

УДК 616.36-053.6:616.379-008.64

**Л.А. Страшок<sup>1,2</sup>, С.І. Турчіна<sup>1</sup>, М.Ю. Ісакова<sup>1,2</sup>, Е.М. Завеля<sup>1,2</sup>,  
А.В. Єщенко<sup>1,2</sup>, М.А. Хоменко<sup>3</sup>, О.В. Бузницька<sup>3</sup>**

## **Стан гепатобіліарної системи в підлітків з цукровим діабетом 1-го типу**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 44-51. doi 10.15574/SP.2023.135.44

**For citation:** Strashok LA, Turchina SI, Isakova MYu, Zavelya EM, Yeshchenko AV, Khomenko MA, Buznytska OV. (2023).

The state of the hepatobiliary system in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 44-51. doi 10.15574/SP.2023.135.44.

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) є одним із захворювань, за якого часто спостерігаються ураження печінки, такі як глікогенова гепатопатія та стеатоз печінки, що зумовило доцільність нашого дослідження.

**Мета** — вивчити стан гепатобіліарної системи в підлітків, хворих на ЦД1, на основі результатів біохімічного дослідження крові, ультразвукового дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи та динамічного спостереження.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 173 підлітки (87 дівчат і 86 хлопців віком від 10 до 18 років), які хворіють на ЦД1 і перебували в ендокринологічному відділенні ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Хворих поділено за рівнем цільових показників глікемічного контролю (ГК): 1-ша група — оптимальний (глікозильований гемоглобін (HbA1c) <7,0%), 2-га група — субоптимальний (HbA1c = 7,0–9,0%), 3-тя група — показники високого ризику (HbA1c >9,0%). До контрольної групи залучено 20 здорових підлітків. Усім хворим проведено біохімічне дослідження крові та УЗД.

**Результати.** У більшості обстежених підлітків відмічалися больовий, диспептичний синдроми та збільшення розмірів печінки за результатами УЗД незалежно від рівня цільових показників ГК. УЗД-ознаки стеатозу печінки найчастіше визначались у хворих 3-ї групи. Динамічне спостереження свідчило про відсутність позитивної динаміки щодо зменшення розмірів печінки та нормалізації ехогенності її паренхіми у 50% пацієнтів навіть після досягнення оптимального рівня цільових показників ГК. У більшості підлітків із ЦД1 відмічалася гіпотонія жовчного міхура, а ущільнення стінок жовчного міхура та біліарний сладж частіше спостерігалися у хворих 2 і 3-ї груп.

У 2 і 3-й групах відмічалася підвищена активність аланінамінотрансферази, яка на тлі компенсації ЦД1 знизилася лише в половині хворих. Параметри ліпідограма мали атерогенну спрямованість у всіх хворих незалежно від рівня цільових показників ГК.

**Висновки.** Проведене дослідження показує високу частоту гепатопатії в підлітків з ЦД1, що потребує ретельного динамічного спостереження. До діагностичного алгоритму слід внести неінвазивні дослідження стану гепатобіліарної системи.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** підлітки, цукровий діабет 1-го типу, глікемічний контроль, аланінамінотрансфераза, неалкогольна жирова хвороба печінки, глікогенова гепатопатія.

## **The state of the hepatobiliary system in adolescents with type 1 diabetes mellitus**

**L.A. Strashok<sup>1,2</sup>, S.I. Turchina<sup>1</sup>, M.Yu. Isakova<sup>1,2</sup>, E.M. Zavelya<sup>1,2</sup>, A.V. Yeshchenko<sup>1,2</sup>, M.A. Khomenko<sup>3</sup>, O.V. Buznytska<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>3</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Diabetes mellitus type 1 (DMT1) is one of the diseases in which liver lesions such as glycogenic hepatopathy and hepatic steatosis are frequently observed which makes our study appropriate.

**Purpose** — to study the state of the hepatobiliary system in adolescents with DMT1 based on the results of a biochemical blood test, ultrasound examination of the hepatobiliary system and dynamic monitoring.

**Materials and methods.** The study included 173 adolescents (87 girls and 86 boys aged 10 to 18 years who have DMT1 and were in the endocrinology department of the SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine»). Patients were divided according to the level of glycaemic control targets (GCT): the Group 1 — optimal (glycosylated hemoglobin (HbA1c) <7.0%), the Group 2 — suboptimal (HbA1c = 7.0–9.0%), the Group 3 — high-risk GCT (HbA1c >9.0%). The Control group included 20 healthy adolescents. All patients underwent a biochemical blood test and ultrasound.

