

УДК 616.379-008.64+616.36-003.826]-092-06:616.153.478.6

ВЛАСЕНКО А.В.

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Резюме. У 137 пациентов с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и сочетанием этих двух патологий определены патогенетические механизмы влияния гипергомоцистеинемии на формирование неалкогольной жировой болезни печени. Выявлено увеличение содержания гомоцистеина, атерогенные типы гиперлипидемии, нарушения холеретической функции печени, всех видов обмена, развитие эндотелиальной дисфункции, нарушения в системе перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты у пациентов с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и их сочетанием, что вызвало нарушение целостности гепатоцитов, формирование стеатогепатоза и повышение частоты поздних осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, гипергликемия, гипергомоцистеинемия, дислипидемия.

На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как самостоятельное заболевание, а также является частым спутником сахарного диабета (СД), способствует снижению эффективности лечения, качества и длительности жизни больных [1]. Основным патогенетическим звеном в формировании неалкогольной жировой болезни печени является инсулинорезистентность, факторами риска — длительность заболевания, полиорганный характер осложнений и тяжелое течение СД [2, 3]. Важное место в развитии НАЖБП занимает нарушение структурно-функционального состояния печени с развитием синдромов белково-энергетической недостаточности, цитолиза, холестаза, дислипидемии, хронической гипергомоцистеинемии, выраженность которых возрастает по мере увеличения инсулинорезистентности [4, 5], гипергомоцистеинемии. Исследованиями в течение последних 15 лет установлено, что гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний — инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии, атеросклероза при СД [6, 7]. Механизмами влияния гомоцистеинемии на сосуды могут быть повреждения под действием окислительного стресса, изменения гомеостаза и активации воспалительных путей [8–10].

Исходя из этого, становятся актуальными исследование метаболизма углеводов, изучение состояния белкового, ферментного, пигментного, липидного обменов, холеретической функции печени, концентрации гомоцистеина в сыворотке крови, сдвигов в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ).

Целью данного исследования являлось определение основных патогенетических аспектов гипергомоцистеинемии в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени, влияние на особенности течения сахарного диабета.

Материалы и методы исследования

В условиях эндокринологического и гастроэнтерологического отделений областной клинической больницы обследовано 137 больных СД 2-го типа, НАЖБП и с их сочетанием, из них 40 (29,2 %) — с сахарным диабетом 2-го типа без НАЖБП (1-я группа), 20 (14,6 %) — с НАЖБП без СД (2-я группа), 77 (56,2 %) — больные СД в сочетании с НАЖБП (3-я группа). При постановке диагноза были использованы классификации ВОЗ и МКБ-10.

У обследованных 66 мужчин и 71 женщины (средний возраст $63,0 \pm 3,4$ года) длительность заболевания НАЖБП составляла от 3 до 10 лет, длительность СД — от 5 до 18 лет. Больные СД 2-го типа были с субкомпенсированным состоянием углеводного обмена с тяжелым и среднетяжелым течением.

Для определения состояния углеводного обмена, верификации диагноза СД производилось исследование среднесуточного содержания глюкозы сыворотки крови натощак (ГКН), глюкозы сыворотки крови после нагрузки (ГКП), амплитуды среднесуточных колебаний глюкозы (ГКА) методом Хагедорна — Йенсена, определение гликозилированного ге-

© Власенко А.В., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

моглобина (HbA1c) проводилось с помощью набора «Диабет-тест».

Для верификации диагноза неалкогольной жировой болезни печени, определения функционального состояния печени использовали комплекс клинико-лабораторных, биохимических, инструментальных и морфологических методов исследования.

Биохимические исследования включали методы, позволяющие судить о состоянии белкового (электрофорезное разделение белков), ферментного (колориметрическим методом Райтмана и Френкеля), пигментного (методом Йендрашика, Клеггорна и Гроффа), липидного обменов (энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Statfax 1904 plus и тест-наборов фирмы Bio Merieux (Франция)). Для определения триглицеридов (ТГ) использовали тест-систему Sentinel (Италия), сумму желчных кислот (ЖК) определяли методом Рейнхольда и Вильсона, которая базируется на реакции Петтенкофера.

