

Вимір коефіцієнта затухання як метод контролю за перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

Н.А. Марунчин¹, П.М. Боднар¹, О.Б. Динник², Л.С. Ковалеренко³

¹«Національний медичний університет імені О.О. Богомольця», м. Київ

²«Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України», м. Київ

³Медичний центр «Doctor Vera», м. Київ

Цукровий діабет (ЦД) є актуальною проблемою сучасної ендокринології. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одна з провідних причин непрацездатності, інвалідності, смертності хворих на діабет і характеризується надмірним накопиченням жиру у печінці, що пов'язано з інсулінорезистентністю, визначається наявністю стеатозу більше ніж у 5% гепатоцитів. Тому на сьогодні існує потреба в розробленні і впровадженні нових неінвазивних та економічно доступних методів діагностики та контролю за перебігом НАЖХП.

Мета дослідження: діагностика особливостей перебігу НАЖХП у пацієнтів з ЦД 2-го типу (ЦД2) за допомогою вимірювання коефіцієнту затухання (ВКЗ).

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру у 2015–2017 рр. Під нашим спостереженням знаходилися 105 хворих на ЦД2. Усім пацієнтам було проведено одночасне ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна), що включало: В-режим, доплерографію і доплерометрію, зсувновильову та компресійну еластографію (-метрію), вимірювання гепаторенального індексу, стеатографію (-метрію) за допомогою ВКЗ і визначення антропометричних показників, біохімічних аналізів венозної крові.

Результати. Було виявлено зв'язок ВКЗ із показниками ліпідограми, інсулінорезистентності, рівнем аланінамінонотрансферази, антропометричними даними.

Заключення. Доведено, що вимірювання коефіцієнта затухання може застосовуватися для діагностики та контролю за ефективністю лікування, особливістю перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки за рахунок зв'язку УЗ-показника із ліпідним, вуглеводним обміном, запаленням тканини печінки та антропометричними показниками.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2-го типу, вимір коефіцієнта затухання, стеатометрія, дисліпідемія.

Цукровий діабет (ЦД) є актуальною проблемою сучасної ендокринології. Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації, у 2015 році зареєстровано 415 млн дорослих осіб з діабетом, а згідно з її прогнозом – у 2040 році буде 642 млн хворих на діабет [1].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одна з провідних причин непрацездатності, інвалідності та смертності хворих на діабет. Відповідно до рекомендацій Європейських асоціацій з вивчення печінки (EASL), цукрового діабету (EASD), ожиріння (EASO), які базувались на рішеннях спеціальної конференції 2016 року, НАЖХП характеризується надмірним накопиченням жиру у печінці, що пов'язано з інсулінорезистентністю, і визначається наявністю стеатозу більше ніж у 5% гепатоцитів.

НАЖХП уражає 17–46% дорослого населення європейських країн. «Золотим стандартом» діагностики НАЖХП є пункційна біопсія, але ця процедура є інвазивною і не може застосовуватись для контролю за ефективністю лікування і перебігу НАЖХП. Комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія є дороговартісними методами діагностики. Тому на сьогодні існує потреба у розробленні і впровадженні нових неінвазивних та економічно доступних методів діагностики та контролю за перебігом НАЖХП.

Згідно з рівнем А1 за силою доказовості рекомендацій наведених вище асоціацій, ультразвукове дослідження (УЗД) – це перша лінія діагностики НАЖХП [2]. Накопичення триацилгліцеролу у печінці супроводжується порушенням енергетичного метаболізму, інсулініндукованої супресії глюкози, виділення ліпопротеїдів дуже низької щільності, що призводить до гіперглікемії, гіпертригліцеридемії та гіперінсулінемії [3–5]. Пацієнти з ЦД2 належать до групи ризику прогресування НАЖХП, розвитку неалкогольного стеатогепатиту і потребують всебічного і ґрунтовно-інструментального обстеження, контролю за біохімічними показниками та ефективністю проведеного лікування.