**Results.** Most of the examined adolescents had pain, dyspeptic syndromes and an increased size of the liver on ultrasonography regardless of the level of GCT. Ultrasound signs of hepatic steatosis were most often determined in patients with the Group 3. Dynamic observation indicated the absence of positive dynamics in reducing the size of the liver and normalizing the echogenicity of its parenchyma in 50% of patients, even when optimal GCT is reached. The majority of adolescents with DMT1 had hypotension of the gallbladder, and thickening of the gallbladder walls and the presence of biliary sludge were more often observed in patients with Groups 2 and 3.

In the Groups 2 and 3 increased activity of alanine aminotransferase was revealed, which against the background of compensation for DMT1, decreased in only half of the patients. Lipidogram parameters were atherogenic in all patients, regardless of the level of GCT.

**Conclusions.** The study revealed a high incidence of hepatopathy in adolescents with DMT1, which requires careful follow-up. The diagnostic algorithm requires the inclusion of non-invasive tests of the hepatobiliary system.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** adolescents, diabetes mellitus type 1, glycemic control, alanine aminotransferase, non-alcoholic fatty liver disease, glycogenic hepatopathy.

## Вступ

**А**наліз показників здоров'я населення світу, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, засвідчив, що нині кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у всьому світі досягає приблизно 200 млн осіб (2,9%). За цими ж оцінками, 1,1 млн дітей та підлітків (віком 0–19 років) страждають на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1). Щороку кількість нових випадків ЦД1 у дітей та підлітків становить 128 900 [7]. Зокрема, в Україні налічується понад 10 тис. дітей віком до 18 років, у яких діагностовано ЦД1. Показник поширеності ЦД серед дітей віком до 18 років у 2020 р. збільшився порівняно з 2014 р. на 34,9% [22].

Цукровий діабет 1-го типу є одним із захворювань, за якого досить часто спостерігаються ураження печінки. Фізіологічна роль печінки у вуглеводному обміні полягає в поглинанні глюкози, її утилізації у вигляді глікогену, участі в авторегуляції утворення глюкози та активності інсуліну для підтримки нормального рівня глікемії. Під терміном «глікогенова гепатопатія» зазвичай розуміється поєднання погано контрольованого ЦД1, значного підвищення сироваткових амінотрансфераз та інфільтрації печінки глікогеном, за даними гістологічного дослідження [1,6,8,9,18]. Подібний стан у дітей, що поєднується із затримкою росту, гепатомегалією, гіперкортицизмом і затримкою статевого дозрівання, уперше описаний Р. Мауріас у 1930 р. Сьогодні класичний синдром Моріака в дітей практично не трапляється завдяки ранній діагностиці та своєчасному початку лікування ЦД1. Але подальші спостереження показують, що гепатопатія, яка проявляється синдромом Моріака, може не мати «класичної» клінічної симптоматики, що призводить до несвоечасної діагностики [5,11].

Накопичені дані дають змогу констатувати, що ЦД1 істотно частіше є причиною ураження печінки, ніж традиційно вважається. На сьогодні у хворих на ЦД1 описані три варіанти патології печінки: стеатоз, глікогенова гепатопатія і діабетичний гепатосклероз, при цьому два останні є патогномонічними для ЦД1. Патогенез розглянутих захворювань складний і не до кінця вивчений. Важливим фактором є нефізіологічне надходження інсуліну в тканини, особливо в умовах значущих коливань глікемії, імовірно, має значення наявність генетичної схильності [3,9,15,17].

Педіатрична література щодо патології печінки, пов'язаної з ЦД1, малочисельна та обмежується невеликими повідомленнями про випадки симптоматичної дисфункції печінки під час метаболічної декомпенсації та кетозу [1,6,8]. Найчастішою етіологією цих станів є глікогеноз печінки та значно рідше — стеатоз печінки. Але ураження печінки при ЦД1 не можна ігнорувати з огляду на таке: 1) захворювання печінки, насамперед неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), в умовах хронічної гіперглікемії може прогресувати до таких загрозливих станів, як цироз і гепатоцелюлярна карцинома; 2) відсутність чітких уявлень про варіанти ураження печінки при ЦД1 призводить до призначення не виправданих і часто високовартісних досліджень і неефективних лікарських препаратів; 3) відхилення «печінкових» лабораторних показників можуть бути першим сигналом неадекватного глікемічного контролю, що впливає на всі органи-мішені, у тому числі і на структуру та функцію печінки [2,14,16,20,21].

Вищезгадане визначає доцільність детального розгляду патологічних змін печінки, про які недостатньо обізнані як ендокринологи, так і гастроентерологи.

