

ФЕНОМЕН ГЕПАТОРЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ

В.М. Хворостінка, Т.А. Моїсеєнко, К.В. Вовк

Харківський державний медичний університет

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, жирова дистрофія печінки.

Найбільшу загрозу для життя хворих на цукровий діабет (ЦД) становлять ураження нирок — діабетична нефропатія (ДН). Кожен 4—5-й хворий на ЦД 2 типу (ЦД-2) помирають від хронічної ниркової недостатності [1]. Підвищення екскреції альбуміну із сечею є не тільки ознакою формування ДН, а й чинником ризику летальності від серцево-судинних катастроф, відображенням загальної судинної дисфункції [3].

Також збільшує ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД дисліпідемія: гіперхолестеринемію понад 6,6 ммоль/л виявляють у 54% випадків ЦД-2, гіпертригліцеридемію — у 23% [2]. Гіпертригліцеридемія спричинює розвиток дисфункції ендотелію при ЦД-2 [6]. Під час когортного дослідження, яке охоплювало 5201 хворого на ЦД, старших 65 років, у більшості виявлено ознаки субклінічного атеросклерозу — потовщення стінок периферійних артерій, звуження їхнього діаметра [5].

Жирова дистрофія печінки (ЖДП) є одним з виявів синдрому інсулінорезистентності, що є підґрунтям формування як ЦД-2, так і дисліпідемії [4].

Мета роботи — визначення впливу ЖДП та доклінічних стадій ДН у хворих на ЦД-2 на формування атерогенного ураження судин і перебіг основного захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У групу обстежених увійшли хворі на ЦД-2 віком 40—74 роки, що перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні Харкова. Обстежені не мали тяжких діабетичних ангіопатій, вірусних гепатитів та алкоголізму в анамнезі. До групи обстеження не включали пацієнтів із вираженим запаленням сечовивідних шляхів та нирок, іншими недіабетогенними захворюваннями нефроуретральної зони.

Обстежено 60 пацієнтів. До групи обстеження включали пацієнтів зі стійкою нормо-, мікро- та макроальбумінурією, що відповідає I—III стадіям ДН за класифікацією С.Е. Mogensen (1983). Кон-

трольну групи становили 14 здорових донорів аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі.

Антропометричними критеріями ожиріння був індекс Кетле (ІМТ; вага/зріст²). Фенотипічний варіант ожиріння визначали за співвідношенням ОТ/ОС (об'єм талії/об'єм стегон).

Для верифікації діагнозу застосовували біохімічні, імунологічні, морфологічні та інструментальні методи дослідження, які дали змогу оцінити функціональний стан нирок та печінки. Ультразвукове дослідження цих органів виконували за допомогою апарата «Simens S-450». Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали під час ультразвукового дослідження серця та кольорової дуплетної імпульсно-хвильової доплерографії на апараті Sonoline Plus (Simens, Німеччина). Електрокардіографічне обстеження хворих проводилося за допомогою холтеровського монітора «Кардіотехніка-4000», моніторинг артеріального тиску (АТ) — за допомогою апарата АВРМ-04 «Meditech» (Угорщина).

Екскрецію мікроальбуміну з сечею визначали імуноферментним методом («Micral-Test» фірми «Boehringer Mannheim», Австрія). Моніторинг вуглеводного обміну ґрунтувався на визначенні таких показників: ГКН — середній добовий вміст глюкози натще; ГКП — середня постпрандіальна глікемія; ГКА — середня амплітуда коливань глікемії протягом доби. Як показник стану довгострокового глікемічного контролю використовували рівень глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} (набір «Діабет-тест»).

Діабетичні нейропатії (мононейропатії, полінейропатії, енцефалопатії) діагностували за сукупністю клінічних даних, оцінки рефлекторного статусу кінцівок, характеру змін тактильної, температурної, вібраційної, глибокої і больової чутливості. Діабетичну ретинопатію та її стадію визначали під час офтальмоскопії, огляду очного дна. Діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок оцінювали за сукупністю клінічних даних та результатами реовазографії.

Маніфестний атеросклероз діагностували в разі клінічних ознак ураження міокарда (серцевої недостатності, аритмії) та ішемії нижніх кінцівок, а також виражених змін при УЗД (стовщення аорти, гіпертрофія та гіпокінезія лівого шлуночка, характерні зміни ЕКГ, зниження об'ємного кровотоку кінцівок за даними реовазограми). Субклінічний латентний атеросклероз підтверджували епізоди «німої» ішемії міокарда під час холтеровського моніторингування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Excel Microsoft.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Основні клінічні та лабораторні характеристики хворих наведено в таблиці. Пацієнтів було розділе-

но на три групи відповідно до вираженості екскреції альбуміну з сечею: 1) ЦД-2 із нормоальбумінурією; 2) ЦД-2 із мікроальбумінурією; 3) ЦД-2 із макроальбумінурією.