Для хворих ЦД2 характерна наявність інсулінорезистентності, надмірної маси тіла, дисліпідемії, підвищених рівнів ферментів печінки (аспартатамінонотрансферази – АСТ), гамаглутаматтрансферази (ГГТ), аланінамінонотрансферази – АЛТ), тенденція до накопичення жирового гепатозу незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) [2, 3]. У 2014–2016 роках українські вчені розробили ультразвукову технологію кількісного вимірювання жиру в гепатоцитах у режимі реального часу виміру коефіцієнту затухання (ВКЗ) у двовимірних зрізах (2D) паренхіми печінки у дБ/см (Патент UA №2014 111234).

Мета дослідження: діагностика особливостей перебігу НАЖХП у пацієнтів з ЦД2 за допомогою ВКЗ.

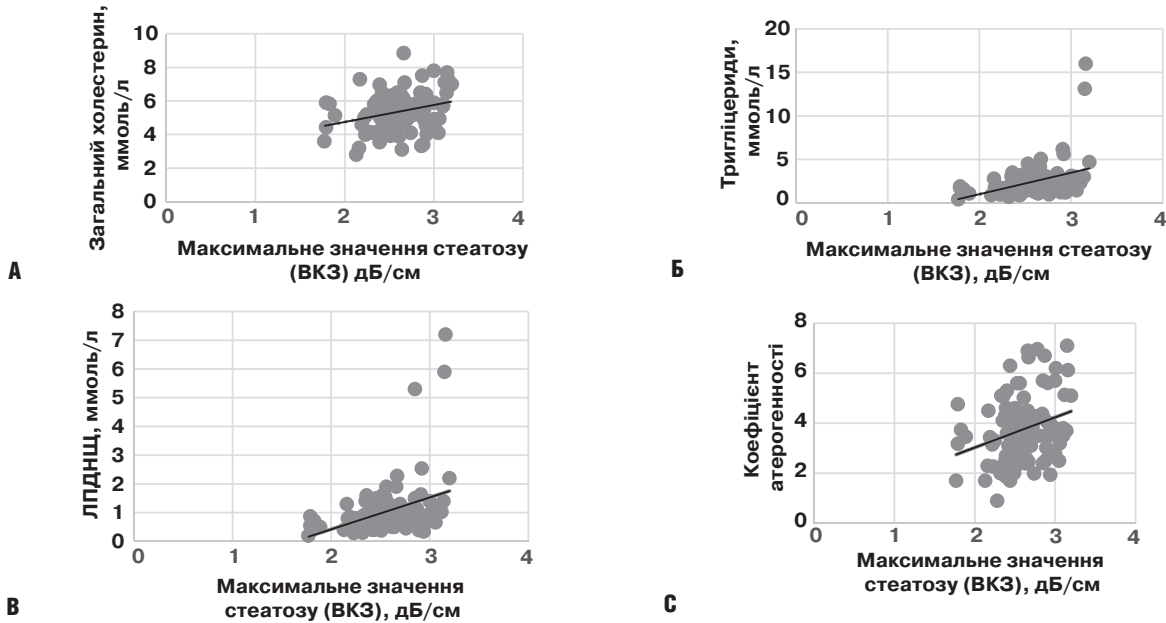
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру у 2015–2017 рр. Обстежені 111 хворих обох статей віком 18–79 років.