**Мета** дослідження — вивчити стан гепатобіліарної системи в підлітків, хворих на ЦД1, на основі результатів біохімічного дослідження крові, ультразвукового дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи та динамічного спостереження.

## Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 173 підлітки (87 (50,3%) дівчат і 86 (49,7%) хлопців віком від 10 до 18 років), які хворіють на ЦД1 і перебували в ендокринологічному відділенні ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». *Критерій залучення* до дослідження — тривалість ЦД1 більше одного року (від 1 до 16 років). Батьки та пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих проведено відповідно до стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей», затверджених Наказом МОЗ України від 28.02.2023 р. № 413 [12] і Протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (Наказ МОЗ України від 27.04.2006 р. № 254) [13].

Стан вуглеводного обміну проаналізовано за рівнем глікемії протягом доби та показниками глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Хворих поділено на групи за рівнем цільових показників глікемічного контролю (ГК): 1-ша група (34 особи, з них 19 хлопців і 15 дівчат) – оптимальний (HbA1c <7,0%), 2-га група (73 особи, з них 39 хлопців і 34 дівчини) – субоптимальний (HbA1c = 7,0–9,0%), 3-тя група (66 осіб, з них 28 хлопців і 38 дівчат) – показники високого ризику (HbA1c >9,0%) [4]. До контрольної групи залучено 20 здорових підлітків (11 хлопців і 9 дівчат).

Біохімічне дослідження крові проведено уніфікованими методами. Рівні аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) (верхня межа норми АЛТ для хлопців, за рекомендаціями NASPGHAN (2017), дорівнює 26 О/л, а для дівчат – 22 О/л [19]), лужної фосфатази (ЛФ) визначено за допомогою стандартного набору фірми «СпайнЛаб» (Україна) на спектрофотометрі «SOLAR PV 1251С», загального білірубину і його фракцій, загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) у сироватці крові – на напівавтоматичному фотометрі «Cormay Multi» за допомогою стандартних наборів фірми «СпайнЛаб» (Україна). Рівень β-ліпопротеїдів у сироватці крові, що являє собою сумарну кількість холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ), визначено турбодиметричним методом М. Бурштейна і Ф. Самайла. Рівні ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, коефіцієнт атерогенності (КА, Од) розраховано за такими формулами:

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХ} - \text{ХСЛПВЩ} - (\text{ТГ}/2,2);$$

$$\text{ХСЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,29;$$

$$\text{КА} = (\text{ЗХ} - \text{ХСЛПВЩ})/\text{ХСЛПВЩ}.$$

Вивчення стану гепатобіліарної системи передбачало проведення УЗД за загальноприйнятою методикою на апараті «SLE-101 РС» MEDELCOM.

У групах досліджень розраховано середню величину (М), середню помилку показників (m). Для визначення достовірності відмінностей показників використано параметричні та непараметричні критерії: Стьюдента, Вілкоксона–Манна–Уїтні ( $p < 0,05$ ). Для порівняння частотних показників незалежних груп застосовано критерій Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Створення бази даних і статистичну обробку результатів

проведено з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft Excel» і «SPSS 17.0».

Комплекс досліджень проведено відповідно до етичних і морально-правових вимог Статусу Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, схвалено Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

## Результати дослідження та їх обговорення

Під час комплексного обстеження підлітків із ЦД1 встановлено, що значна кількість пацієнтів мали ознаки порушень травної системи у вигляді больового та диспепсичного синдромів (табл. 1). Скарги на біль у правому підребер'ї та епігастрії відмічалися майже в половини хворих незалежно від рівня цільових показників ГК, а в ділянці пупка та в лівому підребер'ї біль турбував третину хворих 3-ї групи, що вдвічі частіше порівняно з пацієнтами 1-ї групи. Біль натще та після їжі вдвічі частіше зустрічались у 2 і 3-й групах хворих порівняно з хворими 1-ї групи. З диспепсичних скарг найчастішими були відрижка і метеоризм, які турбували половину хворих незалежно від рівня цільових показників ГК. У половини пацієнтів 3-ї групи відмічалися нудота та підвищення апетиту, що було достовірно частіше порівняно з хворими 1-ї групи. Незалежно від рівня цільових показників ГК третина пацієнтів скаржилася на закрепи, а у кожного п'ятого хворого були нестійкі випорожнення. У більшості підлітків відмічалася болючість при пальпації у правому підребер'ї, частіше – у 3-й групі хворих. Болючість в епігастрії та лівому підребер'ї була достовірно вищою в пацієнтів 2 і 3-ї груп (рис. 1).

