

# Патологія печені при сахарному діабеті: що потрібно знати гастроентерологу?

Долге время считалось, что распространенность гастроэнтерологических заболеваний среди пациентов с сахарным диабетом (СД) не отличается от таковой в популяции в целом. Увеличение числа новых случаев СД за последние два десятилетия преимущественно в развивающихся странах сопряжено с ростом количества лиц, страдающих не только избыточной массой тела, но и ожирением. При более глубоком изучении патофизиологии СД выявилась патогенетическая связь между этим заболеванием и патологией органов желудочно-кишечного тракта, прежде всего с функциональными и структурными изменениями печени. До настоящего времени в литературе можно встретить лишь данные небольших исследований о распространенности заболеваний печени при СД, которые носят противоречивый характер. По мнению экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации, наличие СД удваивает риск возникновения заболеваний печени и рака печени. Популяционное исследование, проведенное в Северной Италии, показало, что у больных СД 2 типа увеличивается риск смертельных исходов от гастроэнтерологических осложнений, особенно вследствие цирроза печени у пациентов со стажем заболевания 5 лет и более. Наибольший риск летальности от рака печени отмечают у больных, страдающих СД более 10 лет и имеющих ожирение [1].

Сегодня не вызывает сомнения существование тесной связи между СД 2 типа и заболеваниями печени. С одной стороны, наличие СД повышает риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), с другой — хронический вирусный гепатит С увеличивает риск возникновения СД. Также отмечена связь между развитием СД и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).

## Метаболические эффекты при СД 2 типа и печень

Метаболизм углеводов и липидов нарушен в условиях инсулинорезистентности и относительного дефицита инсулина при СД 2 типа. Инсулинорезистентность приводит к снижению захвата глюкозы в скелетной мускулатуре и способствует повышению липолиза в адипоцитах, в результате которого увеличивается количество циркулирующих в плазме свободных жирных кислот (СЖК). Это может привести к усилению инсулинорезистентности, образуя тем самым порочный круг. Параллельно повышенный плазменный уровень СЖК, встречающийся при ожирении, может индуцировать периферическую инсулинорезистентность. Любой из этих механизмов способствует увеличению отложения жира в печени.

## Метаболизм углеводов

Повышенное содержание в плазме СЖК приводит к инсулинорезистентности, негативно воздействующей на гомеостаз глюкозы посредством усиления ее продукции печенью и уменьшения периферического клиренса. В физиологических условиях компенсаторная гиперинсулинемия ингибирует печеночный глюконеогенез и гликогенолиз, что способствует восстановлению гомеостаза глюкозы. Однако у пациентов с СД 2 типа формируется резистентность к супрессивному действию инсулина. Повышенный уровень СЖК не настолько увеличивает количество плазменного инсулина, чтобы преодолеть печеночную и периферическую инсулинорезистентность. Таким образом, нарушение утилизации глюкозы приводит к гипергликемии, которая, в свою очередь, предопределяет развитие осложнений диабета.

## Метаболизм липидов

У больных СД 2 типа часто наблюдают дислипидемию, характеризующуюся повышением плазменного уровня триглицеридов, уменьшением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и преобладанием небольших плотных частиц липопротеинов низкой плотности. Такой липидный профиль часто наблюдается при НАЖБП. Основной причиной возникновения гипертриглицеридемии является усиленная продукция печенью, липопротеинов очень

низкой плотности (ЛПОНП) и аполипопротеинов В (апоВ) вследствие гиперинсулинемии и усиленного поступления СЖК. У здорового человека инсулин снижает содержание апоВ и, соответственно, ЛПОНП. Однако у пациентов с СД 2 типа продукция печенью апоВ адекватно не подавляется, что приводит к гипертриглицеридемии. В жировой ткани и скелетной мускулатуре сниженная липазная активность способствует уменьшению выведения липопротеинов, богатых триглицеридами.

К наиболее распространенным заболеваниям печени у больных СД как 1, так и 2 типа относятся: НАЖБП, неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, гемохроматоз, вирусный гепатит, аутоиммунная болезнь печени, холелитиаз, первичный рак печени, портальная гипертензия, цирроз печени, печеночная недостаточность, стеатоз, перегрузка железом и гепатома. Поэтому врач-гастроэнтеролог должен быть осведомлен о наличии столь серьезных патологий печени у пациентов с СД и насторожен, курируя больного с нарушением толерантности к углеводам и синдромом инсулинорезистентности.