Спектр желчных кислот в желчи определяли фотометрическим методом по В.П. Мирошниченко, перекисное окисление липидов — методом Jagi в модификации М. Ishihara, соответственно методике М.С. Гончаренко, А.М. Латиновой), типы дислипидемии определяли по Фредериксону, коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым ($(\text{ОХС} - \text{ЛПВП})/\text{ЛПВП} = \text{КА}$), систему антиоксидантной защиты исследовали по методике Т.П. Попова, Л.П. Нейковой, содержание гомоцистеина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов Axis-Shield (Украина). Производилась пункционная биопсия печени. Биоптаты печени получали путем чрескожной или лапароскопической прицельной биопсии. Для морфометрии использовали окрашивание срезов гематоксилин-эозином.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) методов вариационной статистики и с помощью программы Microsoft Excel с применением многомерного корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

На фоне хронической гипергликемии происходило нарушение углеводного обмена с достоверным повышением уровня ГКН, ГКП, ГКА, HbA1c (табл. 1).

Развитие заболевания сопровождалось нарушением белкового обмена с развитием гипопроteinемии и диспротеинемии при достоверном снижении общего белка, альбуминов, повышении глобулинов в сыворотке крови, что было связано с угнетением синтеза альбуминов в печени, которое чаще выявлялось на фоне кетоацидоза с изменением состава свободных аминокислот, белково-углеводных комплексов и сульфгидрильных групп в сыворотке крови и вело к формированию синдрома белково-энергети-

ческой недостаточности функции печени. Параллельно с нарастающей гипергликемией гликозилированный гемоглобин оказывал положительное или отрицательное корреляционное влияние на некоторые показатели углеводного и белкового обменов. Течение заболевания сопровождалось хронической гипергомоцистеинемией. Установлено достоверное увеличение уровня гомоцистеина во всех группах обследованных больных, но наиболее высокие показатели зафиксированы у пациентов третьей группы. Повышение содержания гомоцистеина в сыворотке крови у обследованных больных вызывает эндотелиальную дисфункцию, что также осложняет течение СД с негативным влиянием на НАЖБП. Таким образом, выявленный повышенный уровень гомоцистеина у больных СД, НАЖБП и с их сочетанием дает основание рассматривать этот показатель как маркер поражения печени у больных СД. Гипергомоцистеинемия оказывала корреляционное влияние на показатели углеводного и белкового обменов, что было связано с нарастанием синдрома интоксикации, вторичной инсулинорезистентности, формированием поздних осложнений.

СД сопровождается прогрессирующими изменениями функционального состояния печени с нарушением ферментного, пигментного обмена и холеретической функции печени. В настоящем исследовании наблюдалось достоверное повышение индикаторных ферментов — трансаминаз (АСТ, АЛТ). Повышение биохимических маркеров повреждения печеночной ткани на фоне инсулинорезистентности свидетельствовало о наличии структурно-функциональных изменений гепатоцитов с развитием синдрома цитолиза у больных СД, НАЖБП и с их сочетанием. Достоверное повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы во всех клинических группах было следствием нарушения структурно-функциональной целостности гепатоцитов с развитием синдрома холестаза и нарушением дезинтоксикационной функции печени.

Гомоцистеин оказывал положительное корреляционное влияние на АСТ ($r = 0,73; 0,88; 0,93; p < 0,05$), АЛТ ($r = 0,81; 0,86; 0,87; p < 0,05$), гамма-глутамилтранспептидазу ($r = 0,77; 0,83; 0,89; p < 0,05$), что вело к усилению синдромов цитолиза и холестаза.

Нарушение пигментной функции проявлялось достоверным повышением уровня общего и конъюгированного билирубина в сыворотке крови у всех обследованных больных, что было связано с ранними дистрофическими изменениями в печени и свидетельствовало о ранней воспалительной реакции паренхиматозных клеток — стеатогепатите.