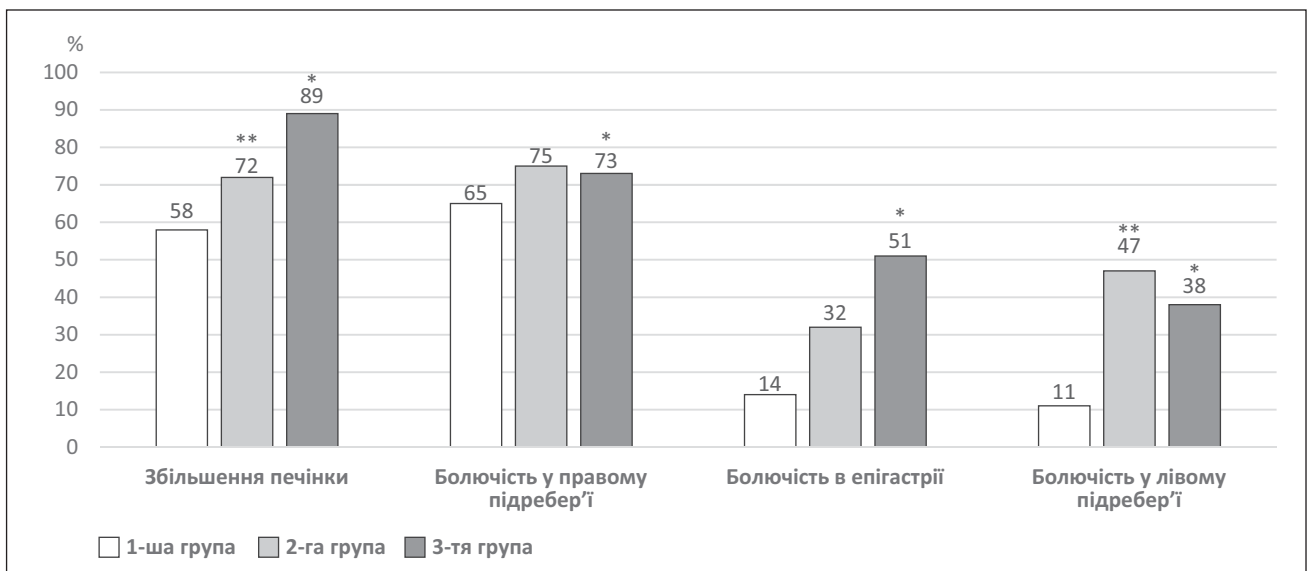
Збільшення розмірів печінки за результатами УЗД (рис. 2) визначалось у більшості хворих незалежно від рівня цільових показників ГК, але достовірно частіше в пацієнтів із цільовими показниками ГК високого ризику. УЗД-ознаки стеатозу печінки (помірна гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми та зменшення звукопровідності) найчастіше визначались у хворих з цільовими показниками ГК високого ризику як відносно пацієнтів з оптимальним, так і відносно хворих із субоптимальним рівнем цільових показників ГК. Водночас виражене збільшення печінки в поєднанні з підвищеною ехогенністю паренхіми при УЗД не дає змо-

Таблиця 1

Скарги обстежених хворих залежно від ступеня компенсації цукрового діабету 1-го типу, (M±m)%

Скарга		1-ша група n=34	2-га група n=73	3-тя група n=66
Апетит	↑	31±8	36±3	49±3*
	↓	25±7	27±4	32±4
Нудота		36±8	37±3	52±3*
Блювання		12±5	27±4	23±4
Печія		27±7	31±4	37±4
Відрижка		58±8	42±3	62±3
Метеоризм		48±8	58±3	61±3
Закреп		27±7	31±4	34±4
Нестійкі випорожнення		22±7	36±3	33±4
Біль в епігастрії		36±8	48±3	45±3
Біль у правому підребер'ї		56±8	47±3	49±3
Біль у лівому підребер'ї		17±6	27±4	33±4*
Біль у ділянці пупка		14±6	21±4	32±4*
Біль після їжі		21±5	42±3**	46±4*
Біль натще		6±4	33±4***	29±3*

Примітки: \* — статистична значущість між 1 і 3-ю групами (p<0,05); \*\* — статистична значущість між 1 і 2-ю групами (p<0,05); \*\*\* — статистична значущість між 2 і 3-ю групами (p<0,05).