## Неалкогольная жировая болезнь печени

НАЖБП — это совокупность последовательных патологических изменений печени, развивающихся на фоне жировой дистрофии (стеатоз печени) и приводящих к воспалительной инфильтрации гепатоцитов (стеатогепатит) с возможной последующей трансформацией в фиброз и цирроз печени. Нарушение толерантности к глюкозе и СД 2 типа в 57% случаев сочетаются с НАЖБП, тяжесть течения которой прямо пропорциональна компенсации диабета.

Ключевую роль в развитии НАЖБП играет инсулинорезистентность. В физиологических условиях СЖК, поступая из тонкой кишки и жировой ткани либо синтезируясь в печени, путем этерификации включаются в состав ЛПОНП либо под действием митохондриального фермента карнитин-пальмитоил-трансферазы проникают в митохондрии. Там под воздействием ферментов цикла  $\beta$ -окисления жирных кислот и цикла Кребса они метаболизируются в углекислый газ и восстановленные формы коферментов НАД и ФАД, участвующие в переносе электронов на митохондриальную дыхательную цепь с формированием АТФ. Инсулинорезистентность способствует повышенному поступлению СЖК в печень, их избыточному синтезу, а также снижению скорости  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов с нарушением синтеза и секреции ЛПОНП. Воздействие внешней среды способствует формированию жировой дистрофии печени без признаков воспаления — стеатоз печени. Также важную роль в развитии

НАЖБП играют наследственные факторы, такие как мутация генов, ответственных за процессы окисления СЖК и синтез провоспалительных цитокинов [2].

При развитии стеатоза печени образуется замкнутый круг: с одной стороны, гиперинсулинемия, вызванная инсулинорезистентностью, способствует повышенному синтезу, увеличению концентрации в крови и накоплению в печени СЖК, тем самым угнетая  $\beta$ -окисление жирных кислот и способствуя повышенному образованию ЛПОНП и активных форм кислорода, приводящих к развитию окислительного стресса и перекисного окисления липидов. С другой стороны, находясь в состоянии жировой дистрофии, печень не может полностью инактивировать инсулин, что приводит к развитию гиперинсулинемии с формированием инсулинорезистентности и поддержанием гипергликемии [3].

Еще недавно теория окислительного стресса считалась единственной, которая объясняла гистологические изменения печени (инфильтрация нейтрофилами, некроз гепатоцитов с формированием гигантских митохондрий, повышенная активность клеток Купфера) перекисным окислением липидов при формировании неалкогольного стеатогепатита. Сегодня известно, что непосредственное участие в формировании и прогрессировании этой патологии принимают эндотоксин-индуцируемые цитокины (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6, -8), стимулирующие клетки Ито, с последующим развитием фибротических и цирротических изменений печени. Изучение гормонов жировой ткани (адипоцитокинов) показало их роль и участие в развитии и прогрессировании стеатоза в стеатогепатит, а последнего — в фиброз печени [4].

Известно, что НАЖБП протекает без патогномичных клинических симптомов. Тем не менее пациенты с СД жалуются на слабость, повышенную утомляемость, сонливость в дневное время, сочетающуюся с обструктивным апноэ во время сна, что должно привлечь внимание гастроэнтеролога и может быть свидетельством ранних проявлений НАЖБП. J.L. Newton и соавт. указывают, что на ранних стадиях формирования НАЖБП иногда наблюдается дисфункция автономной нервной системы, проявляющаяся постуральным головокружением и синкопами [5]. Эти симптомы характерны как при заболеваниях печени, так и при когнитивных нарушениях у пациентов без этой патологии. Для оценки функции печени необходимо определить активность трансаминаз сыворотки крови (возможно повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 4-5 норм, соотношение АСТ/АЛТ < 1), щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы

(ГГТП). В EPIC-Potsdam Study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study, 2008) анализировали данные пациентов с СД и без этой патологии в возрасте 35-65 лет. Было показано, что концентрации ГГТП и АЛТ можно считать специфическими предикторами развития патологии печени у больных СД [6].

Нормальные показатели печеночных проб не всегда свидетельствуют об интактности печени, они могут наблюдаться даже на выраженных стадиях болезни печени.