Найвищі рівні глюкози крові натще (ГКН) та після їди (ГКП) виявляли у 2-й та 3-й групах хворих. У них були і найбільші амплітуди добових коливань глікемії (ГКА), а також вірогідно підвищувалися значення HbA_{1c}.

Сукупність ехоскопічних змін печінки дала підстави діагностувати жирову дистрофію печінки (ЖДП) у хворих 2-ї та 3-ї групи.

Пацієнти 1—3 груп мали надмірну масу тіла. Вірогідною була різниця ІМТ між представниками 1-ї та 3-ї групи. У обстежених 1—3 груп зареєстровано збільшення значення ОТ/ОС. Вірогідною бу-

Таблиця. Основні клінічні та лабораторні характеристики обстежених

Показник	Контроль (n = 14)	Хворі на ЦД-2		
		1 група (n = 18)	2 група (n = 22)	3 група (n = 20)
ЕМА, мг/добу	15,0 ± 0,31	22,8 ± 3,1	96,5 ± 4,3 ^{к, 1}	392,3 ± 7,8 ^{к, 1, 2}
ГКН, ммоль/л	3,85 ± 0,18	5,98 ± 0,24 ^к	8,05 ± 0,13 ^{к, 1}	11,2 ± 0,4 ^{к, 1, 2}
ГКП, ммоль/л	4,79 ± 0,24	8,19 ± 0,29 ^к	11,91 ± 0,35 ^{к, 1}	14,22 ± 0,41 ^{к, 1, 2}
ГКА, ммоль/л	1,46 ± 0,32	1,54 ± 0,20 ^к	2,87 ± 0,24 ^{к, 1}	4,21 ± 0,39 ^{к, 1, 2}
HbA _{1c} , %	4,72 ± 0,04	6,76 ± 0,4 ^к	9,61 ± 0,37 ^{к, 1}	11,75 ± 0,31 ^{к, 1, 2}
Ехоскопічні ознаки ЖДП	—	—	22	20
Вік, роки	52,2 ± 2,4	52,3 ± 2,1	54,9 ± 1,8	58,9 ± 2,1 ¹
Стать: чоловіки	6	10	12	9
жінки	8	8	10	11
ІМТ, кг/м ²	24,1 ± 1,8	25,3 ± 1,2 ^к	29,9 ± 2,1 ^к	32,3 ± 1,8 ^{к, 1}
ОТ/ОС	0,81 ± 0,01	0,88 ± 0,02 ^к	0,93 ± 0,03 ¹	0,982 ± 0,04 ^{к, 1}
Тривалість ЦД, роки	—	3,7 ± 0,8	9,7 ± 1,2 ¹	14,7 ± 1,4 ^{1, 2}
Систолічний АТ, мм рт. ст.	110 ± 10	145 ± 20 ^к	160 ± 15 ^к	180 ± 15 ^{к, 1, 2}
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	60 ± 6	80 ± 10 ^к	95 ± 10 ^к	100 ± 7 ^{к, 1, 2}
ЦД-2 середньотяжкий	—	10	18	2
ЦД-2 тяжкий	—	—	4	18
Ознаки субкомпенсації	—	6	22	20
Епізоди гіпоглікемії	—	—	11	18
Периферійна нейропатія	—	4	9	15
Вегетативна нейропатія	—	3	12	16
Мікроангіопатії	—	2	14	19
Макроангіопатії маніфестні	—	2	6	15
Макроангіопатії субклінічні	—	2	12	5
Гепатомегалія	—	2	12	15
Тяжкість у правому підребер'ї	—	—	2	5
Гіркота в роті	—	—	5	6
Метеоризм	—	4	8	11
Астенія	—	6	18	19

Примітки. Різниця достовірна ($P < 0,05$) порівняно з показниками: ^к контрольної групи; ¹ першої групи; ² другої групи.

ла різниця показників між 1-ю та 2-ю, 1-ю та 3-ю групами.

Тривалість ЦД була більшою у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп. Значний стаж ЦД є чинником ризику ДН. Хворі на ЦД-2 3-ї групи мають вищі показники систолічного та діастолічного тиску, ніж інші. Тяжкий перебіг ЦД-2 частіше спостерігався у хворих 3-ї групи.

Ускладнення ЦД-2 (нейропатії, ангіопатії) частіше реєстрували в 2—3-й групах. Макроангіопатії маніфестні мали відповідно 2 хворих 1-ї групи, 6 хворих 2-ї та 15 хворих 3-ї. Макроангіопатії субклінічні відповідно виявляли у 2 хворих 1-ї групи, 12 хворих 2-ї та 5 хворих 3-ї.

Гепатомегалія пальпаторно визначалася у 2 випадках у 1-й групі, у 12 — в 2-й групі та у 15 — у 3-й. Консистенція печінки на дотик була еластичною, однорідною. Поверхня печінки — гладенька, край гострий або заокруглений, чутливість під час пальпації печінки спостерігалася зрідка.