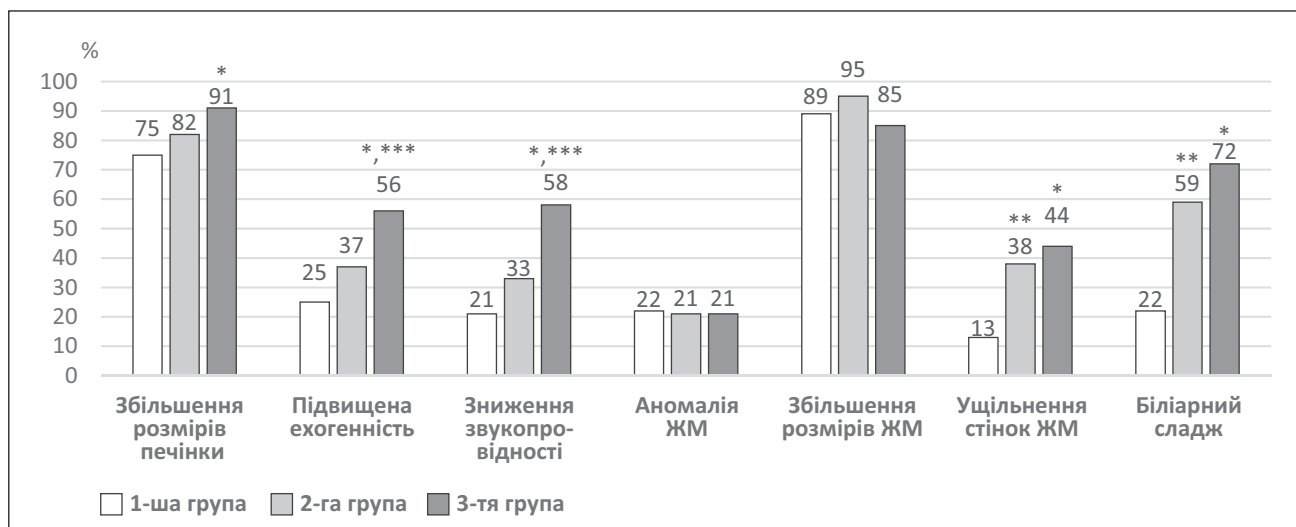
Примітки: \* — статистична значущість між 1 і 3-ю групами (p<0,05); \*\* — статистична значущість між 1 і 2-ю групами (p<0,05).

Рис. 1. Об'єктивні симптоми обстежених хворих залежно від ступеня компенсації цукрового діабету 1-го типу

ги надійно відрізнити глікогеноз від стеатозу [6,8]. Динамічне спостереження хворих (частка повторних звернень — 40%) засвідчило відсутність позитивної динаміки щодо зменшення розмірів печінки та нормалізації ехогенності її паренхіми практично у 50% пацієнтів навіть після досягнення оптимального рівня цільових показників ГК. Це опосередковано може свідчити про формування або поєднання стеатозу печінки та глікогенової гепатопатії в підлітків з ЦД1. За результатами нашого дослідження, гепатопатії в таких підлітків виявлялися значно частіше, ніж за літературними даними [1,9]. Це може бути пов'язане з тим, що у хворих, які спостерігалися протягом останнього року,

було досить складно досягнути стану компенсації як з патофізіологічних причин (підлітковий вік, якому притаманний нестабільний перебіг хвороби, тривалий психоемоційний стрес, обумовлений воєнними діями в Україні), так і з соціальних (перебування на окупованих територіях, переїзд у межах країни, вимушена еміграція до інших країн, неможливість своєчасної та адекватної медичної допомоги, похибки в самоконтролі психологічного, технічного та економічного характеру).

Щодо ехометричних ознак змін жовчовивідної системи можна констатувати превалювання гіпотонії жовчного міхура (89–95%) у всіх хворих з ЦД1 незалежно від рівня цільових показ-



Примітки: \* — статистична значущість між 1 і 3-ю групами ( $p < 0,05$ ); \*\* — статистична значущість між 1 і 2-ю групами ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — статистична значущість між 2 і 3-ю групами ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 2.** Частота і характер порушень гепатобілярної системи в підлітків із цукровим діабетом 1-го типу на підставі ультразвукового дослідження органів черевної порожнини залежно від компенсації захворювання