Врач-гастроэнтеролог не должен пренебрегать исследованием липидного спектра сыворотки крови (холестерин и его фракции, триглицериды) у пациентов с СД и подозрением на НАЖБП. Гипоальбуминемия, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени у этих больных является косвенным свидетельством прогрессирования НАЖБП, вплоть до развития фиброза и цирроза печени. Обязательным является определение индекса инсулинорезистентности НОМА: [глюкоза крови натощак (ммоль/л)  $\times$  инсулин крови натощак ( $\mu$ МЕ/л)]/22,5. Пациента считают инсулинорезистентным, если показатель НОМА  $\geq 1,64$ .

Обследование больного СД должно включать сонографию печени (для выявления степени стеатоза, гепатомегалии, портальной гипертензии), компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию (позволяющие верифицировать стеатоз печени) и видеоэндоскопию для скрининга варикозно расширенных вен пищевода.

Если у пациента с СД 2 типа клинико-инструментальные данные подтверждают наличие НАЖБП, для наблюдения за изменениями в динамике и оценки эффективности проводимой терапии целесообразно определение неинвазивных маркеров фиброза печени.

Полиморбидность у пациентов с СД требует комплексного лечения. Несмотря на отсутствие стандартной терапии НАЖБП у таких больных, лечение в первую очередь должно быть направлено на предупреждение прогрессирования заболевания: перехода стеатоза в стеатогепатит, а последнего в цирроз печени.

Одним из перспективных направлений лечения НАЖБП является преодоление инсулинорезистентности посредством снижения массы тела и назначения инсулиносенситайзеров. Если при адекватно подобранном режиме питания и регулярных физических нагрузках улучшение биохимических показателей и ультразвуковой картины печени не происходит, следует назначать медикаментозные препараты. В качестве инсулиносенситайзеров используют производные бигуанидов (метформин) и тиазолидиндионы (пио- и розиглитазон). В клинических исследованиях показано, что применение метформина у больных НАЖБП снижает уровень гипергликемии, активность печеночных ферментов и повышает чувствительность к инсулину, а также уменьшает выраженность воспалительных изменений, жировой дистрофии и степень фиброза печени [7]. При этом метформин не рекомендуется назначать больным с тяжелым поражением печени из-за увеличения риска развития лактат-ацидоза [8].

Использование глитазонов у пациентов с НАЖБП на протяжении 3-12 месяцев

показало достоверное улучшение биохимических показателей, а также уменьшение стеатоза и выраженности воспалительных изменений в печени. Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что назначение розиглитазона пациентам с НАЖБП и СД может быть сопряжено с повышением риска возникновения неблагоприятных коронарных событий, особенно у больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [9].

Вопрос гепатотоксичности глитазонов продолжает оставаться предметом дискуссии. В 2005 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) сообщило о 68 случаях гепатита или острой печеночной недостаточности вследствие терапии розиглитазоном и 37 случаях — пиоглитазоном. Однако не было подтверждения причинной связи с приемом указанных препаратов, поскольку ситуация осложнялась сопутствующим медикаментозным лечением сердечной недостаточности у пациентов с СД. В связи с этим перед назначением глитазонов рекомендуется оценить уровень активности АЛТ и проводить его мониторинг каждые 2 месяца в процессе лечения [10].

В 2008 г. появились первые сообщения об эффективности применения агониста рецептора глюконоподобного пептида 1 (экстендин-4) в предупреждении инсулинорезистентности и прогрессирования заболеваний печени у пациентов с НАЖБП в качестве перспективного терапевтического средства в лечении этих больных [11].

При использовании аторвастатина в дозе 10 мг ежедневно на протяжении 6 месяцев у пациентов с НАЖБП, СД 2 типа и признаками гиперлипидемии наблюдалось улучшение показателей липидограммы, функциональных проб печени и повышение ее эхоплотности, свидетельствующее о снижении содержания жира [12, 13].

Таким образом целесообразно проводить цитопротекторную терапию с использованием урсодезоксихолевой кислоты и эссенциальных фосфолипидов. Эффективность влияния урсодезоксихолевой кислоты на снижение выраженности апоптоза продемонстрирована в трех проспективных контролируемых исследованиях [14]. Способность эссенциальных фосфолипидов оказывать антиоксидантный, антифибротический и противовоспалительный эффекты позволяет рекомендовать их пациентам с НАЖБП на фоне СД.

