

DOI: 10.26693/jmbs03.05.110

УДК 616.342-002+616.379-008.64:616-099

Майкова Т. В., Волошин О. І., Шкляр С. П., Власенко Є. О.

СИНДРОМ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Дніпропетровська державна академія фізичної культури і спорту, Дніпро, Україна

ibolit@i.ua

Увагу клініцистів все частіше привертають особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні з цукровим діабетом, причинно-наслідкові взаємини, структурно-функціональні зміни органів гепатобіліарної зони та шляхи до терапевтичної тактики. При обстеженні 66 хворих на цукровий діабет в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки виявлено синдром ендогенної інтоксикації у 83,8% пацієнтів з цукровим діабетом I типу та 74,3% пацієнтів з цукровим діабетом II типу. При обстеженні хворих I групи діабетична мікроангіопатія, що проявлялась проліферативною ретинопатією та/або нефропатією, встановлена у 80,6% випадків, макроангіопатія – у 32,3%, нейропатія – у 67,7%. Серед пацієнтів II групи діабетична мікроангіопатія спостерігалась у 62,9%, макроангіопатія – у 20,0%, нейропатія – у 62,9% хворих, частота якої асоціювалась з тривалістю захворювання на цукровий діабет ($r = 0,51$; $p < 0,04$). Доведено, що ендотоксемія є обтяжуючим фактором у прогресуванні фіброзу печінки, і розвитку ускладнень цукрового діабету, зокрема мікроангіопатії та нейропатії. Виявлені патогенетичні особливості цукрового діабету при поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки дозволять вирішити питання терапевтичної тактики.

Ключові слова: цукровий діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз печінки, ендотоксемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом статті з однойменною назвою. Стаття є фрагментом науково-дослідницької теми «Науково-теоретичні основи інноваційних технологій у фізичному вихованні різних груп населення», № державної реєстрації 0113U001406.

Вступ. Прогресуюче розповсюдження цукрового діабету (ЦД) становить реальну загрозу для якості життя пацієнтів, обтяжуючи стан інших органів і систем організму, що потребує уваги не тільки ендокринологів, а й фахівців інших спеціальностей.

Згідно з оцінками Міжнародної федерації діабету, в 2015 році поширеність цієї хвороби в Європі серед дорослого населення склала 7,3%, що рівнозначно 59,8 млн осіб, а за прогнозами ВООЗ ЦД буде займати сьоме місце серед причин смертності в 2030 році [7, 12].

В Україні, за даними статистичних звітів Центру медичної статистики МОЗ, приріст показника поширеності ЦД за 2003–2013 рр. склав 55,1%, отже, поширеність цукрового діабету в Україні збільшилася у 2 рази за 10 років, особливо серед міського населення [5].

Результатом поєднання в різних комбінаціях метаболічних ризик-факторів, зокрема, ЦД, є одним з факторів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [1]. За даними R. M. Williamson, A. Ahmed у пацієнтів з СД поширеність НАЖБП досягає 40–70% [6, 14].

Наявність цукрового діабету у хворих на НАЖХП є несприятливим прогностичним критерієм розвитку фіброзу печінки [9, 10]. Увагу клініцистів все більш привертають особливості клінічного перебігу НАЖХП у поєднанні з ЦД, причинно-наслідкові взаємини, структурно-функціональні зміни органів гепатобіліарної зони та шляхи до терапевтичної тактики. Між тим, терапевтичні рішення не завжди є ефективними, що викликає потребу в аналізі причин і пошуку можливостей їх запобігання.

Метаболічні порушення, що супроводжують ЦД, пов'язані з накопиченням у крові патологічно високих концентрацій продуктів вуглеводного і ліпідного обміну, проміжних метаболітів і аномальних сполук: окислених ліпопротеїнів, глікозильованих білків, продуктів життєдіяльності гіпоксичних тканин, тощо. Токсичні властивості їх можуть привести до виснаження детоксикуючої системи з подальшим розвитком ендогенної інтоксикації (ЕІ) [3, 11, 13]. Оскільки однією з ланок детоксикуючої системи є печінка, представило інтерес вивчити наявність ендотоксемії та її роль у перебігу НАЖХП у хворих на цукровий діабет.