Критерії включення хворих у дослідження: наявність ЦД2 віком від 18 років з ІМТ 25 кг/м² і більше, які вживають метформін в якості монотерапії або у комбінації з іншими цукрознижувальними засобами.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність антитіл до вірусних гепатитів В і С;
- зловживання алкоголем (споживання більше 30 г/добу алкоголю для чоловіків і більше 20 г/добу алкоголю для жінок);
- вживання наркотичних засобів;
- вагітність;
- пацієнти, що мають психічні захворювання;
- наявність шкідливих умов праці (з токсичним впливом на печінку);



Мал. 1. Кореляційний зв'язок ВКЗ із показниками ліпідограми: А – ВКЗ і рівень загального холестерину; Б – ВКЗ і рівень тригліцеридів; В – ВКЗ і значення ЛПДНЩ; Г – ВКЗ і показник коефіцієнту атерогенності

– парентеральне харчування;
 – наявність гемохроматозу, аутоімунного гепатиту, целіакії, хвороби Вільсона–Коновалова, гіпопітuitarизму, декомпенсованого гіпотиреозу, синдрому гіперкортицизму, вродженого дефіциту лізосомної кислоти ліпази (хвороба Вольмана), ЦД 1-го типу, хвороби Крона.

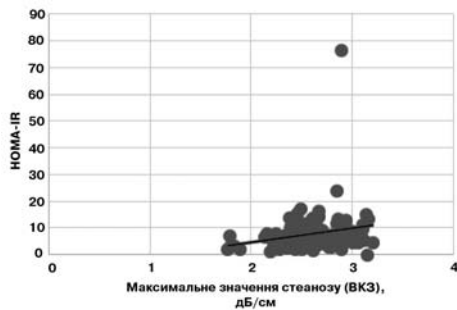
Із дослідження були виключені 6 пацієнтів за наявністю антитіл до вірусного гепатиту В (НВsAg) – 1 особа, до вірусного гепатиту С (сумарні антитіла) – 5 осіб.

Усім 105 пацієнтам було проведено одномоментне УЗД органів черевної порожнини (ОЧП) на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з конвексним датчиком 1–6 МГц, що включало в себе: В-режим, доплерографію (-метрію), компресійну і зсувнохвильову еластографію (-метрію), вимірювання гепато-

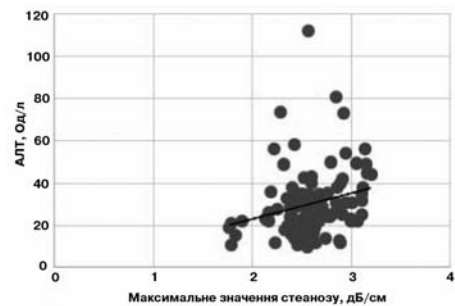
рального індексу, стеатографію (-метрію) згідно з принципом мультипараметричного УЗД [6].

Водночас даним пацієнтам було проведено визначення антропометричних показників та лабораторних даних, коефіцієнт де Рітуса, ГГТ, лужна фосфатаза (ЛФ), ліпідограми (ліпопротеїди низької щільності – ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності, маркерів запального процесу (прозапальний цитокін фактор некрозу пухлин альфа – ФНП-альфа, С-реактивний білок), показників вуглеводного обміну (глікований гемоглобін, рівень глюкози натще, індекс HOMA-IR).

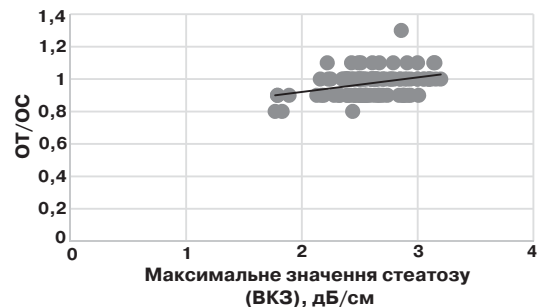
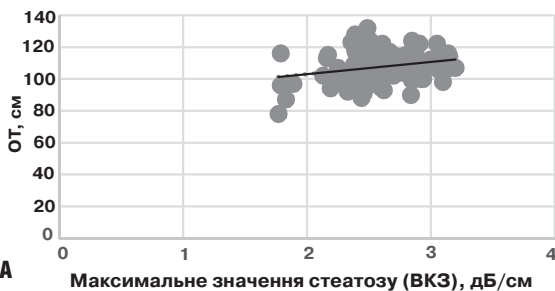
Серед 105 пацієнтів з ЦД2 були 81 жінка і 24 чоловіки. Вік пацієнтів становив у середньому $57,75 \pm 8,62$ року; тривалість ЦД2 – $10,19 \pm 5,99$ року; максимальне значення стеатозу печінки