### Гемохроматоз и перегрузка железом

Гемохроматоз — аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее вследствие накопления железа в печени и поджелудочной железе. Ген гемохроматоза связан с HLA-локусом 6 хромосомы, преимущественное большинство пациентов — гомозиготные носители гена, имеющие замену в кодоне 282 [C282Y]. Частота гетерозиготного носительства составляет 1:10 в европейской популяции, что подтверждают данные крупномасштабных исследований. Ретроспективный анализ выявил высокую распространенность гемохроматоза у мужчин старше 30 лет с диагностированным СД 1 типа.

Чтобы оценить возможную связь между перегрузкой железом и СД 2 типа, Niederau и соавт. [15] сравнили небольшую когорту пациентов с идиопатическим гемохроматозом с индексом массы тела <25 и без признаков цирроза печени с контрольной группой. Было продемонстрировано увеличение частоты встречаемости инсулинорезистентности у больных идиопатическим гемохроматозом.

Обзор 139 биопсий печени показал высокую степень стеатоза печени и воспаления у пациентов с перегрузкой железом. Предполагается, что последняя

усиливает инсулинорезистентность и потенциально ускоряет истощение β-клеток поджелудочной железы.

На сегодняшний день перегрузку железом печени не связывают с гемохроматозом. У этих пациентов нормальный уровень насыщения трансферрина железом при повышенном количестве железа в сыворотке крови и в тканях печени. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что у большинства пациентов с перегрузкой железом наблюдаются инсулинорезистентность или метаболический синдром.

Повышение активности аминотрансфераз, отклонения показателей обмена железа, порфирурия, наряду с клиническими симптомами (гиперпигментация кожных покровов, гепатомегалия) у пациентов с СД позволяют предположить гемохроматоз или синдром перегрузки железом. При развитии цирроза печени у этих пациентов обнаруживают положительные осадочные пробы и диспротеинемию без лабораторных признаков цитолиза и холестаза. О перегрузке железом свидетельствуют повышение уровня насыщения трансферрина железом >45%, снижение общей железосвязывающей способности сыворотки крови <28 мкмоль/л, повышение содержания ферритина (у мужчин >300 мкг/л, у женщин >200 мкг/л) [16].

На ранней стадии гемохроматоз проявляется повышением уровня насыщения трансферрина железом. Определение этого показателя является наиболее доступным скрининговым тестом на наличие перегрузки железом. Если насыщение трансферрина >45%, необходимо провести генетическое тестирование на наличие мутаций C282Y/H63D. Наиболее чувствительным диагностическим тестом считается уровень ферритина в сыворотке крови. Концентрация ферритина в плазме крови гораздо ниже, чем в печени, и напрямую зависит от общего запаса железа в организме. При гемохроматозе уровень сывороточного ферритина >200–300 мкг/л, а при тяжелой перегрузке железом может превышать 1000 мкг/л [17].

Ведение больных СД с гемохроматозом и синдромом перегрузки железом предполагает ограничение продуктов, богатых железом (мясные продукты) и витамином С, исключение алкоголя, проведение флеботомий, терапии хелаторами железа и трансплантацию печени. Своевременное лечение способствует замедлению прогрессирования заболевания, в результате чего улучшается качество и увеличивается продолжительность жизни больных.

Показаниями к началу терапии являются верифицированный диагноз гемохроматоза при наличии клинических симптомов, а также бессимптомное повышение уровня сывороточного ферритина 200 мкг/л у женщин до менопаузы и 300 мкг/л у мужчин и у женщин в постменопаузальном периоде [16]. Эффективность лечения оценивают на основе динамики клинико-лабораторных показателей: уменьшения астенического синдрома, гепатомегалии, декомпенсации углеводного обмена, гиперферментемии, пигментации кожи.

### Вирусные гепатиты

Стремительный рост распространенности вируса гепатита С (HCV) в развивающихся странах, наблюдаемый в последние годы, потребовал более детального изучения группы инфицированных. Выяснили, что многие пациенты с HCV-инфекцией страдают СД.

Проанализировав сложившуюся ситуацию, эксперты Американского национального института здоровья и питания выяснили, что наличие HCV у пациентов

старше 20 лет в 3,7 раза увеличивает риск развития СД 2 типа; у больных старше 40 лет с HCV, употребляющих спиртные напитки, отмечается повышенный риск развития СД 2 типа в отличие от тех, кто перестал употреблять алкоголь [18]. Наблюдения свидетельствуют, что у пациентов с HCV-инфекцией наблюдается снижение первой фазы синтеза инсулина, которое характерно для ранней дисфункции β-клеток поджелудочной железы и, вероятно, возникает вследствие деструкции панкреатических клеток. В США наиболее распространенным генотипом HCV у пациентов с СД является тип 2a, который чаще других ассоциирован с внепеченочной манифестацией заболевания. Именно это объясняет его распространенность у больных СД. В европейских исследованиях показана прямая корреляция между инфицированностью 3 генотипом HCV и развитием стеатоза печени при СД [19, 20].