Таблиця 2

**Біохімічні показники крові залежно від ступеня компенсації цукрового діабету 1-го типу в підлітків, ( $M \pm m$ )%**

Біохімічний показник	Контрольна група (нормативні показники) n=20	1-ша група n=34	2-га група n=73	3-тя група n=66
Загальний білірубін, мкмоль/л	до 20,5	13,95±0,59	13,11±0,30	13,43±0,24
ЗХ, ммоль/л	4,21±0,10	4,83±1,04	5,11±0,86	5,30±0,11
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,62±0,03	1,81±0,33	1,81±0,05	1,66±0,03*
$\beta$ -ліпопротеїди, г/л	6,0±0,20	7,09±1,98	8,16±2,27	8,88±1,9*
ТГ, ммоль/л	0,95±0,09	0,85±0,44	1,05±0,38	1,14±0,29
ХСЛПНЩ, ммоль/л	0,30±0,02	0,38±0,21	0,48±0,16	0,53±0,22
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	2,26±0,09	2,57±0,95	2,83±0,76	2,91±0,91
КА, відн. од.	2±0,04	1,53±0,66	1,76±0,59	1,94±0,63
АЛТ, Од/л	хлопці: <26 дівчата: <22	24,3±7,41 22,6±5,31	28,86±2,27 27,6±4,32	26,53±0,41 30,6±7,69
АСТ, Од/л	до 42	24,6±7,9	30,25±3,31	24,67±7,41
АСТ/АЛТ	0,9–1,33	1,09±0,24	1,05±0,28	0,95±0,29
ЛФ, Од/л	до 645	378±144	357±164	299±152

Примітка: \* — статистична значущість між 1 і 3-ю групами ( $p < 0,01$ ).

ників ГК, що часто супроводжувалося болем у правому підбер'ї, тобто мало клінічні прояви. Аномалії форми жовчного міхура траплялися з однаковою частотою у всіх групах хворих. Ущільнення стінок жовчного міхура та біліарний сладж у ньому достовірно частіше спостерігалися у 2 і 3-й групах хворих. Це може бути передумовою формування у подальшому жовчнокам'яної хвороби.

Аналіз біохімічних показників у хворих на ЦД1 (табл. 2) виявив дещо підвищену активність ферментів (АСТ, АЛТ) у 2 і 3-й групах хворих порівняно з 1-ю групою пацієнтів. Параметри ліпідограми мали атерогенну спрямованість у всіх хворих незалежно від рівня цільових показників ГК. Статистичної значущості між 1 і

3-ю групами пацієнтів досягли лише показники вмісту  $\beta$ -ліпопротеїдів і ХСЛПВЩ.

Індивідуальний аналіз змін ліпідного спектра крові у всіх хворих на ЦД1 показав, що достовірно частіше ці показники відрізнялися від норми у 2 і 3-й групах порівняно з 1-ю групою (табл. 3). Середній вміст ХСЛПВЩ в усіх групах визначався в межах нормативних значень, що закономірно відобразилося нормативним значенням КА. Слід зазначити, що рівень ХСЛПВЩ достовірно частіше був нижчим за нормативні показники, а вміст  $\beta$ -ліпопротеїдів та ТГ достовірно частіше був вищим у 2 і 3-й групах порівняно з 1-ю групою. Таким чином, незалежно від рівня цільових показників ГК у пацієнтів з ЦД1 має місце високий ризик

Таблиця 3

**Частота змін біохімічних показників крові  
залежно від ступеня компенсації цукрового діабету 1-го типу в підлітків (%)**

Показник	1-ша група n=34	2-га група n=73	3-тя група n=66	$\chi^2$
↑ЗХ, ммоль/л	62	88	89	* 0,001 **0,001
↑β-ліпопротеїди, г/л	62	85	95	*0,02 **0,03
↑ТГ, ммоль/л	24	48	64	*0,001 **0,001
↓ХСЛПВЩ, ммоль/л	17	24	60	*0,001 **0,001
↑ХСЛПНЩ, ммоль/л	56	71	82	*0,005
↑ХСЛПДНЩ, ммоль/л	56	76	82	**0,005
↑АЛТ, Од/л	26	49	48	0,05 0,05
↑АСТ/АЛТ	20	15	15	—

Примітки: \* — порівняння частоти ознаки між 1 і 3-ю групами хворих; \*\* — порівняння частоти ознаки між 1 і 2-ю групами хворих.

атерогенезу, що призводить як до мікро-, так і до макроангіопатій. Проатерогенні зміни ліпідного профілю є маркером і фактором ризику формування НАЖХП, прогресування якої, на відміну від глікогенової гепатопатії, зумовлює фіброзні зміни в печінці, які можуть спричинити цироз печінки.