Мал. 2. Кореляційний зв'язок ВКЗ із рівнем HOMA-IR



Мал. 3. Кореляційний зв'язок ВКЗ із рівнем АЛТ



Мал. 4. Кореляційний зв'язок ВКЗ із антропометричними даними: А – ВКЗ і ОТ; Б – ВКЗ і співвідношення ОТ/ОС

– 2,6±0,31 дБ/см; загальний холестерин – 5,36±1,1; ТГ – 2,1±0,3; ЛПДНЩ – 0,9±0,1; коефіцієнт атерогенності – 3,75±1,3; індекс НОМА-IR – 6,45±0,98; АЛТ – 27±1,9; об'єм талії (ОТ) – 107,6±9,3; індекс ОТ/ОС (ОТ/об'єм стегон) – 1±0,01.

Для статистичного оброблення даних і визначення зв'язку був проведений кореляційний аналіз із застосуванням коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистична значущість була встановлена на рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні було визначено значний зв'язок ВКЗ з показниками ліпідного обміну (мал. 1):

1. Позитивний середньої сили зв'язок ВКЗ із рівнем загального холестерину ($r=0,3$; $p=0,002$) (мал. 1А).

2. Позитивний середньої сили зв'язок ВКЗ сили з ТГ ($r=0,4$; $p < 0,001$) (мал. 1Б).

3. Позитивний середньої сили зв'язок ВКЗ сили з ЛПДНЩ ($r=0,4$; $p < 0,001$) (мал. 1В).

4. Позитивний середньої сили зв'язок ВКЗ сили з коефіцієнтом атерогенності ($r=0,3$; $p=0,003$) (мал. 1Г).

Виявлено позитивний слабкої сили зв'язок ВКЗ з показником індекс НОМА-IR ($r=0,2$; $p=0,017$) (мал. 2), а також позитивний зв'язок ВКЗ з рівнем АЛТ ($r=0,3$; $p=0,014$) (мал. 3).

У дослідженні доведено позитивний зв'язок ВКЗ із антропометричними даними:

1. Середньої сили позитивний зв'язок ВКЗ з ОТ ($r=0,3$; $p=0,008$) (мал. 4А).

2. Середньої сили позитивний зв'язок ВКЗ з індексом ОТ/ОС ($r=0,4$; $p < 0,001$) (мал. 4Б).

Вычисление коэффициента затухания как метод контроля за течением неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа Н.А. Марунчин, П.Н. Боднар, О.Б. Дынник, Л.С. Ковалеренко

Сахарный диабет (СД) является актуальной проблемой современной эндокринологии. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одна из основных причин нетрудоспособности, инвалидности, смертности больных с диабетом и характеризуется избыточным накоплением жира в печени, что связано с инсулинорезистентностью, определяется наличием стеатоза более чем у 5% гепатоцитов. Поэтому на сегодня существует потребность в разработке и внедрении новых неинвазивных и экономически доступных методов диагностики и контроля за течением НАЖБП.

Цель исследования: диагностика особенностей течения НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа (СД2) с помощью вычисления коэффициента затухания (ВКЗ).

Материалы и методы. Исследование проводили на базе Киевского городского клинического эндокринологического центра в 2015–2017 гг. Под нашим наблюдением находились 105 больных с СД2. Всем пациентам было проведено одномоментное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) на аппарате Soneus P7 (Ultrasign, Украина), которое включало в себя В-режим, доплерографию и доплерометрию, сдвиговолновую и компрессионную эластографию (-метрию), измерение гепаторенального индекса, стеатографию (-метрию) с помощью ВКЗ и определение антропометрических показателей, биохимических анализов венозной крови.

