соціальною проблемою. Дана група медикаментозних засобів характеризується великим потенціалом негативного впливу на структурно-функціональний стан печінки [2].

Так, метотрексат, азатіоприн і циклофосфамід можуть обумовлювати некроз гепатоцитів зони 3, фіброз, цироз, а в ряді випадків - первинний рак печінки. Тривала курсова доза метотрексату, сумарно більше 1,5 г, веде до вираженого фіброзу печінки [3].

Під дією одних і тих же доз одного і того ж препарату, лікарські ураження печінки можуть розвинути в однієї людини, і не виникнути у іншій. Лікарські ураження печінки залежать від властивостей лікарського препарату, особливостей хворого та інших факторів. До них відносяться: вік, анамнез, стать, вагітність, трофологічний статус, алкоголь, куріння та інші.

Фактори ризику можливо умовно розділити на дві основні групи: генетичні та фактори навколишнього середовища. Гепатотоксичність розвивається переважно внаслідок дії метаболітів, а не самого лікарського препарату (ЛП), тому факторам, що впливають на реакції метаболітів, приділяється особлива увага. До них відносять: генетичний поліморфізм і індукція ферментів, що метаболізують ЛП, а також фактори навколишнього середовища. Відомо, що ймовірність побічних реакцій зростає із збільшенням кількості одночасно прийнятих ліків. Доведено, що якщо хворий приймає одночасно шість або більше препаратів, ймовірність побічної дії у нього досягає 80%.

Тому при призначенні ліків слід враховувати фактори, що підсилюють ризик лікарського ураження печінки.

Таким чином, захворювання печінки є фактором ризику розвитку ЦД, а цукровий діабет, в свою чергу, - фактором ризику розвитку ЛУП, тим самим, при одночасному перебігу посилюючи тяжкість ураження.