Стосовно активності АЛТ слід зазначити, що у 1-й групі хворих підвищення її рівня визначалось у 2 рази рідше порівняно з 2 і 3-ю групами. Лише у 2,3% підлітків із ЦД1 рівень АЛТ був вищим за верхню межу норми більше ніж у 2 рази. Після досягнення оптимального рівня цільових показників ГК у цих хворих активність АЛТ знизилася, що зазвичай і відбувається при глікогеновій гепатопатії. Взагалі, активність АЛТ підвищується як при глікогеновій гепатопатії, так і при стеатозі печінки. Але швидкість нормалізації цього показника більша при глікогеновій гепатопатії і відбувається протягом кількох днів після досягнення цільових показників ГК. При стеатозі печінки активність АЛТ, як правило, не перевищує збільшення верхньої межі норми у 2 рази [16,17,20]. На жаль, лише в половини хворих за умов динамічного спостереження відбулося зниження активності АЛТ на тлі компенсації ЦД1. Це співпадало зі стабільним збільшенням печінки та підвищенням ехогенності її паренхіми за даними УЗД. Звертає на себе увагу, що майже в кожного п'ятого підлітка з ЦД1 незалежно від рівня цільових показників ГК співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітиса) становить  $\geq 1,3$ , що вважається маркером формування фібротичних змін у печінці [17]. Це дуже небезпечний показник, тому ретельне вивчення морфофункціонального стану печін-

ки слід проводити незалежно від рівня цільових показників ГК.

### Висновки

Больовий синдром у підлітків, хворих на ЦД1, проявлявся болем у правому підребер'ї (50%) та в епігастральній ділянці (30%). У диспепсичному синдромі у хворих із ЦД1 найчастіше спостерігалися відрижка (60%), метеоризм (50%), у 30% хворих відмічалася нудота, печія та закрепи. Диспепсичні скарги дещо частіше фіксувались у підлітків із ЦД1 при цільових показниках ГК високого ризику.

У підлітків із ЦД1 збільшення печінки за фізикальними даними та УЗД визначалося у 75% при оптимальному рівні цільових показників ГК, у 82% — при субоптимальному, у 91% — при цільових показниках ГК високого ризику. Підвищення ехогенності паренхіми печінки збільшувалося від 25% у групі хворих з оптимальним рівнем цільових показників ГК до 56% у групі пацієнтів з цільовими показниками ГК високого ризику ( $p < 0,05$ ).

Досягнення цільового показника ГК у 50% пацієнтів із гепатопатією не призводило до нормалізації розмірів печінки та ехогенності її паренхіми. При цьому зберігалось підвищення активності АЛТ у сироватці крові. Це опосередковано може свідчити про поєднання глікогенової гепатопатії та стеатозу печінки.

У більшості підлітків із ЦД1 під час УЗД виявлялася гіпотонія жовчного міхура, яка не залежала від рівня цільових показників ГК. Після втрати цільового показника ГК частіше визначались ущільнення стінок жовчного міхура та біліарний сладж, що може бути підґрунтям формування жовчнокам'яної хвороби.

У всіх підлітків із ЦД1 відмічалася атерогенна дисліпідемія, яка частіше траплялася у хворих із субоптимальним рівнем цільових показників ГК і при цільових показниках ГК високого ризику.

У 20% підлітків із ЦД1 визначалося підвищення коефіцієнта АСТ/АЛТ (де Рітиса), що є маркером формування фіброзних змін у печінці.

Отже, у дослідженні виявлено високу частоту гепатопатії в підлітків із ЦД1, що потребує ретельного динамічного спостереження. До діагностичного алгоритму слід внести неінвазивні тести, які можуть із високою інформативністю диференціювати глікогенову гепатопатію від стеатозу печінки. Діабетичний глікогеноз