На фоне хронической гипергликемии происходило нарушение холеретической функции печени (табл. 2) с достоверным повышением всех желчных кислот в сыворотке крови у всех обследованных больных. Это вело к усугублению структурно-функциональных изменений гепатобилиарной системы, нарушению энтеро-

Таблица 1. Показатели углеводного, белкового, ферментного, пигментного обменов, гомоцистеина у больных СД, НАЖБП и при их сочетании (М ± m)

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Больные		
		1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 20	3-я группа, n = 77
ГКН, ммоль/л	3,85 ± 0,18	9,31 ± 0,23*	5,08 ± 0,16*	11,50 ± 0,23*
ГКП, ммоль/л	4,79 ± 0,24	10,20 ± 0,26*	6,20 ± 0,16*	13,40 ± 0,26*
ГКА, ммоль/л	1,46 ± 0,18	2,20 ± 0,08*	1,59 ± 0,07*	2,80 ± 0,08*
HbA1c, %	4,72 ± 0,04	9,15 ± 0,21*	5,99 ± 0,16*	9,80 ± 0,21*
Общ. белок, г/л	68,00 ± 0,73	66,00 ± 0,27*	64,70 ± 0,25*	62,00 ± 0,21*
Альбумины, %	56,10 ± 0,38	54,80 ± 0,16*	53,80 ± 0,33*	50,50 ± 0,15*
α ₁ -глобулины, %	7,58 ± 0,18	8,41 ± 0,12*	8,44 ± 0,14*	9,05 ± 0,11*
γ-глобулины, %	15,60 ± 0,27	17,10 ± 0,17*	17,90 ± 0,27*	20,10 ± 0,15*
Коэф. А/Г	1,27 ± 0,02	1,20 ± 0,01	1,15 ± 0,01*	1,01 ± 0,01*
Тимоловая проба, ед.	2,08 ± 0,08	3,60 ± 0,19*	6,00 ± 0,3*	9,50 ± 0,33*
АСТ, ммоль/л	0,43 ± 0,05	0,48 ± 0,07	0,60 ± 0,01*	0,74 ± 0,01*
АЛТ, ммоль/л	0,48 ± 0,05	0,56 ± 0,01	0,78 ± 0,01*	0,83 ± 0,02*
ГГТП, мкат/л	3,60 ± 0,13	4,90 ± 0,14	7,61 ± 0,15*	9,00 ± 0,13*
ЩФ, МЕ	1,81 ± 0,11	3,00 ± 0,13	3,64 ± 0,02*	6,20 ± 0,12*
Общ. билирубин, мкмоль/л	10,60 ± 0,35	10,70 ± 0,34	12,40 ± 0,17*	14,80 ± 0,35*
Кон. билирубин, мкмоль/л	3,50 ± 0,17	4,98 ± 0,17*	6,92 ± 0,22*	8,20 ± 0,15*
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,08 ± 0,90	9,46 ± 0,38*	19,20 ± 0,36*	27,40 ± 0,21*

Примечания: * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Таблица 2. Показатели холеретической функции печени, липидного обмена, ПОЛ, АОЗ у больных СД, НАЖБП и с их сочетанием (М ± m)