Мета дослідження. Дослідити маркери ендотоксемії та визначити характер їх впливу на перебіг на цукрового діабету в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Об'єкт і методи дослідження. На базі Медичного центру амбулаторного обслуговування дітей і дорослих «Доктрина» (м. Дніпро) обстежено 66 пацієнтів у віці ($51,5 \pm 2,0$) років з цукровим діабетом в поєднанні з НАЖХП. В залежності від типу ЦД хворі поділені на 2 групи: I – 31 хворий з ЦД 1 типу, II група – 35 пацієнтів з ЦД 2 типу. В обох групах переважали жінки: 71,0% та 65,7%, відповідно. У всіх пацієнтів визначено відхилення індексу маси тіла (ІМТ) від фізіологічної норми. Так, ожиріння I ступеня встановлено у 25,8% пацієнтів I групи, II ступеня – у 48,4%, III ступеня – у 12,9%, надлишкова маса тіла – у 12,9% хворих. Серед пацієнтів II групи ожиріння I ступеня встановлено у 48,6%, II ступеня – у 37,1%, III ступеня – у 2,9%, надлишкова маса тіла – у 11,4%. Незалежно від типу ЦД при біохімічному дослідженні крові у всіх пацієнтів спостерігалися дисліпідемія та посилена активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази. Маркери вірусних гепатитів В та С не виявлені у жодного пацієнта.

Цукровий діабет діагностували за класифікацією ВООЗ (1999) [8]. Глікемічний статус пацієнтів визначався за рівнем глікемії натще, за допомогою глюкозоксидантного методу, глікемічного профілю при вимірюванні рівня глюкози у венозній крові у ранкові часи, днем та перед сном, наявністю глюкозурії, інтегрованого показника компенсації вуглеводного обміну – глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) з використанням набору «Діабет-тест».

Ультразвукова еластографія печінки проводилася транскутанним доступом, методом Real-Time Sonoelastography TSE RTSE (SE), трансдюсером для лінійного сканування L-14,5 (5 14 МГц) при використанні ультразвукового сканера Premium-класу «Sonix Touch» (Ultrasonix, Канада). Ступінь фіброзу оцінювали відповідно до шкали Metavir.

Наявність ендотоксемії визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) у плазмі за Ніколайчуком В. В. [4], концентрації малонітрату діальдегіду (МДА) в плазмі та еритроцитах [2].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики,

реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0 for Windows.

Результати дослідження та їх обговорення.

В I групі в залежності від стану вуглеводного обміну у фазі компенсації ЦД знаходилось 48,4% хворих, в яких рівень HbA_{1c} склав ($5,5 \pm 0,05$)%, фаза субкомпенсації встановлена у 38,7% пацієнтів з рівнем HbA_{1c} ($6,4 \pm 0,6$)%, декомпенсації – у 12,9% з рівнем HbA_{1c} ($9,2 \pm 0,8$)%. При цьому рівень декомпенсації асоціювався з тривалістю захворювання на ЦД ($r = 0,64$; $p < 0,03$) та віком хворих ($r = 0,61$; $p < 0,05$).

В II групі у 25,7% хворих встановлена фаза компенсації ЦД при рівні HbA_{1c} ($6,3 \pm 0,3$)%, у 40,0% – фаза субкомпенсації, під час якої рівень HbA_{1c} склав ($7,5 \pm 0,2$)%, у 34,3% – декомпенсації з рівнем HbA_{1c} ($12,2 \pm 0,6$)%.