У пацієнтів з цукровим діабетом є не тільки більш

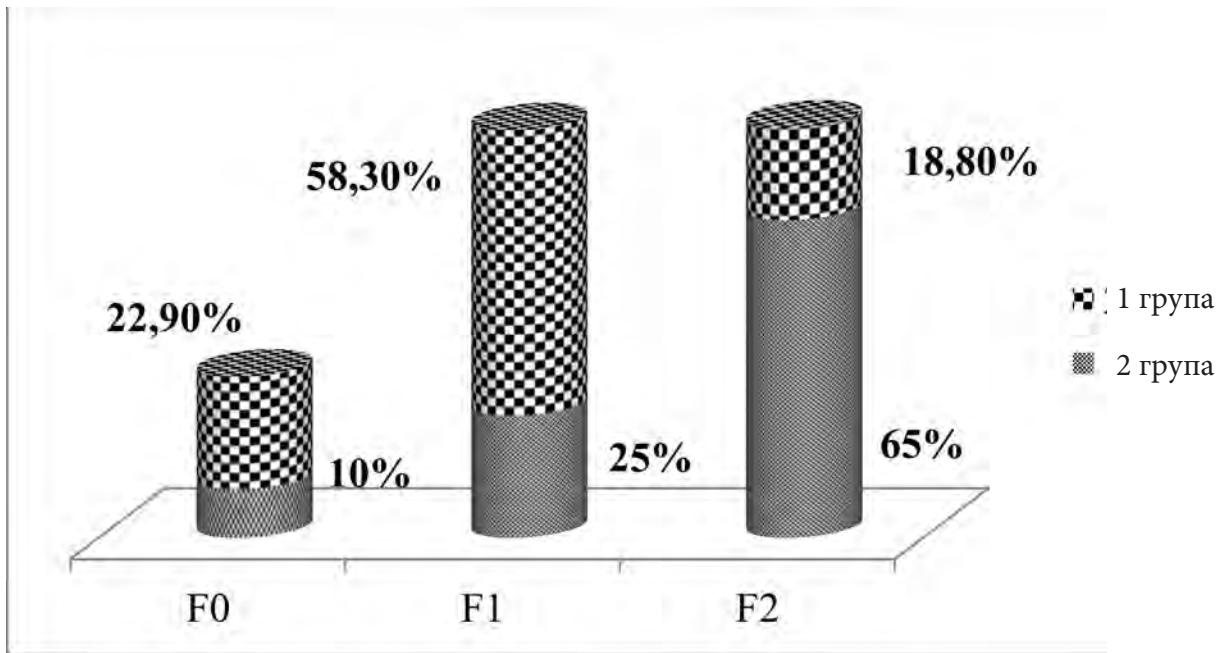


Рис. 2 Стадії фіброзу печінки у пацієнтів різних груп

високий рівень цукру в крові, а й велика і триваліша інсулінорезистентність і жирове навантаження на печінку, що, в кінцевому підсумку, впливає на цілісність клітин печінки. Таким чином, лікарі обов'язково повинні скрінувати пацієнтів з цукровим діабетом на наявність захворювань печінки для вибору оптимальної подальшої тактики ведення пацієнтів.

Мета роботи

Оцінити вплив цукрового діабету на перебіг, вид та ефективність лікування токсичних уражень печінки у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) при тривалому прийомі метотрексату.

Матеріал і методи

В обстеження було включено 88 пацієнтів з РА, які тривалий час, протягом багатьох років, отримували метотрексат (у дозі від 10 до 15 мг/тиждень) і лікарськими ураженнями печінки у віці від 40 до 48 років. Середній вік склав $44,3 \pm 1,4$ року. Залежно від наявності або відсутності цукрового діабету пацієнти були рандомізовані на 2 групи. В 1 групу ввійшло 40 пацієнтів (45,5%) з супутнім ЦД 2 типу, у 2 групу ($n = 48$) - пацієнти без ЦД. При постановці діагнозу токсичного ураження печінки враховувалися дані ретельно зібраного анамнезу (з'ясування прийнятих ним лікарських препаратів, їх хімічної будови, фармакокінетики; оцінка тривалості і дози прийнятих лікарських препаратів; з'ясовувалася можливість їх прийому пацієнтом у минулому). Крім того, виключалися інші можливі етіологічні чинники пошкодження печінки (вірусні