При скрининге на HCV-инфекцию у пациентов с СД необходимо не только оценивать функциональные пробы печени, но и определять маркеры HCV (антитела к вирусу — anti-HCV, РНК вируса — HCV-RNA). Обнаружив последние, целесообразно оценить уровень сывороточного ферритина, повышение которого может свидетельствовать о синдроме перегрузки железом, что влияет на дальнейшую тактику ведения пациента.

Несмотря на имеющиеся сведения о том, что СД 1 типа чаще возникает у больных вирусным гепатитом С (ВГС), лечившихся интерфероном [21], существующие схемы терапии ВГС включают назначение пегилированных интерферонов и рибавирина. Назначая противовирусную терапию пациентам с СД, необходимо помнить об обязательном и тщательном контроле уровня гликемии у этих больных ввиду возможных непредсказуемых эффектов интерферона на течение сахарного диабета.

### Аутоиммунные гепатиты

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое аутоиммунное некротически-воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалительным процессом в печени, наличием гипергаммаглобулинемии и появлением широкого спектра аутоантител, при котором главной мишенью иммунного ответа является гепатоцит [22].

Заболевание часто ассоциируется с другими аутоиммунными болезнями. Клинически может характеризоваться как бессимптомным течением при наличии воспаления печеночной паренхимы, так и признаками цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточностью. I тип АИГ (классический) встречается в любом возрасте и связан с накоплением антинуклеарных и антигладкомышечных антител. Как правило, его внепеченочной манифестацией является тиреоидит Хашимото, язвенный колит и ревматоидный артрит. II тип АИГ встречается у молодых женщин и ассоциирован с антителами к микросомам (ALKM-1) печени/почек или к антигену цитозоля печени (ALC-1). Существует достоверная связь между АИГ II типа и СД 1 типа, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, витилиго. У 10% таких пациентов наблюдаются признаки аутоиммунного полигландулярного синдрома I типа [23]. Обычно это дети с надпочечниковой недостаточностью, гипопаратиреоидизмом и кандидозом слизистых оболочек. Помимо гепатита, у них отмечают дистрофию зубной эмали, витилиго и облысение. Поэтому всех пациентов с АИГ II типа необходимо обязательно обследовать на наличие СД 1 типа (с определением глюкозы крови,

С-пептида и антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты) и других аутоиммунных эндокринных заболеваний.

На сегодняшний день не обнаружили какой-либо достоверной связи между АИГ I и II типов, инсулинорезистентностью и СД 2 типа.

### Гепатоцеллюлярная карцинома

Связь между СД и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) была подтверждена в ряде исследований [24].

Результаты метаанализа 15 исследований доказали, что патофизиологическая связь НАЖБП → цирроз печени → гепатоцеллюлярная карцинома — это последовательный процесс, развивающийся на фоне инсулинорезистентности, при этом одним из существенных факторов риска развития ГЦК является СД [1].

Показано, что высокие концентрации инсулина могут стимулировать инсулиноподобный фактор роста 1, что может оказывать канцерогенный эффект не только на печень, но и другие органы. Более того, хроническая гипергликемия приводит к развитию оксидативного стресса и стимулирует апоптоз. Данные некоторых исследований продемонстрировали существование связи между развитием ГЦК у больных СД 2 типа и наличием HBV- (вирус гепатита В) и HCV-инфекции. Несмотря на то что СД не рассматривается как единственный фактор формирования ГЦК, он является определяющим в развитии цирроза печени у этих пациентов [25, 26].

Предполагается, что первичный рак печени на фоне СД является результатом активации супрессора фосфатазы PTEN, регулирующей PI3k/Akt сигнальный путь, и дисрегуляции экспрессии, что повышает печеночную чувствительность к инсулину [27, 28].