печінки є доброякісним станом, який має тенденцію швидко редукувати у відповідь на встановлення цільових показників ГК, і немає повідомлень про прогресування його у фіброз. Але стеатоз печінки може спровокувати запальну реакцію, яка призводить до стеатогепатиту та фіброзу печінки. Виявлення стеатозу печінки на ранній стадії в підлітків із ЦД1 може приводити до зворотного розвитку стеатозу за рахунок належного цільового показника ГК, виконання дієтичних вимог, адекватних віку фізичних навантажень і застосування гепатопротекторних препаратів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al-Hussaini AA, Sulaiman NM, Alzahrani MD, Alenizi AS, Khan M. (2012). Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. *BMC Pediatr.* 12: 160. doi: 10.1186/1471-2431-12-160.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 67(1): 328–357. doi: 10.1002/hep.29367.
- Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, BueValleskey JM, Hoogwerf BJ et al. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 19(11): 1630–1634. doi: 10.1111/dom.12973.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K et al. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 19 Suppl 27: 105–114. doi: 10.1111/pedi.12737.
- Elzubeir A, Alam S, Sington J. (2021). Image of the month: Mauriac variant: a rare complication of poorly controlled diabetes. *Clin Med (Lond).* 21(1): 76–77. doi: 10.7861/clinmed.2020-0826.
- Gaiani S, Avogaro A, Bombonato GC, Bolognesi M, Amor F, Vigili de Kreutzenberg S et al. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. *J Ultrasound.* 12(1): 1–5. doi: 10.1016/j.jus.2008.12.002.
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10<sup>th</sup> edn.* Brussels, Belgium. URL: <https://www.diabetesatlas.org>.
- Irani NR, Venuogopal K, Kontorinis N, Lee M, Sinniah R, Bates TR. (2015). Glycogenic hepatopathy is an under-recognized cause of hepatomegaly and elevated liver transaminases in type 1 diabetes mellitus. *Intern Med J.* 45(7): 777–779. doi: 10.1111/imj.12807.
- Jiang S, Tang X, Wang K, Liang Y, Qian Y, Lu C et al. (2019). Hepatic functional and pathological changes of type 1 diabetic mice in growing and maturation time. *J Cell Mol Med.* 23(8): 5794–5807. doi: 10.1111/jcmm.14504.
- Julián MT, Alonso N, Ojanguren I, Pizarro E, Ballestar E, Puig-Domingo M. (2015). Hepatic glycogenesis: An underdiagnosed complication of diabetes mellitus?. *World J Diabetes.* 6(2): 321–325. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.321.
- Khoury J, Zohar Y, Shehadeh N, Saadi T. (2018). Glycogenic hepatopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 17(2): 113–118. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.02.006.
- MOZ Ukrainy (2023). Standart medychnoi dopomohy «Tsukrovyy diabet u ditei». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 28.02.2023 No. 413. [МОЗ України (2023). Стандарт медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.02.2023 № 413].
- MOZ Ukrainy. (2006). Protokol nadannia medychnoi dopomohy ditiam za spetsialnistiu «Dytiacha endokrynolohiia». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 27.04.2006 No. 254 iz zminamy, vnesenymy zghidno z Nakazamy Ministerstva okhorony zdorovia vid 03.02.2009 No. 55, vid 07.10.2013 No. 864. [МОЗ України (2006). Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.04.2006 № 254 із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я від 03.02.2009 № 55, від 07.10.2013 № 864].
- Murata F, Horie I, Ando T, Isomoto E, Hayashi H, Akazawa S et al. (2012). A case of glycogenic hepatopathy developed in a patient with new-onset fulminant type 1 diabetes: the role of image modalities in diagnosing hepatic glycogen deposition including gradient-dual-echo MRI. *Endocr J.* 59(8): 669–676. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0081.
- Regnell SE, Lernmark Å. (2011). Hepatic steatosis in type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud.* 8(4): 454–467. doi: 10.1900/RDS.2011.8.45417.
- Stadler M, Bollow E, Fritsch M, Kerner W, Schuetz-Fuhrmann I, Krakow D et al. (2017). Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis

- of the German/Austrian DPV database. *Diabetes Obes Metab.* 19(8): 1171–1178. doi: 10.1111/dom.12929.
17. Tilg H, Moschen AR, Roden M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 14(1): 32–42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147.
18. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S et al. (2006). Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol.* 30(4): 508–513. doi: 10.1097/0000478-200604000-00012.
19. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R et al. (2017). NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 64(2): 319–334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
20. West J, Brousil J, Gazis A, Jackson L, Mansell P, Bennett A et al. (2006). Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *QJM.* 99(12): 871–876. doi: 10.1093/qjmed/hcl116.
21. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E et al. (2019). Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 69(6): 2672–2682. doi: 10.1002/hep.30251.
22. Zelinska NB, Rudenko NG, Globa EV, Rudenko OV, Grishchenko KV, Kavetska YS. (2021). Diseases of the endocrine system in children in Ukraine and the provision of specialized care to pediatric patients in 2020. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology.* 2: 4–14. doi: 10.30978/ujpe2021-2-4.

**Відомості про авторів:**

**Страшок Лариса Анатоліївна** — д.мед.н., проф., зав. відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; проф. каф. педіатрії та неонатології № 3 ХНМУ. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-9683-4776>.

**Турчина Світлана Ігорівна** — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділу ендокринної патології та статевого дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>.

**Ісакова Марина Юрійівна** — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та неонатології № 3 ХНМУ; ст.н.с. відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0002-7014-7417>.

**Завеля Еліна Михайлівна** — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та неонатології № 3 ХНМУ; ст.н.с. відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0001-9887-0159>.

**Щенко Алла Валентинівна** — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; доц. каф. педіатрії та неонатології № 3 ХНМУ. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А; тел. +38 (057) 262-70-45. <https://orcid.org/0000-0002-8536-1643>.

**Хоменко Маргарита Андріївна** — доктор філософії, асистент каф. педіатрії ХНУ ім. В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0003-4747-3828>.

**Бузницька Олена Вікторівна** — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії ХНУ ім. В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0001-6293-1933>.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.