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Больные		
		1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 20	3-я группа, n = 77
ТХК, мкмоль/л	4,80 ± 0,39	5,70 ± 0,12*	6,70 ± 0,13*	8,10 ± 0,13*
ГХК, мкмоль/л	5,70 ± 0,35	6,80 ± 0,13*	7,80 ± 0,12*	9,30 ± 0,13*
ГХДХК + ГДХК, мкмоль/л	3,45 ± 0,19	4,70 ± 0,35*	5,70 ± 0,13*	7,60 ± 0,13*
Холестерин, мкмоль/л	3,00 ± 0,27	4,3 ± 0,1*	5,20 ± 0,11*	7,00 ± 0,13*
ДХК, мкмоль/л	11,20 ± 0,29	12,80 ± 0,25*	15,00 ± 0,22*	19,10 ± 0,21*
Сумма ЖК, мкмоль/л	27,80 ± 0,72	34,30 ± 0,66*	40,40 ± 0,67*	51,1 ± 0,7*
ОХС, ммоль/л	5,19 ± 0,34	6,30 ± 0,19*	6,20 ± 0,13*	7,05 ± 0,13*
ТГ, ммоль/л	1,22 ± 0,15	2,06 ± 0,08*	1,70 ± 0,06*	3,3 ± 0,1*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,35 ± 0,08	1,14 ± 0,01*	1,20 ± 0,02*	1,03 ± 0,02*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,30 ± 0,22	4,28 ± 0,17*	4,23 ± 0,12*	4,51 ± 0,11*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,56 ± 0,01	0,94 ± 0,04*	0,78 ± 0,03*	1,50 ± 0,04*
КА, ед.	3,84 ± 0,17	5,50 ± 0,23*	5,20 ± 0,17*	6,97 ± 0,25*
МДА в сыв. крови, мкмоль/л	0,83 ± 0,08	1,48 ± 0,05*	1,50 ± 0,07*	2,8 ± 0,1*
МДА в эр. крови, мкмоль/л	8,33 ± 0,56	17,00 ± 0,31*	13,20 ± 0,34*	23,60 ± 0,32*
Пероксидаза, мкмоль/л	282,00 ± 5,41	228,0 ± 2,1*	233,7 ± 1,9*	155,0 ± 2,2*
Каталаза, мг	16,50 ± 0,34	13,20 ± 0,17*	14,50 ± 0,21*	8,90 ± 0,23*

Примечания: * — $p < 0,05$ в сравнении контролем; ГХДХК — гликохенодезоксихолевая кислота; ГДХК — гликодезоксихолевая кислота; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; МДА — малоновый диальдегид.

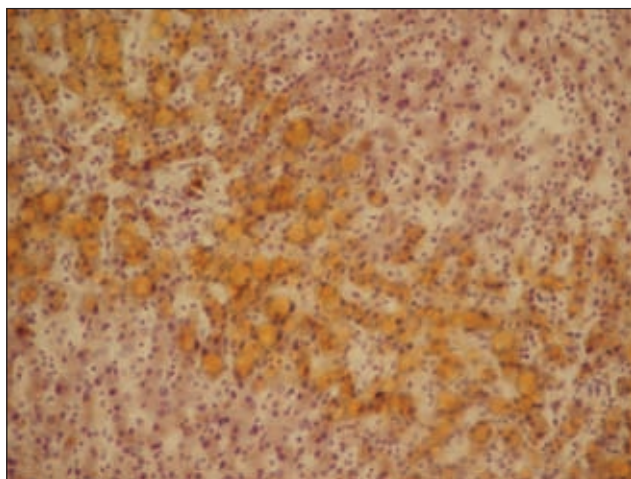


Рисунок 1. Наличие суданофильных гранул в цитоплазме гепатоцитов

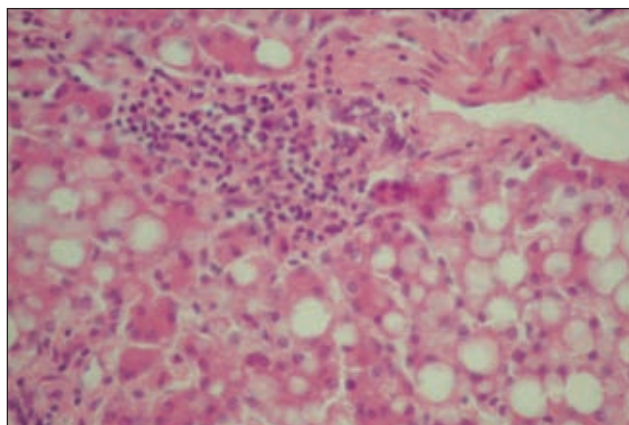


Рисунок 2. Крупнокапельное ожирение. В цитоплазме гепатоцитов содержится одна большая капля в виде округлой вакуоли с оттеснением ядра к плазмолемме