Н.В. El-Serag и соавт. в 2009 г. опубликовали данные о том, что ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины) оказывают плеiotропное действие на физиологические процессы, протекающие в печени и частично на холестерин-опосредованный сигнальный путь [29]. Исходя из этого было показано, что использование статинов предотвращает риск развития ГЦК у пациентов с СД [30].

Появление у больных СД таких симптомов, как бессонница, когнитивные расстройства, рассматривается как фактор риска развития ГЦК, что требует скрининга с обязательным проведением сонографии печени и магнитно-резонансной томографии.

Пациентам с СД при подозрении на ГЦК необходимо проведение клинического анализа крови (возможна анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ), исследование активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП и др.), определение уровня α-фетопротеина, повышение которого до 400 нг/мл является достаточным основанием для подозрения на ГЦК.

### Холелитиаз

Холелитиаз в 2–3 раза чаще встречается у пациентов с СД 1 и 2 типов по сравнению с общей популяцией. У больных СД 2 типа отмечается усиленное формирование камнеобразования вследствие билиарного сладжа и увеличения литогенных свойств желчи. Основной причиной возникновения холестаза у пациентов с СД является диабетическая автономная нейропатия. Несмотря на то что автономная нейропатия инициирует холестаз и образование желчных конкрементов, только у незначительной части этих пациентов наблюдаются желчная колика, холецистит и другие нарушения желчевыводящей системы. Это обусловлено тем, что автономная денервация предотвращает эффективное сокращение

Продолжение на стр. 24.

Е.В. Колесникова, к.м.н., ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», г. Харків

## Патологія печені при сахарному діабеті: що потрібно знати гастроентерологу?

Продолжение. Начало на стр. 22.

желчного пузыря, поэтому желчный конкремент не может продвигаться внутрь, вызывая обструкцию желчных протоков и клинические симптомы. Считается, что уровень холецистокинина влияет на динамику сокращения желчного пузыря, однако исследования, проведенные в последние годы, продемонстрировали нормальный уровень этого гормона у пациентов с СД 2 типа.

Так, несмотря на снижение сократительной функции желчного пузыря и высокую частоту холелитиаза у пациентов с СД, количество билиарных циррозов печени на фоне СД не превышает таковое в общей популяции.

Высокая частота холелитиаза у пациентов с СД диктует необходимость раннего, профилактического назначения этой категории пациентов препаратов с литолитическими свойствами, достойное место среди которых заняли препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Наличие цитопротективного, гипохолестеринемического, холеретического, антиоксидантного и антиапоптотического эффектов оправдывает применение УДХК у пациентов с СД [31].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о существовании тесной связи между СД и заболеваниями печени. Вирус гепатита С является фактором риска развития СД и патологии печени. Неалкогольная жировая болезнь печени, которая связана с инсулинорезистентностью, представляет собой процесс последовательно развивающихся

этапов поражения печени — от стеатоза до гепатоцеллюлярной карциномы. Терапия, позволяющая сдерживать прогрессирование стеатогепатита в цирроз печени, в настоящее время активно изучается. Возможно, накопление железа при гемохроматозе ускоряет развитие СД, а первичная перегрузка железом связана с возникновением инсулинорезистентности и СД 2 типа. При этом автономная диабетическая нейропатия на фоне СД увеличивает количество случаев холелитиаза у этой категории пациентов, однако желчная колика развивается редко.

**!** В целом, заболевания печени на фоне СД довольно распространены, хотя многие клиницисты этого недооценивают, так как они не относятся к собственно диабету. Почему? В-первых, отсутствует официальное руководство скрининга для «жирной» печени у пациентов с СД. Во-вторых, не всегда обращается внимание на то, что гипогликемизирующие средства способны превентировать (при ранних нарушениях функций печени) развитие НАЖБП. Такие препараты, как метформин и статины, зачастую ошибочно обвиняют в ухудшении функциональной активности печени, тогда как когда на самом деле они предотвращают дальнейшее ее прогрессирование. Только понимание патофизиологии поражений печени при СД позволит гастроэнтерологу своевременно провести комплексное обследование и правильно подобрать терапевтическую коррекцию.