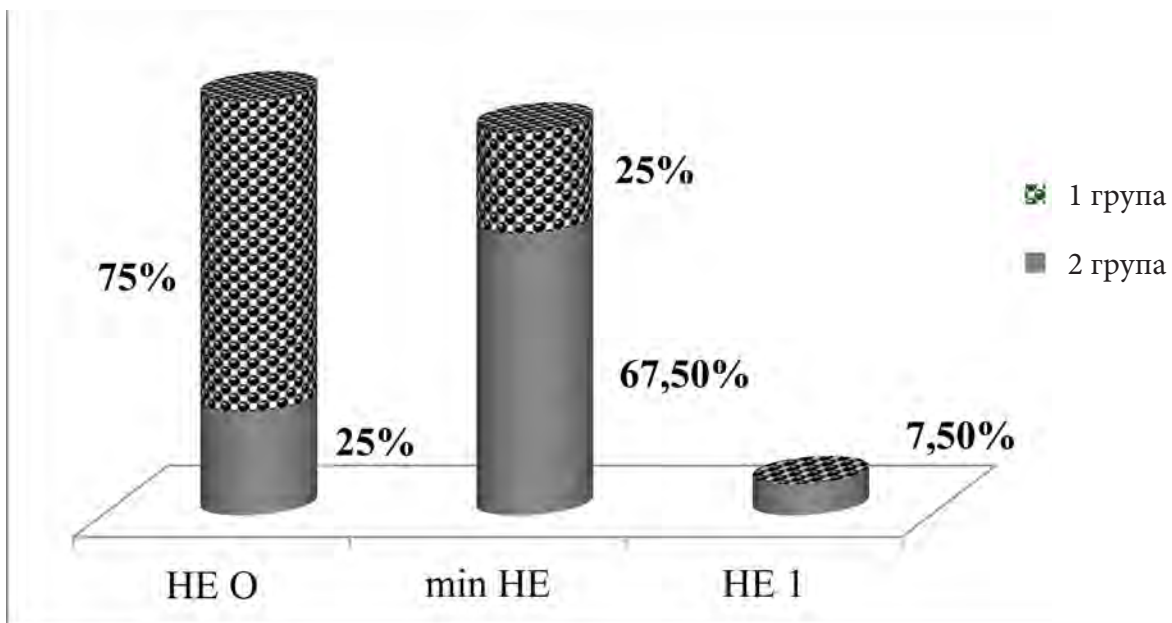


Рис. 3 Ступені печінкової енцефалопатії у пацієнтів різних груп

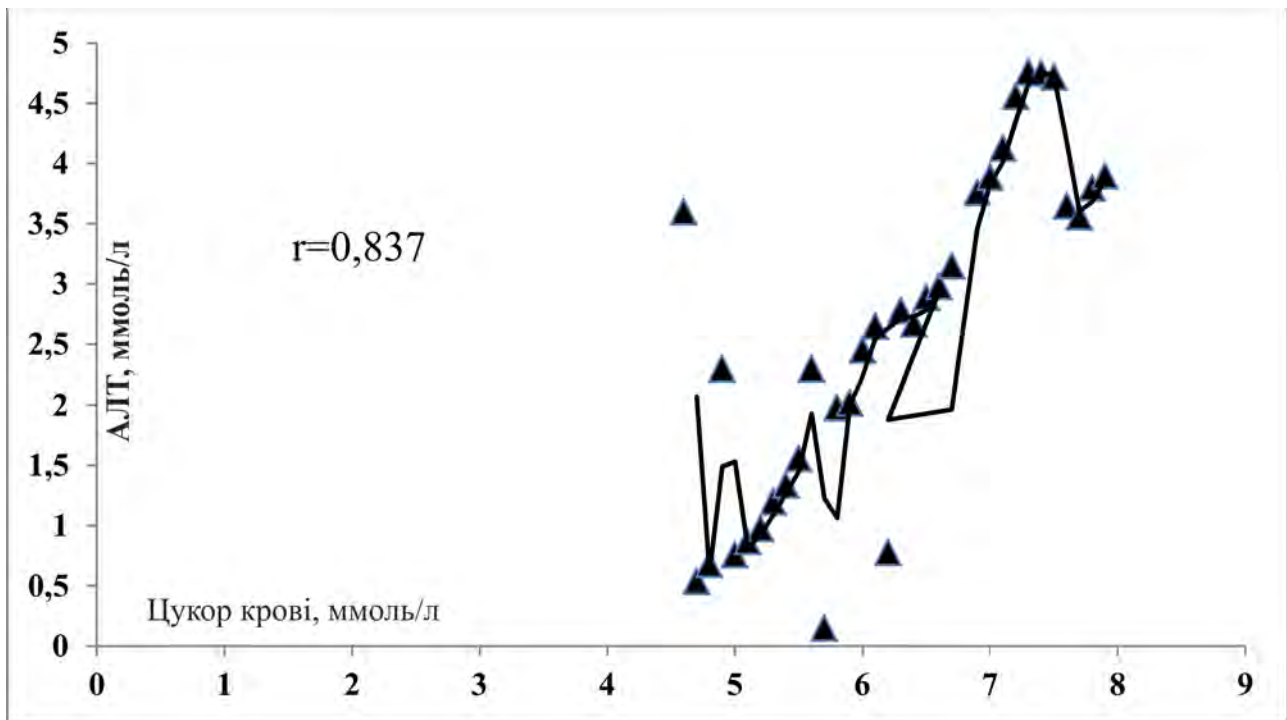


Рис. 4 Кореляція між рівнем глікемії натщесерце та АЛТ

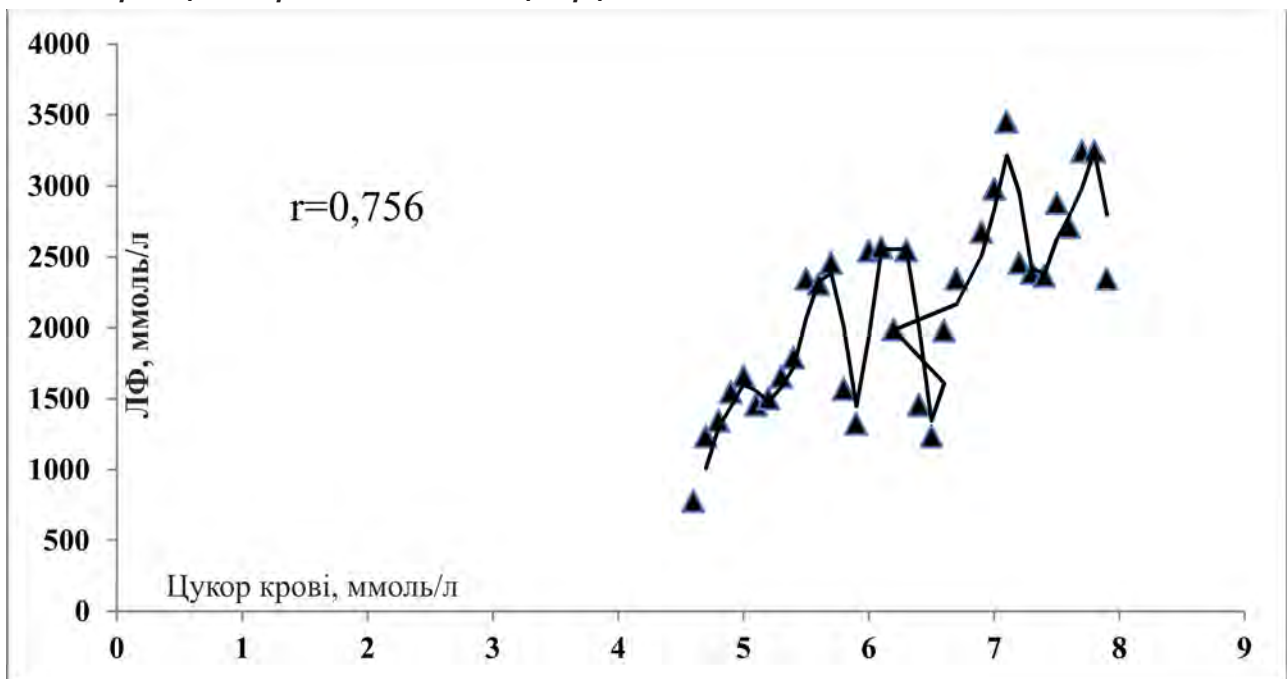


Рис.5 Кореляція між рівнем глікемії натщесерце та ЛФ

гепатити, аутоімунний гепатит, механічна жовтяниця, первинний склерозуючий холангіт, гранулематоз).

Діагноз ТПП виставлявся на підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження, що включав визначення АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубіну, ГГТП. Стадія фіброзу визначалася при проведенні аналізу крові на маркери фіброзу (альфа-2-макроглобулін, аполіпропротеїн А1, гаптоглобін), а ступінь печінкової енцефалопатії - за допомогою тесту на критичну частоту миготіння.

Лікування токсичних уражень печінки проводилося впродовж курсу терапії метотрексатом. Вибір тактики лікування залежав від типу токсичних уражень печінки. Так, при цитолітичним варіанті ТПП призначався

гептрал 400 мг х 3 р / д per os, при холестатичному – урсофальк 10 мг/кг протягом 2 місяців.

Результати

В 1 групі достовірно частіше реєструвався гепатоцелюлярний варіант ЛУП (80% проти 31,3%, $p < 0,05$; рис. 1).

Стадія фіброзу була вищою у пацієнтів з ЦД (F2 у 65% 1 групи проти 18,75% у 2 групі, $p < 0,05$; рис. 2).

Ступінь печінкової енцефалопатії (ПЕ) також була вище в 1 групі (у більшості пацієнтів 1 групи реєструвалася ПЕ 1 ступеня (у 68,75% пацієнтів), а 2 групи - мінімальна ПЕ (75%); рис.3).



Рис. 6 Нормалізація біохімічних показників після лікування по групах

При проведенні кореляційно-статистичного аналізу було виявлено, що рівень глікемії натщесерце має тісний позитивну кореляцію як з рівнем АЛТ ($r = 0,837$; рис. 4), так і з рівнем лужної фосфатази ($r = 0,756$; рис. 5) і не корелює з рівнем АСТ.