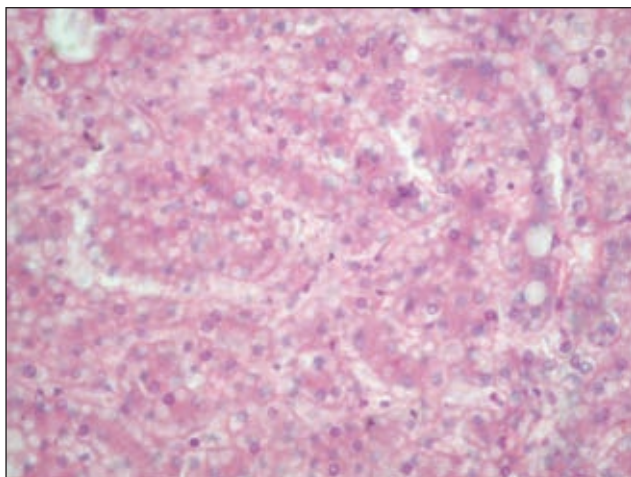


Рисунок 3. Сочетание мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии печени в гепатоцитах

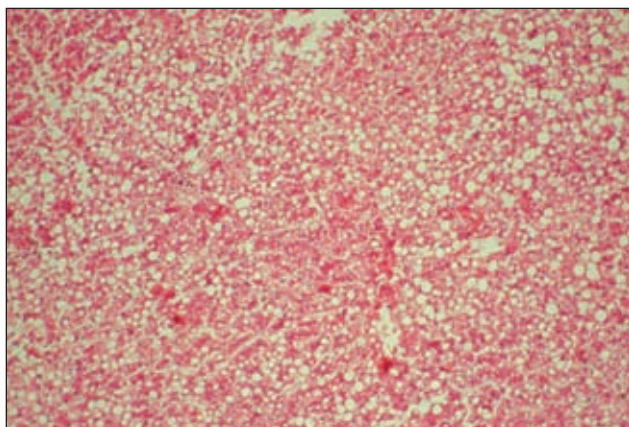


Рисунок 4. Мелкокапельное ожирение. В цитоплазме гепатоцитов определяются множественные мелкие вакуоли округлой формы со сдвигом ядра к периферии

гепатической циркуляции желчных кислот (ЖК). Гомоцистеин оказывал положительное корреляционное влияние на уровень таурохолевой (ТХК), гликохолевой (ГХК), холевой, дезоксихолевой (ДХК) кислоты, а также на сумму желчных кислот. Это давало возможность использовать показатели баланса желчных кислот как дополнительный критерий для определения варианта поражения печени.

При анализе нарушений липидного обмена установлено наличие гиперлипидемии, проявляющейся достоверным повышением общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, коэффициента атерогенности, снижением уровня ХС ЛПВП, которое протекало с разным количеством атерогенных типов гиперлипидемий, что способствовало развитию эндотелиальной дисфункции высокой степени. Гиперлипидемия I или IV типов у больных СД, НАЖБП и с их сочетанием создавала благоприятные условия для дальнейшего прогрессирования жировой болезни печени.

Гипергликемия и дислипидемия сопровождались стимуляцией процессов ПОЛ и снижением вмести-

сти системы АОЗ с достоверным повышением малонового диальдегида в сыворотке крови и в эритроцитах, снижением пероксидазы и каталазы во всех группах обследованных больных, максимально у пациентов с СД в сочетании с НАЖБП и ожирением. Накопление МДА в сыворотке крови являлось маркером неудовлетворительной компенсации СД с частыми эпизодами гипогликемии. Гипергомоцистеинемия положительно влияла на показатели малонового диальдегида в сыворотке крови ($r = 0,88; 0,90; 0,92; p < 0,05$) и в эритроцитах ($r = 0,72; 0,77; 0,81; p < 0,05$) и отрицательно — на пероксидазу ($r = -0,82; -0,92; -0,94; p < 0,05$) и каталазу ($r = -0,75; -0,78; -0,90; p < 0,05$). Ввиду токсического действия гомоцистеина, накопления продуктов ПОЛ, изменений в системе АОЗ, вызванных гипогликемиями, больные постоянно находились в состоянии перманентного оксидативного стресса.

В соответствии с поставленными задачами 15 больным жировой дистрофией печени и НАЖБП в сочетании с СД была произведена пункционная биопсия печени. Во время морфологического анализа выявлены структурные изменения паренхимы

печени, были установлены признаки мелко- и крупнокапельного стеатоза, смешанный фиброз моно- и мультилобулярного распространения с умеренно выраженными признаками паренхиматозной и стромальной реакций.