Болю у правому підребер'ї не було в пацієнтів 1—3-ї груп. На гіркоту в роті скаржилися 5 хворих 2-ї групи та 6 — із 3-ї. Метеоризм визначався у 4 пацієнтів із 1-ї групи, 8 — із 2-ї та 6 — із 3-ї.

Астенічний синдром був лише у 6 хворих 1-ї групи, тоді як у 2-й групі його мали 18 обстежених, а у 3-ї групі — у 19 обстежених.

У хворих на ЦД-2 з підвищеною масою тіла типовим є одночасне ураження двох органів-мішеней — нирок із підвищенням екскреції мікроальбуміну та ураження печінки з формуванням ЖДП. Цей феномен можна визначити як гепаторенальну дисфункцію (ГРД).

Спостерігається зв'язок між клінічною ознакою підвищеної екскреції мікроальбуміну та ЖДП і андройдним типом відкладення жирової клітковини. Збільшення показника ОТ/ОС, андройдний тип розподілу жирової клітковини є чинником ризику для ГРД.

Хворі на ЦД-2 із ГРД мали гірші показники контролю ЦД, клінічні та лабораторні маркери незадовільної компенсації. У пацієнтів 2-ї та 3-ї груп,

яким проводили інсулінотерапію, спостерігався синдром неспровокованих гіпоглікемій.

ГРД впливає на перебіг ЦД-2, різко збільшуючи частоту та вираженість діабетичних макроангіопатій. Діагностика атеросклерозу, або діабетичних макроангіопатій у хворих на ЦД-2 має певні особливості. Характерна відсутність типового больового синдрому при ЦД внаслідок ураження сенсорних нервових закінчень.

ЖДП у хворих на ЦД-2 вирізняються субклінічним перебігом: больового синдрому в більшості випадків немає, диспептичний та астенічний синдроми мають неспецифічний характер.

Відсутність гепатомегалії під час клінічного обстеження не виключає наявності ЖДП. Велика товщина абдомінальної підшкірно-жирової клітковини заважала точній топографічній пальпації, і збільшення розмірів печінки визначалося інструментально під час ультразвукового сканування. Ехоскопія печінки є потрібним компонентом обов'язкового діабетичного скринінгу.

Безбольовий перебіг ЖДП створює певні проблеми: пацієнти неправильно оцінюють свій стан; не відчують потреби в поглибленому обстеженні печінки; не усвідомлюють необхідності додаткових терапевтичних впливів. Астенія є типовою, але все ж таки не патогномонічною ознакою ЖДП у пацієнтів із ЦД-2.

ВИСНОВКИ

1. ЦД-2 супроводжується паралельним ураженням двох органів-мішеней — печінки та нирок, що можна визначити як феномен гепаторенальної дисфункції.

2. У хворих на ЦД-2 із надмірною масою тіла формується ураження печінки — жирова дистрофія печінки.

3. Гепаторенальна дисфункція у хворих на ЦД-2 спричинює ураження серцево-судинної системи, нейропатії та незадовільну компенсацію метаболічних порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шестакова М.В., Дирочка Ю.А., Шахмалова М.Ш. Факторы риска быстроразвивающейся почечной недостаточности у больных диабетическими нефропатиями // Сахарный диабет.— 1999.— № 1.— С. 33—38.
2. Halimi S. Dyslipidemies de diabetes et des etats d'insulinoreistance // Nephrologia.— 2000.— N 7.— P. 345—346.
3. Jenssen T., Feldt-Rasmussen B. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy.— Lancet.— 1999.— P. 461—463.

4. Knobler H., Schottner A., Zhornicki T. Fatty liver — an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome // Quart. J. Med.— 1999.— Vol. 92, N 2.— P. 73—79.

5. Kuller L., Velentgas P., Ilay L. Diabetes mellitus. Subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality // J. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.— 2000.— Vol. 20, N 3.— P. 823—829.

6. Ongen G., Tack C. Triglycerides and endothelial function in type 2 diabetes // Eur. J. Clin. Invest.— 2001.— Vol. 31, N 7.— P. 560—562.

**ФЕНОМЕН ГЕПАТОРЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ**

В.Н. Хворостинка, Т.А. Моисеенко, К.В. Вовк

Сахарный диабет 2 типа сопровождается параллельным поражением двух органов-мишеней — печени и почек, что можно обозначить как феномен гепаторенальной дисфункции. Гепаторенальная дисфункция у больных СД-2 способствует формированию поражений сердечно-сосудистой системы, нейропатиям и неудовлетворительной компенсации метаболических нарушений.

**HEPATORENALS PHENOMEN IN THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS 2 TYPES
AND ITS INFLUENCE ON DEVELOPMENT OF DISEASE**

V.M. Khvorostinka, T.A. Moiseenko, K.V. Vovk

The 2 type of diabetes mellitus is accompanied by the parallel defeat of two target organs i.e. liver and kidneys, that can be defined as the phenomenon of hepato-renal dysfunctions. Hepato-renal dysfunction in patients with DM-2 promotes the formation of cardiovascular lesions, neuropathy and unsatisfactory compensation of metabolic violations.