При обстеженні хворих I групи діабетична мікроангіопатія, що проявлялась проліферативною ретинопатією та/або нефропатією, встановлена у 80,6% випадків, макроангіопатія – у 32,3%, нейропатія – у 67,7%.

Серед пацієнтів II групи діабетична мікроангіопатія спостерігалась у 62,9%, макроангіопатія – у 20,0%, нейропатія – у 62,9% хворих, частота якої асоціювалась з тривалістю захворювання на ЦД ($r = 0,51$; $p < 0,04$).

Під час еластографії печінки у 29,0% хворих I групи виявлений I ступінь фіброзу, переважно у V сегменті печінки, у 41,9% – I та II ступені, переважно у IV, V та VII сегментах, у 25,8% – II та III ступені фіброзу. Серед пацієнтів II групи 14,3% фіброз не виявлений, у 40,0% хворих виявлений I ступінь фіброзу, переважно у V та VII сегментах печінки, у 34,3% – I та II ступені, переважно у IV, V та VII сегментах, у 8,6% – II та III ступені фіброзу, які локалізувались у всіх сегментах, у 2,9% хворих спостерігався III ступінь фіброзу.

При аналізі показників EI ознаки її встановлені у 83,8% хворих I групи та 74,3% – II, що підтверджується зростанням рівня МСМ та МДА (табл.).

При цьому рівень МСМ у пацієнтів I групи зростав на 27,1% ($p < 0,001$), МДА у плазмі крові – на 29,0% ($p < 0,01$), у еритроцитах – на 28,1% ($p < 0,001$). Причому підвищення рівня МСМ у плазмі відбувалось зі зростанням рівня HbA_{1c} ($r = 0,68$; $p < 0,001$) та глікемії ($r = 0,86$; $p < 0,001$).

З другого боку, зі зростанням вмісту МСМ збільшувалась частота виявлення ретинопатії ($r = 0,74$; $p < 0,001$) та нейропатії ($r = 0,68$; $p < 0,001$). Саме з МСМ у пацієнтів цієї групи корелював ступінь фіброзу печінки ($r = 0,93$; $p < 0,001$). З вмістом МСМ прямо корелював рівень МДА у плазмі ($r = 0,89$; $p < 0,001$) та еритроцитах ($r = 0,86$; $p < 0,001$), що підтверджує його відому роль у розвитку синдрому EI.

Таблиця – Характеристика показників ендокринологічних показників у обстежених хворих

Показник, од виміру	Контрольна група (n = 20)	Характер стану	I група (n = 31)		II група (n = 35)	
			%	M ± m	%	M ± m
МСМ, мг/л	445,6 ± 18,2	норма	16,2	438,4 ± 12,2	31,4	490,9 ± 11,5
		підвищення	83,8	611,4 ± 15,8 ¹	68,6	578,3 ± 5,6 ¹
МДА у плазмі, ммоль/мл	2,08 ± 0,07	норма	22,6	1,64 ± 0,10	25,8	2,01 ± 0,03
		підвищення	77,4	2,93 ± 0,13 ¹	74,2	2,75 ± 0,08 ¹
МДА в еритроцитах, ммоль/мл	30,0 ± 1,04	норма	19,4	24,6 ± 1,6	28,6	28,06 ± 0,97
		підвищення	80,6	41,7 ± 1,7 ¹	71,4	36,43 ± 0,63 ¹

Примітка: ¹ – p < 0,001 – достовірність розходжень між показниками хворих та осіб контрольної групи.

В свою чергу концентрація МДА як у плазмі, так і еритроцитах підвищувалась зі зростанням глікемії (r = 0,77; p < 0,001 та r = 0,86; p < 0,001), а надлишкове накопичення МДА у еритроцитах було більш характерним для хворих на ЦД з незадовільним глікемічним контролем (r = 0,65; p < 0,007). З підвищенням МДА зростали ступінь фіброзу печінки (r = 0,72; p < 0,001) та частота мікроангіопатії (r = 0,48; p < 0,03) і нейропатії (r = 0,67; p < 0,002).

