

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Х.Т. ХАМРАЕВ, С.С. СОДИКОВ, Д.Х. ХАМРАЕВА, Д.Ш. СОБИРОВА

Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАРНИНГ КЛИНИК-ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ

Х.Т. ХАМРАЕВ, С.С. СОДИКОВ, Д.Х. ХАМРАЕВА, Д.Ш. СОБИРОВА

Самарканд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд шаҳри

CLINICAL-FUNCTIONAL STATE OF LIVER OF DIABETICS

H.T. HAMRAYEV, S.S. SODIKOV, D.H. HAMRAYEVA, D.SH. SOBIROVA

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Печень играет важную роль в осуществлении и регуляции многих метаболических процессов. Большое разнообразие функций гепатоцитов приводит к тому, что при патологии печени нарушаются биохимические константы, отражающие изменения многих видов обмена. Анатомическое строение печени определяет особенности происходящих в ней процессов. Структурными компонентами печени являются: 1) паренхиматозные клетки (гепатоциты); 2) эпителий желчных протоков; 3) клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС); 4) соединительная ткань. Соединительная ткань формирует капсулу печени и ее нет среди упорядоченных в дольчатую структуру гепатоцитов. Несмотря на множество процессов, протекающих в клетках печени, изменения далеко не всех из них имеют диагностическое значение [14]. Основными патологическими процессами, формирующими диагностические признаки, являются: 1) повышение проницаемости мембран гепатоцитов; 2) снижение в них синтетических процессов; 3) увеличение размеров гепатоцитов, сдавление желчных ходов и нарушение экскреции желчи; 4) нарушение процесса депонирования; 5) снижение дезактивации токсических метаболитов; 6) активация мезенхимальной ткани; 7) нарушение иммунных реакций. В результате этих процессов формируются следующие патофизиологические синдромы: цитолиз, холестаз, недостаточность гепатоцитов, воспаление.

Патология печени занимает видное место среди проблем клинической диабетологии. Частота поражений печени при СД имеет тенденцию к повышению. Физиологическая роль печени в регуляции глюкозы в крови общеизвестна. Печень является единственным органом, который не только поглощает глюкозу из крови и депонирует ее в виде гликогена, но и синтезирует глюкозу из неуглеводных источников - белков и жиров. Печень поддерживает постоянный уровень сахара в крови, что осуществляется благодаря динамическому равновесию между поступлением глюкозы в кровь из печени и её утилизацией в мышцах и других периферических тканях.

Процесс образования глюкозы в печени регулируется в основном самим уровнем гликемии, хотя отмечено и косвенное влияние ряда гормонов: инсулина, адреналина и других. У больных СД выявлено снижение скорости кровотока, а также понижение поглотительной и метаболической функции гепатоцитов. Нарушение функциональной деятельности печени может оказать отрицательное влияние на углеводный обмен, однако, благодаря компенсаторной возможности печени эти нарушения отмечаются, главным образом, лишь при её тяжелых и хронических поражениях [18]. С учетом установленных факторов риска неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) многие авторы выделяют первичный и вторичный стеатогепатит. Первичный НАСГ наиболее часто ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обменов (ожирение, СД, гиперлипидемия). Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается в результате некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов (амиодарона, тамоксифена, ГКС, синтетических эстрогенов и др.), синдрома мальабсорбции любого генеза, длительного парентерального питания, синдрома избыточного бактериального обсеменения кишечника [19]. Патогенез НАСГ до настоящего времени практически мало изучен. Известно, что интенсивный липолиз, имеющий место у больных стеатогепатитом, приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности (ИР) на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. В свою очередь, гиперинсулинемия, нарушая ауторегуляцию инсулиновых рецепторов, усиливает периферическую инсулинорезистентность. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани, согласно гипотезе Randle, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза - жирные кислоты, препятствует

утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. В условиях инсулинорезистентности при НАСГ, вероятно вследствие изменения активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, замедляется распад липопротеидов, богатых триглицеридами, развивается гипертриглицеридемия, что приводит к обогащению триглицеридами липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); происходит увеличение мелких плотных частиц ЛПНП и снижение уровня ЛПВП плазмы. Избыточное поступление СЖК в печень способствует усилению синтеза триглицеридов и секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Предполагают, что первичным дефектом, лежащим в основе развития ИР, является дисфункция эндотелиальных клеток сосудов. Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которую условно называют самой большой «эндокринной железой» человека. Если выделить из организма все клетки эндотелия, их вес составит приблизительно 2 кг, а общая протяженность - около 7 км. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными ЛПНП, с гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при артериальной гипертензии), с гипергликемией (при СД). Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к дисфункции эндотелия, как эндокринного органа и к ускоренному развитию ангиопатий и, вероятно, стеатоза [4,8].

В качестве современной модели патогенеза НАСГ предложена теория «двух толчков». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый толчок». Одновременно происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) - оксидативный стресс - теория «второго толчка». На этом фоне нарастает выработка фактора некроза опухоли (ТКИ- α), который наряду с РФК, дикарбоксильными кислотами и дериватами микросомального окисления способствует разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и в конечном итоге - некрозу и апоптозу гепатоцитов. Продукты ПОЛ, некрозы гепатоцитов, и интерлейкин-6 являются активаторами стеллатных клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соеди-

нительной ткани с развитием пересинусоидального фиброза, который развивается уже на начальных стадиях НАСГ в отличие от всех других гепатитов, а при длительном персистировании процесса - циррозом печени [1,2,10].

Субъективные проявления заболевания или отсутствуют, или выражены незначительно и включают общую слабость, потерю аппетита, чувство быстрого насыщения, тяжесть, дискомфорт и боли в правом подреберье [5,7].

При опросе больного СД с подозрением на патологию печени и желчевыводящей системы следует обратить внимание на следующее: боли в животе локализуются преимущественно в правом подреберье, реже в околопупочной или эпигастральной области; носят характер кратковременных (приступообразных), либо продолжительных (ноющих); возникают чаще всего после погрешностей в диете (употребление жирной, жареной пищи); возможны диспепсические симптомы - тошнота (изредка может быть рвота), нарушение аппетита (сниженный или избирательный), нарушение характера стула (чаще запоры, реже - неустойчивый); симптомы вегетативной дисфункции - головные боли, головокружение, повышенная утомляемость, нарушение сна, снижение умственной и физической работоспособности. Появление жалоб на кожный зуд, анорексию, диспепсический синдром, наряду с развитием желтухи и симптомокомплекса портальной гипертензии, свидетельствуют о далеко зашедшей стадии НАСГ [18].

При осмотре больного чаще наблюдается бледность, реже - сухость кожных покровов, при транзиторном холестазах возможна субиктеричность кожных покровов и видимых слизистых. Язык может быть обложен желто-коричневатым налетом. Возможно вздутие живота, увеличение печени до 2-3 см из-под края реберной дуги, положительные печеночные или пузырные симптомы. Гепатомегалия - наиболее частый и важный признак, который выявляется в 75% случаев, степень ее коррелирует с тяжестью стеатоза печени и нередко определяет его течение [13]. По мнению ряда авторов, [6,9,11] гепатомегалия является самым распространенным симптомом поражения печени. Увеличение печени, по мнению многих авторов, связано как с жировой инфильтрацией, так и с избыточным отложением гликогена [4].

Хотя НАСГ обычно протекает бессимптомно, приблизительно у половины больных развивается прогрессирующий фиброз и не менее, чем у 1/6 - цирроз печени (ПО). Фиброз при НАСГ иногда отсутствует, а в ряде случаев выражен весьма значительно. Он может определяться вокруг синусоидов, в центре долек или в виде септ. Слабый или умеренный фиброз выявляют в 47-100% случаев, тяжелый в 10-50% [12,15,16,17]. I. Wanless

J. Lentz (1990) показали, что частота фиброза возрастает с увеличением степени ожирения. Вероятность развития стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени были одинаковой у мужчин и женщин при любой степени ожирения.