Результаты. Была выявлена статистически значимая связь ВКЗ с показателями липидограммы, инсулинорезистентностью, уровнем аланинаминотрансферазы, антропометрическими данными (объем талии – ОТ, соотношение ОТ/объему бедер – ОБ).

Заключение. В исследовании доказано, что вычисления коэффициента затухания может использоваться как для диагностики, так и для наблюдением за пациентами, контролем за эффективностью лечения, особенностями течения неалкогольной жировой болезни печени за счет связи УЗ-показателя с данными липидного, углеводного обмена, воспалением ткани печени и антропометрическими показателями.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, вычисление коэффициента затухания, стеатометрия, дислипидемия.

Відомо, що жировий гепатоз є накопиченням ліпідів у паренхімі печінки, що призводить до порушення ліпідного складу венозної крові [4, 5]. У нашому дослідженні виявлено зв'язок ВКЗ із показниками ліпідограми, наявністю інсулінорезистентності [3]. Пацієнти з ЦД2 є групою ризику стеатогепатиту [7, 8]. У дослідженні було виявлено зв'язок ВКЗ з рівнем АЛТ, що свідчить про діагностичну можливість ВКЗ визначати стеатогепатит у хворих на ЦД2. Відомо, що антропометричні показники, перш за все ОТ, є одним із критеріїв прогресування НАЖХП, розвитку інсулінорезистентності і ускладнень патології печінки [9, 10]. Наявний зв'язок ВКЗ із ОТ і співвідношенням ОТ/ОС свідчить про відповідність ВКЗ як методу визначення вісцерального жиру у пацієнтів з ЦД2.

ВИСНОВКИ

Отже, у нашому дослідженні доведено, що вимірювання коефіцієнта затухання може застосовуватись для контролю за ефективністю лікування, особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), оскільки було визначено зв'язок УЗ-показника з показниками ліпідного обміну за рахунок загального холестерину, ТГ, ліпопротеїди дуже низької щільності, коефіцієнту атерогенності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), що підтверджує діагноз НАЖХП, з показником інсулінорезистентності у хворих ЦД2, що свідчить про порушення вуглеводного обміну, з аланінамінотрансферазою як маркером запального процесу і розвитку стеатогепатиту, з антропометричними показниками (ОТ; співвідношення ОТ/ОС), що відповідає наявності вісцерального жиру у пацієнтів з ЦД2 і є одним із критеріїв прогресування НАЖХП.

Attenuation coefficient measurement as a method for following up of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus N. Marunchyn, P. Bodnar, O. Dynnyk, L. Kovalerenko

Diabetes mellitus is the urgent problem of modern endocrinology. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the reasons of disability, invalidity, mortality of patients with diabetes and is characterized by excessive accumulation of liver fat due to insulin resistance and is determined by the presence of steatosis more than in 5% of hepatocytes. That's why new noninvasive and economically affordable methods of diagnosis and following up patients with NAFLD have to be invented and implemented.

The objective: is diagnosis of specificity of NAFLD progression in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with the help of attenuation coefficient measurement (ACM).

Patients and methods. Investigation was conducted in Kyiv endocrine centre in 2015–2017. 105 patients have been followed up. Simultaneous US was made all 105 patients on device Soneus P7 (Ultrasign, Ukraine) and included B-regime of abdominal cavity, dopplerography (-metry), strain and shear wave elastography (-metry), evaluation of hepatorenal index, steatography (-metry) with the help of ACM. Anthropometric data and biochemical data of venous blood were also conducted in these patients.

Results. There was found statistically significant correlation between ACM and the lipidogram, resistance to insulin, level of alanine aminotransferase (ALT) and anthropometric data (waist circumference (WC)), ratio WC/thigh circumference (TC)).