У хворих II групи зростання МСМ відбувалось на 29,8% (p < 0,001), МДА плазми крові – на 32,2% (p < 0,001), МДА у еритроцитах на 21,4% (p < 0,001).

Кореляційний аналіз дозволив визначити прямий взаємозв'язок між рівнем МСМ у плазмі та глікемії (r = 0,89; p < 0,001), HbA1c (r = 0,66; p < 0,001). З підвищенням вмісту МСМ зростали ступінь фіброзу печінки (r = 0,78; p < 0,001) та частота виявлення ретинопатії (r = 0,47; p < 0,01).

Рівень МДА у плазмі також корелював з HbA1c (r = 0,81; p < 0,004) та рівнем глікемії (r = 0,50; p < 0,004), ступенем фіброзу печінки (r = 0,60; p < 0,005), частотою виявлення ретинопатії (r = 0,55; p < 0,001) та нейропатії (r = 0,68; p < 0,002).

Концентрація МДА у еритроцитах підвищувалась у пацієнтів з незадовільною компенсацією ЦД 2 типу (r = 0,62; p < 0,001), корелювала зі ступенем фіброзу печінки (r = 0,42; p < 0,05), частотою виявлення мікроангіопатії (r = 0,83; p < 0,001) та нейропатії (r = 0,80; p < 0,001).

Таким чином, доведений вплив синдрому ЕІ як на клінічні прояви ЦД, так і рівень фіброзу печінки, що потребує подальшого вивчення цього аспекту проблеми з метою розробки підходів до цілеспрямованої корекції.

Висновки

1. Поєднання цукрового діабету I типу з неалкогольною жировою хворобою печінки супроводжується у 83,8% хворих синдромом ендокринологічної інтоксикації, який асоціюється зі зростанням рівня HbA1c (r = 0,68; p < 0,001) і глікемії (r = 0,86; p < 0,001), сприяє розвитку ретинопатії (r = 0,74; p < 0,001), нейропатії (r = 0,68; p < 0,001) та підвищенню ступеню фіброзу печінки (r = 0,93; p < 0,001).
2. При цукровому діабеті II типу в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки ендотоксемія спостерігається у 74,3% пацієнтів, посилюється при незадовільній компенсації цукрового діабету (r = 0,62; p < 0,001), обумовлює розвиток мікроангіопатії (r = 0,55; p < 0,001), нейропатії (r = 0,68; p < 0,002) та сприяє зростанню ступеня фіброзу печінки (r = 0,78; p < 0,001).
3. Надлишковий рівень маломолекулярного діальдегіду в еритроцитах у пацієнтів з незадовільним глікемічним контролем вказує на зниження еритроцитарного буферу в нейтралізації ендотоксинів, що потребує відповідної терапевтичної тактики.

Перспективи подальших досліджень. В перспективі планується розробити підходи для лікувальної тактики хворих на цукровий діабет в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки, спрямовані для подолання ендотоксемії.

References

1. Bakulya YG, Sandler YuG, Vynnytskaya EV, Keyyan VA, Rodyonova SV, Rotyn DL. Sakharnyy dyabet y nealkogolnaya zhyrovaya bolezn pecheny: grany sopryazhennosti. *Terapevtycheskyy arkhiv*. 2017; 89 (2): 59-65. [Russian].
2. *Biokhimichni ta biofizychni metody otsinky porushen oksylyuvalnogo gomeostazu v osib, shcho zaznaly radiotsynogo vplyvu vnaslidok avariyi na ChAES: metod rekomendatsiyi*. Ukladachi: Ovsyannikova MM, Alohina SM, Drobinska OV, ta in. K, 1999. 6 s. [Ukrainian].
3. Botsyurko VI, Gryb VA, Gerasymchuk RD, Erstenyuk AM. Endogenna intoksykatsiya ta oksydatyvnyy stres u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu, uskladnenyy poli nevropatiyeyu. *Arkhiv klinichnoyi medytsyny*. 2010; 1: 22-5. [Ukrainian].
4. Nykolaychuk VV, Moyn VM, Kyrkovskyy LY. Sposob opredelenyya «srednykh molekul». *Lab delo*. 1991; 4: 13-8. [Russian].