Клиническое состояние и лабораторные показатели у большинства больных НАСГ остаются стабильными. R. Lee (2003) наблюдал за больными в среднем на протяжении 3,8 года и не выявил статистически значимого изменения функции печени; при этом степень ожирения также не оказывала существенного влияния на течение заболевания. E. Powell и соавт. (2003) проанализировали морфологическую картину печени в динамике у 28 больных, из них у 3% отмечено улучшение, у 54% изменения отсутствовали, у 43% больных выявлено прогрессирование гистологических проявлений НАСГ в течение 1-7 лет. За время наблюдения цирроз развивался примерно у 8-17% больных НАСГ.

Paul Angullo и соавт. (2004) обследовали 144 пациента с НАСГ: у 26% был выявлен минимальный фиброз, у 37% умеренно выраженный фиброз, у 10% - выраженный фиброз, у 10% - фиброз, трансформирующийся в цирроз, у 17% - цирроз печени.

По данным других авторов цирроз печени формируется у 20% больных в течение 20 лет, в ряде случаев в более ранние сроки - в течение 10 лет. На этапе цирротической трансформации описаны случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60-80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ [3].

Таким образом, нарушение углеводного и связанные с ним ИР и гиперинсулинемия, и липидного обмена являются основными патогенетическими механизмами, ведущими к развитию НАСГ, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью.

Литература:

1. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я. Биомембраны гепатоцитов и патология заболеваний печени. - Рига, 2007. - № 7. - с. 11-12.
2. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. // Фарматека. - 2008. - № 10. - с. 31-39.
3. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2008. - № 3. — с. 20.
4. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Содиков Г.В. Неалкогольный стеатогепатит при сахарном диабете. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2009. - № 1. — с.25-26

5. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2008. — № 3. — с. 5-6.
6. Воскобойников О.И. Диагностическое значение УЗИ гепатобилиарно-панкреатической зоны у больных хроническим вирусным гепатитом, жировым гепатозом и лекарственным поражением печени: Дис... канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2010.
7. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Хронические заболевания печени сегодня и завтра. // Врач. - 2009. - № 6. — с. 4.
8. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Лекарственные поражения печени. // Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. - Москва, 2002. - с. 122
9. Туркина С.В. Состояние антиоксидантной системы при диабетическом поражении печени: Дис.. канд. мед. наук. - Волгоград, 2007
9. Федоров И.Е. и др. Неалкогольный стеатогепатит. Вопросы клиники, диагностики и лечения. // Клиническая фармакология и терапия. - 2008. - № 1. - с. 33-34.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей (перевод с английского). - Москва, 2009. - с. 486-487.
11. Angulo P., Keach J.C., Batts K. P. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. // J. Hepatology. — 2007. — Vol. 30. — p. 1356-1358.
12. Bacon B.R. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. // Gastroenterology. - 2007. - Vol. 107. - p. 1103.
13. Chopra S., Griffin P. // Amer. J. Med. - 2008. - Vol. 79. - p. 2218
- Diehl A., Goodman Z., Ishak K. Alcohollike disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. // Gastroenterology. - 2008. - Vol. 95. - p. 1056.
14. Itoh S., Yougel T., Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. // Am. J. Gastroenterol. - 2007. Vol. 82.-p. 650.
15. Malik A. et al. Hypertension-related knowledge, practice and drug adherence among inpatients of a hospital in Samarkand, Uzbekistan // Nagoya journal of medical science. – 2014. – Т. 76. №. 3-4. – С. 255.
16. Ludwig J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis. // Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. MayoClin. Proc. — 2010. — Vol. 55. -p. 434-436.
17. Poonawala A. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis, a case control study. // Hepatology. - 2011. — Vol. 32. - p. 689-690.
18. Stephen H., Caldwell H., Stephen H. et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. // Hepatology. - 2013. - Vol. 29. - p. 664-665.