Выводы

1. Хроническая гипергликемия при СД, особенно при СД в сочетании с НАЖБП, сопровождается изменениями белково-синтетической, ферментной, пигментной функции печени с развитием синдромов белково-энергетической недостаточности, цитолиза, холестаза, иммунного воспаления, связанных с прогрессирующими нарушениями структурно-функционального состояния печени и развитием неалкогольной жировой болезни печени.

2. Развитие дислипидемии с достоверным повышением общих липидов, общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, снижением содержания ХС ЛПВП способствует развитию эндотелиальной дисфункции высокой степени и неалкогольной жировой болезни печени. СД, НАЖБП и их сочетание сопровождаются нарушениями состояния ПОЛ и системы АОЗ, которые негативно влияют на метаболическое состояние и течение заболевания.

3. Развитие гипергомоцистеинемии усиливает перекисное окисление ЛПНП, сопровождается увеличением образования свободных радикалов. Гипергомоцистеинемия оказывает значительное влияние на развитие метаболических, нейротропных процессов, интоксикации, что дает основание рассматривать эти показатели как патогенетические маркеры жировой дистрофии печени.

Список литературы

1. Бабак О.Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия терапии // *Здоров'я України*. — 2009. — № 6(1). — С. 14-15.
2. Зуева Н.А. Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2009. — № 5(23).
3. Мехтиев С.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук // *Лечащий врач*. — 2009. — № 10.
4. Павлов Ч. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения / Ч. Павлов, И. Бакулин // *Врач*. — 2007. — № 10. — С. 24-28.
5. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. — 2012. — № 1.
6. Хворостинка В.Н. Заболевания гепатобилиарной системы, ассоциированные с сахарным диабетом / В.Н. Хворостинка, А.А. Янкевич, А.К. Журавлева // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2008. — № 6(18). — С. 72-76.
7. Dunn W. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease / W. Dunn, J.B. Schwimmer // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 47(6). — P. 1947-1954.
8. Goessling W. Increased liver chemistry in an asymptomatic patient / W. Goessling, L.S. Friedman // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 852-858.
9. Huang M.A. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. / M.A. Huang, J.K. Greenerson, C. Chao // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1072-1081.
10. Jiang J. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome / J. Jiang, N. Torok // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. — 2008 March. — P. 1-7.

Получено 29.12.12 □

Власенко А.В.

Харківський національний медичний університет

ВПЛИВ ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЇ НА РОЗВИТОК НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Резюме. У 137 хворих на цукровий діабет, неалкогольну жирову хворобу печінки та при їх поєднанні визначено патогенетичні механізми впливу гіпергомоцистеїнемії на формування неалкогольної жирової хвороби печінки. Виявлено зростання вмісту гомоцистеїну, атерогенні типи гіперліпідемії, порушення холеретичної функції печінки, усіх видів обміну, розвиток ендотеліальної дисфункції, порушення в системі перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту у хворих на цукровий діабет, неалкогольну жирову хворобу печінки та при їх поєднанні, що викликало порушення цілісності гепатоцитів, формування стеатогепатозу та зростання частоти пізніх ускладнень цукрового діабету.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет, гіперглікемія, гіпергомоцистеїнемія, дисліпідемія.

Vlasenko A.V.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

INFLUENCE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN DIABETES MELLITUS

Summary. In 137 patients with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and with combination of these diseases there had been studied the pathogenetic mechanisms of hyperhomocysteinemia influence on formation of non-alcoholic fatty liver disease. The following disorders were revealed: the augmentation of homocysteine content; atherogenic types of dyslipidemia; disorders of bile-secreting liver function, of all types of metabolism; development of endothelial dysfunction; disorders of lipid peroxidation system and antioxidant activity in patients with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, that led to disorder of hepatocytes integrity, development of fatty hepatosis and increase of incidence of late complications of diabetes mellitus.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, hyperglycemia, hyperhomocysteinemia, dyslipidemia.