5. Tkachenko VI. Analiz poshyrenosti ta zakhvoryuvanosti na tsukrovyy diabet sered naselennya svitu ta Ukrayiny za 2003–2013 rr. *Liky Ukrayiny*. 2014; 14 (21): 55-9. [Ukrainian].
6. Ahmed A, Perumpail RB, Harrison SA. High prevalence of hepatic fibrosis in the setting of coexisting diabetes and hepatic steatosis: A case for selective screening in the general population? *Hepatology*. 2016; 63 (1): 20-2. PMID: 26452752. DOI: 10.1002/hep.28277.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
8. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Geneva, 1999. 59 p.
9. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, Bettencourt R, Brouha S, Sirlin CB, Loomba R. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43 (1): 83-95. PMID: 26369383. PMCID: PMC4673036. DOI: 10.1111/apt.13405.
10. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis Stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD After Up to 33 Years of Follow-Up. *Hepatology*. 2015 May; 61 (5): 1547-54. PMID: 25125077. doi: 10.1002/hep.27368.
11. Januszewski AS, Thomas MC, Chung SJ, Karschikus CS, Rowley KG, Nelson C, O'Neal D, Wang Z, Best JD, Jenkins AJ. Plasma low-molecular weight fluorescence in type 1 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun; 1043: 655-61. PMID: 16037289. DOI: 10.1196/annals.1333.074.
12. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov; 3 (11): e442. PMID: 17132052. PMCID: PMC1664601. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
13. Sharp PS, Rainbow S, Mukherjee S. Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabet Med*. 2003; 20 (7): 575-9. PMID: 12823240. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00973.x>.
14. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011; 34 (5): 1139-44. PMID: 21478462. PMCID: PMC3114489. DOI: 10.2337/dc10-2229.

УДК 616.342-002+616.379-008.64:616-099

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Майкова Т. В., Волошин А. И., Шкляр С. П., Власенко Е. О.

Резюме. Внимание клиницистов все более привлекают особенности клинического течения неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с сахарным диабетом, причинно-следственные отношения, структурно-функциональные изменения органов пищеварительной зоны и пути терапевтической тактики. При обследовании 66 больных сахарным диабетом в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени выявлен синдром эндогенной интоксикации в 83,8% пациентов с сахарным диабетом I типа и 74,3% пациентов с сахарным диабетом II типа. При обследовании больных I группы диабетическая микроангиопатия, проявляющаяся пролиферативной ретинопатией и / или нефропатией, установлена в 80,6% случаев, макроангиопатия – в 32,3%, нейропатия – в 67,7%. Среди пациентов II группы диабетическая микроангиопатия наблюдалась в 62,9%, макроангиопатия – в 20,0%, нейропатия – в 62,9% больных, частота которой ассоциировалась с длительностью заболевания сахарного диабета ($r = 0,51$; $p < 0,04$). Доказано, что эндотоксемия является отягчающим фактором в прогрессировании фиброза печени, так и развития осложнений сахарного диабета, в частности микроангиопатии и нейропатии. Выявленные патогенетические особенности сахарного диабета при сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени позволят решить вопрос терапевтической тактики.

Ключевые слова: сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, эндотоксемия.

UDC 616.342-002+616.379-008.64:616-099

Endogenous Intoxication Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus in Combination with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Maykova T. V., Voloshin O. I., Shklyar S. P., Vlasenko E. O.