Нормалізація біохімічних показників достовірно частіше зустрічалася в групі без ЦД (87,5% проти 67,5%, $p < 0,05$; рис. 6).

Висновки

Цукровий діабет є фактором ризику розвитку лікарських уражень печінки, впливає на його вид, чинить негативний вплив на вираженість фіброзу, ступінь ПЕ, біохімічні показники (рівень АЛТ, ЛФ), а також на ефективність лікування.

Література

1. Лопаткина Т.Н. Лекарственные поражения печени. / Т.Н. Лопаткина Т.Н., Э.З. Бурневич // *Врач*. №12- 2003. - С. 18 - 20.
2. Питер Р. Мак Нелли. // *Секреты гастроэнтерологии*.— М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», С-Петербург: Невский диалект, 1999.— 1022 с.
3. Овсиенко Н. Эффективное лечение хронических диффузных заболева-

ний печени. / Н.Овсиенко // *Здоровье Украины* 2007; 12: 50–1.

4. Abdelmalek M.F. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study/ M.F. Abdelmalek, P. Angulo, R.A. Jorgensen et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2711–2717.
5. Bugianesi E. Hepatitis C and Diabetes / E. Bugianesi // *Hot topics in Viral Hepatitis*. — 2006. №2. — P. 7–15.
6. Chan K.A. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypoglycemic agents / K.A. Chan, A. Truman, J.H. Gurwitz et al. // *Arch Intern Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 728–734.
7. Comar K.M. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. / K.M. Comar, R.K. Sterling // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 207–215.
8. Dixon J.B. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. / J.B. Dixon, P.S. Bhathal, N.R. Hughes et al. // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 39. — P. 1647–1654.
9. El-Serag H.B. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. / H.B. El-Serag, J.E. Everhart // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 1822–1828.
10. El-Serag H.B. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. / H.B. El-Serag, T. Tran, J.E. Everhart et al. // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126. — P. 460–468.
11. Fujino Y. Prospective study of diabetes mellitus and liver cancer in Japan. / Y. Fujino, T. Mizoue, N. Tokui et al. // *Diabetes Metab Res Rev.* — 2001. — Vol. 17. — P. 374–379.
12. Goessling W. Increased liver chemistry in an asymptomatic patient. / W. Goessling, L.S. Friedman // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 852–858.
13. Hickman I.J. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. / I.J. Hickman, J.R. Jonsson, J.B. Prins et al. // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 413–419.
14. Leboritz H.E. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. / H.E. Leboritz, M. Kreider, M.I. Freed // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 815–821.
15. Marino G. Management of drug-induced liver disease/ G. Marino, H.J. Limmerman // *Cur. Gastr. Reports*. — 2007. — Vol. 3. — P. 38–48.
16. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-Related Hepatotoxicity/ V.J. Navarro, J.R. Senior // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 354 (7). — P. 731–739.
17. Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes / U. Ozcan, Q. Cao, E. Yilmaz, A.H. Lee et al. // *Science*. — 2004. — Vol. 306. — P. 457–461.

Сочетание лекарственных поражений печени и сахарного диабета

Е.В. Максимова

В статье рассматривается проблема сочетанного течения лекарственных поражений печени и сахарного диабета. Описываются факторы риска развития сахарного диабета и токсических поражений печени. Была проведена оценка влияния сахарного диабета на течение, вид и эффективность лечения токсических поражений у пациентов с ревматоидным артритом при длительном приеме метотрексата. Было выявлено, что сахарный диабет определяет вид лекарственного поражения печени, оказывает отрицательное влияние на выраженность фиброза, степень печеночной энцефалопатии, биохимические показатели и эффективность лечения.

Combination of drug induced liver disease and diabetes mellitus

E.V. Maksymova

The problem of associated course of drug induced liver disease and diabetes mellitus is observed in the article. Risk factors of development of diabetes mellitus and toxic liver disease are discussed. The impact of diabetes mellitus on the course and effectiveness of toxic liver disease treatment in patients with rheumatoid arthritis who had been receiving long-term Methotrexate was evaluated. It was revealed that diabetes mellitus determines the form of TLD and affects negatively on fibrosis severity, the grade of hepatic encephalopathy, biochemical parameters and prognosis of treatment.