Conclusions. It was proved in our research that ACM can be used for diagnosis of NAFLD, control of its progression and following patients up due to the correlation of ACM with the data of lipid and carbohydrate metabolism, inflammation of liver tissue and anthropometric data.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, attenuation coefficient measurement, steatometry, dyslipidemia.

Сведения об авторах

Марунчин Наталья Андреевна – Кафедра эндокринологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (095) 710-92-21. E-mail: healthylikes@ukr.net

Боднар Петр Николаевич – Кафедра эндокринологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (067) 252-02-35. E-mail: nmuendocrinology@gmail.com

Дынный Олег Борисович – Институт физиологии имени Богомольца Национальной академии наук Украины, 01601, г. Киев, ул. Академика Богомольца, 4; тел.: (050) 331-96-35. E-mail: obdynnyk@gmail.com

Ковалеренко Лилия Сергеевна – Медицинский центр «Doctor Vera», 02000, г. Киев, ул. Преображенская, 10/17; тел.: (095) 495-76-94

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Atlas IDF 2015.
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J of Hepatol 2016;64:1388–1402.
3. Gaggini M., Morelli M., Buzzigoli E., DeFronzo R.A., Bugianesi E., Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. Nutrients 2013;5:1544–1560.
4. Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial fatty liver is lost in steatohepatitis. Cell Metab 2015;21:739–746.
5. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:901–910.
6. Дынный О.Б., Федусенко А.А., Кобуляк Н.Н., Линская А.В., 6 измерений ультразвуковой диагностики диффузных заболеваний печени. Променева диагностика, променева терапия 2016;3-4:69 – 84.
7. Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. Hepatology 2010; 52: 1156–1161.
8. Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Corner A, Bergholm R, et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. Diabetes Care 2008; 31: 165–169.
9. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology 2005;42:44–52.
10. Frith J, Day CP, Robinson L, Elliott C, Jones DE, Newton JL. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2010;52:112–116.

Статья поступила в редакцию 14.05.17

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

КОРЕЙСКИЕ УЧЕНЫЕ СДЕЛАЛИ ИЗ МИДИЙ КЛЕЙ ДЛЯ РАН, ПРЕДОТВРАЩАЮЩИЙ ШРАМЫ

Клейкие вещества нередко используются в медицине, чтобы стянуть края раны во избежание появления заметных рубцов. Однако они не спасают рану от пересыхания, могут вызывать раздражение и не влияют на то, как выстраиваются нити коллагена при заживлении.

На последний аспект влияет белок декорин, который обеспечивает формирование хорошо организованных однородных волокон и предотвращает формирование избыточной рубцовой ткани. Но его использование обходится довольно дорого.

Ученые обратили внимание, что выделяемое мидиями клейкое ве-

щество позволяет им прикрепляться к скалам в океане, а, значит, влажная среда для него не помеха. Для создания нового клея они использовали это вещество и пептид, который с коллагеном.

Средство было протестировано на крысах. Ученые оставляли на их теле глубокие, до восьми мм, порезы и наносили на них клей, а затем накрывали пластиком. Раны контрольной группы были накрыты пластиком без применения клея. Спустя 11 дней раны подопытной группы затянулись, на 28 день - полностью зажили, оставив лишь небольшие следы. Раны контрольной группы заживали дольше, после них на

коже крыс остались заметные фиолетовые шрамы. Кроме того, у подопытной группы восстановились фолликулы и сосуды, чего не произошло у контрольной.

Результаты на людях не были настолько впечатляющими, считают исследователи. Человеческая кожа плотнее и заживает в целом хуже, чем крысиная. Однако ученые планируют продолжить эксперименты, следующим их шагом будут опыты на свиньях, кожа которых по структуре намного ближе к человеческой. О результатах исследования они рассказали в журнале Biomaterials.

Источник: med-expert.com.ua