### Література

1. Lonardo A., Loria P. Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Chronic Liver Disease. A Deadly Trio // Clinical Medicine: Endocrinology and Diabetes. — 2009. — № 2. — P. 81-88.
2. Hui J.M., Hodge A., Farrell G.C. et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // Hepatology. — 2004. — Vol. 40. — P. 46-54.
3. Kang H., Greenon J.K., Omo J.T. et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. // Am J Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 2247-2253.
4. Lonardo A., Lombardini S., Scaglioni F. et al. Hepatic steatosis and insulin resistance: Does etiology make a difference? // J Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — P. 190-196.
5. Newton J.L., Paiman J., Wilton K., Jones D.E., Day C. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease // Clin. Auton. Res. — 2009. — V. 19 (6). — P. 319-26.
6. Ford E.S., Schulze M.B., Bergman M.M. Liver Enzymes and Incident Diabetes Findings from the European Prospective Nutrition (EPIC)-Potsdam Study // Diabetes Care. — 2008. — V. 31. — P. 1138-1143.
7. Harrison S., Belfort R., Brown K. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (Abstract). // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — Suppl. 2. — P. 681.
8. Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. // Aliment Pharmacol Ther. — 2004. — Vol. 20. — P. 23-28.
9. Ratziu V., Charlotte F., Jacqueminet S. et al. A one year randomized, placebo-controlled, double-blind trial of rosiglitazone in non alcoholic steatohepatitis: results of the FLIRT pilot trial. // Hepatology. — 2006. — Vol. 44. — Suppl. 1. — 201A.
10. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I. et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. // Hepatology. — 2004. — Vol. 39. — P. 188-196.
11. Sanyal A.J., Banas C., Sargeant C. et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C // Hepatology. — 2008. — № 43. — P. 682-9.
12. Horlander J., Kwo P., Cummings O. Atorvastatin for the treatment of NASH. // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 5A. — P. 544.
13. Kiyici M., Gulden M., Gurel S. et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. // Can J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 17. — P. 713-718.
14. Lindor K. Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a randomized, placebo-controlled study (Abstract). // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — Suppl. 1A. — P. 336.
15. Niederau C. Hereditary hemochromatosis // Med. Klin. — 2009. — V. 104 (12). — P. 931-46.
16. Tavill A.S. American for the Study of Liver D., American College of G., American Gastroenterological F. Diagnosis and management of

hemochromatosis // Hepatology. — 2001. — V. 33. — P. 1321-1328.

17. Powell L.W., Dixon J.L., Ramm G.A. et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history // Arch Intern. Med. — 2006. — V. 166. — P. 294-301.
18. Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P. et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 586-597.
19. D'Souza R., Sabin C.A., Foster G.R. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. // Am J Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 1509-1515.
20. Hui J.M., Kench J., Farrell G.C. et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. // J Gastroenterol Hepatol. — 2002. — Vol. 17. — P. 873-881.
21. Bugianesi E. Hepatitis C and Diabetes // Hot topics in Viral Hepatitis. — 2006. — № 2. — P. 7-15.
22. Zettinig G., Tanew A., Fischer G. et al. Autoimmune diseases in vitiligo: do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume? // Clin Exp Immunol. — 2003. — № 131. — P. 347-354.
23. De Bellis A., Bizzarro A., Conte M. et al. Antipituitary antibodies in adults with apparently idiopathic growth hormone deficiency and in adults with autoimmune endocrine diseases. // J Clin Endocrinol Metab. — 2003. — 88. — P. 650-654.
24. Giannini E.G., Marabotto E., Savarino V. et al. For the Italian Liver Cancer (ITALICA) group. Hepatocellular carcinoma in patients with cryptogenic cirrhosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — № 7. — P. 580-5.
25. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms // Nat. Rev. Cancer. — 2004. — № 4. — P. 579-591.
26. Donadon V., Balbi M., Casarin P. et al. Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy: Potential role of insulin // World J. Gastroenterol. — 2008. — V. 14 (37). — P. 5695-5700.
27. Vinciguerra M., Foti M. PTEN at the crossroad of metabolic diseases and cancer in the liver // Ann Hepatol. — 2008. — № 7. — P. 92-9.
28. Zender L., Kubicka S. Molecular pathogenesis and targeted therapy of hepatocellular carcinoma // Onkologie. — 2008. — № 31. — P. 550-5.
29. El-Serag H.B., Johnson M.L., Hachem C., Morgana R.O. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes // Gastroenterology. — 2009. — № 136. — P. 1601-8.
30. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // Hepatology. — 2008. — № 48. — P. 62-9.
31. Comar K.M., Sterling R.K. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. // Aliment Pharmacol Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 207-215.

## Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медицина газета «Здоров'я України», 03151, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 1.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом .....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

## Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»? .....

На какую тему? .....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....