Abstract. The progressive proliferation of diabetes mellitus is a real threat to the quality of life of patients, aggravating the condition of other organs and systems of the body, which requires attention not only of endocrinologists, but also of specialists of other specialties. The importance of clinicians is increasingly attracted by the peculiarities of the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in combination with diabetes

mellitus (DM), causal relationships, structural changes in the organs of the hepatobiliary zone and pathways to therapeutic tactics. Metabolic disturbances accompanying diabetes are associated with the accumulation of pathologically high concentrations of carbohydrate and lipid metabolism products, intermediate metabolites and abnormal compounds: oxidized lipoproteins, glycosylated proteins, products of vital functions of hypoxic tissues, and the like. Their toxic properties can lead to depletion of the detoxifying system with the further development of endogenous intoxication (EI). Since one of the parts of the detoxifying system is the liver, it is interesting to study the presence of endotoxemia and its role in the course of NSCLC in patients with diabetes mellitus.

Material and methods. While examining 66 patients with diabetes mellitus in combination with nonalcoholic fatty liver disease, endogenous intoxication syndrome was detected in 83.8% of patients with type I diabetes and 74.3% of patients with type II diabetes mellitus. In the examination of patients in Group I, diabetic microangiopathy, manifested by proliferative retinopathy and/ or nephropathy, was established in 80.6% of the cases, macroangiopathy – 32.3%, neuropathy – 67.7%.

Results and discussion. Among patients in group II, diabetic microangiopathy was observed in 62.9%, macroangiopathy – 20.0%, neuropathy – in 62.9% of patients whose frequency was associated with the duration of diabetes mellitus ($r = 0.51$; $p < 0.04$)

The level of MSM in patients with Group I increased by 27.1% ($p < 0.001$), MDA in the plasma – by 29.0% ($p < 0.01$), in red blood cells – by 28.1% ($p < 0.001$). Moreover, the increase in the level of MSM in plasma occurred with an increase in HbA1c ($r = 0.68$; $p < 0.001$) and glycemia ($r = 0.86$; $p < 0.001$).

On the other hand, with the increase in the content of MSM, the incidence of retinopathy ($r = 0.74$; $p < 0.001$) and neuropathy ($r = 0.68$; $p < 0.001$) increased. It was with MSM in patients of this group that correlated the degree of liver fibrosis ($r = 0.93$; $p < 0.001$). The content of MSM directly correlated plasma levels of MDA ($r = 0.89$; $p < 0.001$) and erythrocytes ($r = 0.86$; $p < 0.001$), which confirms its known role in the development of ES syndrome.

In turn, the concentration of MDA in both plasma and erythrocytes increased with increasing glycemia ($r = 0.77$; $p < 0.001$ and $r = 0.86$; $p < 0.001$), and excessive accumulation of MDA in erythrocytes was more characteristic of patients with DD with unsatisfactory glycemic control ($r = 0.65$; $p < 0.007$). The degree of liver fibrosis increased ($r = 0.72$; $p < 0.001$) with increasing MDA, and the incidence of microangiopathy ($r = 0.48$; $p < 0.03$) and neuropathy ($r = 0.67$; $p < 0.002$) did the same.

In patients of group II, the incidence of MSM occurred at 29.8% ($p < 0.001$), MDA of the blood plasma – by 32.2% ($p < 0.001$), MDA in erythrocytes by 21.4% ($p < 0.001$).

Endotoxemia was shown to be a burden on the progression of liver fibrosis and the development of complications of diabetes mellitus, in particular, microangiopathy and neuropathy.

Conclusions. The revealed pathogenetic features of diabetes mellitus in combination with non-alcoholic fatty liver disease allowed solving the problem of therapeutic tactics.

Excessive levels of MDA in erythrocytes in patients with unsatisfactory glycemic control indicated a decrease in erythrocytic buffer in the neutralization of endotoxins, requiring appropriate therapeutic tactics.

Prospects for further research. In the future it is planned to develop approaches for treatment tactics of patients with diabetes in combination with NADH, aimed at overcoming endotoxemia.

Keywords: diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, endotoxemia.

Стаття надійшла 12.04.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування