

ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ФІБРОЗУВАННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ПОЄДНАНУ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Дана робота є фрагментом НДР «Механізми формування та особливості поліморбідності: клінічна, функціональна та біохімічна оцінка перебігу поєднаної патології внутрішніх органів, методи диференційованої корекції» (термін виконання 2009-2013рр. № держ. реєстрації 0109U003913).

Вступ. Актуальність дослідження коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у хворих на ожиріння та гіпертонічну хворобу (ГХ) полягає у каскаді реакцій взаємообтяження, які призводять до прогресування усіх захворювань [1, 2, 3]. На тлі ожиріння прогресує метаболічний синдром (МС) із метаболічною інтоксикацією (оксидативний стрес), істотною дис- та гіперліпідемією та накопиченням насичених жирів в печінковій паренхімі, що активує систему прозапальних цитокінів із прискоренням апоптозу клітин, формуванням асептичного запалення, некрозу гепатоцитів, а також активної реакції сполучної тканини із розвитком перичелюлярного, перисинусоїдального, центролобулярного фіброзу печінки [4, 5, 6]. Згідно з нашими дослідженнями, за фонового МС та ГХ перебіг НАСГ супроводжується раннім розвитком фіброзування печінкової тканини та внутрішньопечінкової портальної гіпертензії внаслідок зростання артеріальної квоти синусоїдального кровообігу, наслідком чого є розвиток спленомегалії, початкових явищ гіперспленізму (тромбоцитопенія, тенденція до лейкоцитопенії, зниження осмотичної та пероксидної резистентності еритроцитів), флєбектазії гемороїдальних вен) [3, 6]. За адекватного лікування зазначені зміни мають зворотний характер [2], водночас загальноприйняті методи лікування не завжди враховують патогенетичний підхід до проблеми і тому не завжди ефективні.

Метою дослідження було з'ясування ймовірного впливу комплексу засобів гепадифу, езетімібу та фозіноприлу на ступінь стеатозу печінки, фіброзування печінкової тканини, стан печінкового кровообігу та формених елементів крові за коморбідності НАСГ, ожиріння I ступеня та ГХ II стадії.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 60 хворих на НАСГ м'якої та помірної активності із коморбідним перебігом ГХ II стадії та ожирінням I ступеня. Для визначення ефективності лікування було сформовано 2 групи пацієнтів, які були рандомізо-

вані віком, статтю, ступенем ожиріння, та активністю цитолітичного синдрому. Контрольна група (К) (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день для усунення проявів МС, ессенціале Н у якості гепатопротекторного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), аторвастатин по 10 мг 1 раз на день – у якості гіполіпідемічного середника та еналаприлумаєат по 10 мг на добу під контролем АТ упродовж 30 днів. Основна група (О) (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день для усунення проявів МС, гепадиф (Г) в якості гепатопротекторного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), езетіміб (Е) по 10 мг 1 раз на день – у якості гіполіпідемічного середника та фозіноприл (Ф) по 10 мг на добу для контролю АТ упродовж 30 днів. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено.

Комплексне ультразвукографічне дослідження (УСД) виконували на ультразвуковому сканері "AU-4 Idea" (Biomedica, Італія) конвексним датчиком з частотою 3,5 МГц, яке включало УЗД у реальному масштабі часу в В-режимі та імпульсну доплерографію судин черевної порожнини за методикою Г. І. Кунцевич із співавт. Визначали діаметр (D, мм), максимальну систолічну швидкість кровотоку (V_{max}, см/с), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (V_{min}, см/с), середню лінійну швидкість кровотоку (V_{сер}, см/с), об'ємну швидкість кровотоку (Q, мл/хв) ворітної, селезінкової, нижньої порожнини вен, загальної печінкової та селезінкової артерій. Для ворітної вени обчислювали конгестивний індекс (KI) за формулою: $KI = \pi R^2 / V_{сер}$, де R – радіус судини (см), V_{сер} – середня лінійна швидкість (см/с). Пероксиднурезистентність еритроцитів (ПРЕ) вивчали за методикою за Н. О. Григорович, О. С. Мавричева.

Стадію фіброзування печінкової тканини вивчали за допомогою ФіброТесту, ступінь жирової дистрофії печінки вивчали за допомогою СтеатоТесту (BioPredictive, Франція). Стан компонентів сполучної тканини вивчали за вмістом у сироватці крові вільного оксипроліну – за С. С. Тетянець, білковозв'язаного оксипроліну – за М. А. Осадчук, гексозамінів – за О. Г. Архіповою. Колагенолітичну активність плазми крові досліджували за інтенсивністю лізису азоколу методом імуноферментного аналізу.

Показники фіброзування та жирової дистрофії печінкової тканини, стану печінкового кровообігу, пероксидної резистентності еритроцитів та кількості тромбоцитів у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та гіпертонічної хвороби II стадії у динаміці лікування ессенціалє Н, аторвастатином, еналаприлумаєатом (контрольна група) та гепадифом, езетімібом та фозиноприлом (основна група) ($M \pm m$)

Показники	ПЗО, n=30	Контрольна група, n=30		Основна група, n=30	
		до	після	до	після
FibroTest, у. о.	0,18±0,01	0,32±0,04*	0,31±0,03*	0,33±0,02*	0,28±0,01 *
SteatoTest, у. о.	0,19±0,02	0,45±0,03*	0,40±0,03 *	0,46±0,03 *	0,27±0,02 **/***
D в. в., мм.	9,4±0,51	12,6±0,32 *	10,9±0,30 **	12,5±0,34*	9,5±0,15**/***
KI	0,023±0,0019	0,040±0,0028*	0,034±0,0021*	0,041±0,0031*	0,025±0,0018**/***
КЛА, мкМ/лхгод	0,84±0,016	0,54±0,020*	0,74±0,025*/**	0,53±0,029 *	0,98±0,017 */**/***
БЗОП, мкмоль/л	41,48±3,709	78,70±7,531*	72,49±6,289*	78,53±6,132 *	48,05±4,053 **/***
ВОП, мкмоль/л	12,39±0,030	10,34±0,423 *	11,53±0,314 *	10,53±0,312 *	15,32±0,437 */**/***
К-ть тромбоцитівх10 ⁹ /л	297,3±15,34	137,8±23,15*	168,9±24,54*	135,2±25,38*	256,5±19,15**/***
ПРЕ, %	11,02±0,560	14,42±0,465 *	13,17±0,232*/**	15,29±0,322 *	11,53±0,203 **/***

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз впливу Г із Е, Ф при курсовому призначенні хворим на НАСГ (група О) на перебіг захворювання у порівнянні із контрольною групою (група К) виявив наступні результати. УСД печінки через 1 місяць лікування хворих на НАСГ О групи виявило вірогідне зниження ступеня гепатомегалії (вертикальний розмір правої частки печінки $151 \pm 2,3$ мм проти $167,3 \pm 3,2$ мм до лікування), водночас, через 1 міс. після лікування даний параметр вже становив $142 \pm 2,1$ мм (17,0% ($p < 0,05$)), трансформацію середньозернистої структури паренхіми у дрібнозернисту та більш однорідну, а також істотне зниження ступеня стеатозу печінки (зменшення ступеня дорзального згасання ехосигналу). Вказані дані підтверджувались результатами проведеного СтеатоТесту (табл.). Зокрема, показник інтенсивності стеатозгепатоцитів, яка була істотно підвищена до лікування – після лікування істотно знизилася у хворих О групи: на 41,3% ($p < 0,05$), у той час, як у групі контролю – лише мала тенденцію до зниження. Отже, застосування Е у комбінації з Г у лікуванні хворих на НАСГ із ожирінням та ГХвнаслідок нормалізації ліпідного обміну [2] призвело до вірогідного зменшення ступеня стеатозу печінки. Проведений ФіброТест у обстежених хворих до лікування виявив вірогідний розвиток фіброзування печінкової тканини, середні показники якого вказували на F1 (табл.). Зміни показників ФіброТесту у динаміці

лікування були статистично не вірогідні в обох групах ($p > 0,05$), однак у хворих О групи зниження показника фіброзування зменшилось на 15,2% ($p > 0,05$), що вказує на спроможність запропонованої терапії гальмувати процес фіброзування печінки за умов продовження терапії. На цей факт також вказує динаміка показників обміну компонентів колагену. Так, підвищений до лікування маркер анаболізму колагену – БЗОП після лікування вірогідно знизився у О групі на 38,8% ($p < 0,05$), маркер катаболізму колагену – ВОП – зріс на 45,5% ($p < 0,05$), що виникло, на нашу думку внаслідок активації КЛА плазми крові – у 1,8 раза ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що до лікування перебіг НАСГ м'якої та помірної активності на фоні ГХ II стадії супроводжувався початковими проявами портальної гіпертензії (зростання діаметра ворітної вени у межах 30,0-36,0%, конгестивного індекса ворітного кровообігу – у межах 1,6-1,7 раза ($p < 0,05$), тромбоцитопенії – у межах 2,2-2,6 раза ($p < 0,05$), підвищення здатності еритроцитів до пероксидного гемолізу – у межах 26-40% ($p < 0,05$)).

Як результат проведеної терапії протизапального, мембраностабілізуючого, гіполіпідемічного, системного гіпотензивного та антифібротичного спрямування – нами був зареєстрований гіпотензивний ефект на систему портального кровообігу. У обох групах було встановлено зменшення діаметра ворітної вени: у К групі – на 13,5% ($p < 0,05$), у О групі – на 24,0% ($p < 0,05$), однак KI ворітного кровообігу вірогідно знизився лише у О групі хворих: на 39,0% ($p < 0,05$) із нормалізацією показника. Наслідком досягнутого ефекту, на нашу думку стало

підвищення після лікування кількості тромбоцитів у периферичній крові у 1,9 раза ($p < 0,05$), а також зростання пероксидної резистентності еритроцитів – на 24,6% ($p < 0,05$), що може свідчити як про зниження інтенсивності оксидативного стресу та метаболічної інтоксикації, а також про усунення явищ гіперспленізму.

Висновки.

1. У хворих на ожиріння I ступеня та Гіпертонічну хворобу II стадії неалкогольний стеатогепатит м'якої та помірної активності перебігає із раннім розвитком фіброзування печінкової тканини (у межах F1 – 0,28-0,36), середня інтенсивність стеатозу при цьому становить S2 (0,42-0,49) із початковими проявами портальної гіпертензії (зростання діаметра ворітної вени у межах 30,0-36,0%, конгестивного індекса ворітного кровообігу – у межах 1,6-1,7 раза ($p < 0,05$), тромбоцитопенії – у межах 2,2-2,6 раза ($p < 0,05$),

підвищення здатності еритроцитів до гемолізу – у межах 26-40% ($p < 0,05$)).

2. Комплексна терапія із включенням препаратів гепадиф, фозіноприл та езетіміб була ефективніша за традиційну комбінацію: ессенціалє Н, еналаприл та аторвастатин як у відношенні швидкого усунення гепатомегалії, зниження ступеня стеатозу гепатоцитів, гальмування фіброзування печінкової тканини, покращення печінкового кровообігу: зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени, відновлення кількісних показників тромбоцитарної ланки гемостазу та стабільності мембран червонокривців.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробка методу ранньої діагностики фіброзування печінки за біохімічними маркерами фіброзоутворення при неалкогольному стеатогепатиті на тлі ожиріння та супровідної ГХ II стадії.

Література

1. Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – №1. – С. 3-9.
2. Патогенетическое обоснование применения препарата „Гепадиф“ у больных неалкогольным стеатогепатитом / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, В. В. Харченко [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №6 (62). – С. 66-71.
3. Хухліна О. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О. С. Хухліна, М. Ю. Коломоець. – Чернівці, 2008. – 318 с.
4. Bohinc B. N. Mechanism of disease progression in NASH: new paradigms / B. N. Bohinc, A. M. Diehl // Clin. Liver Dis. – 2012. – Vol. 16, №3. – P. 549-565.
5. Chakraborty B. Mechanism and biomarker of apoptosis in liver disease and fibrosis / J. B. Chakraborty, F. Oakley, M. J. Walsh // Int. J. Hepatol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 648-915.
6. Fujii H. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis / H. Fujii, N. Kawada // J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47, №3. – P. 215-225.
7. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and the therapeutic implications / G. C. Farrell, D. vanRooyen, L. Gan, S. Chitturi // Gut Liver. – 2012. – Vol. 6, №2. – P. 149-171.
8. Pagadala M. R. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis / M. R. Pagadala, A. J. McCullough // Clin. Liver Dis. – 2012. – Vol. 16, №3. – P. 487-504.
9. Torres D. M. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease / D. M. Torres, C. D. Williams, S. A. Harrison // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10, №8. – P. 837-858.

УДК 616.36-003.826:616.36.018

ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ФІБРОЗУВАННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ПОЄДНАНУ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Хухліна О. С., Мандрик О. Є., Антонів А. А., Нечипай Ж. А.

Резюме. На підставі даних літератури у статті наведені сучасні погляди на ефективність застосування препаратів ессенціалє Н, еналаприл, та аторвастатин які усувають гепатомегалію, знижують ступінь стеатозу гепатоцитів та гальмують фіброзування печінкової тканини.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, метаболічний синдром, фіброз.

УДК 616.36-003.826:616.36.018

ДІАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ СОЕДИНЕННУЮ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ

Хухлина О. С., Мандрик О. Е., Антонив А. А., Нечипай Ж. А.

Резюме. На основании данных литературы в статье приведены современные взгляды на эффективность применения препаратов эссенциале Н, эналаприл, и аторвастатин которые устраняют гепатомегалию, снижают степень стеатоза гепатоцитов и тормозят фиброзирование печеночной ткани.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, фиброз.

Diagnostic Markers Fibrosing in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Combined with Hypertension and Obesit

Khukhlina O. S., Mandryk O. E., Nechipai Z. A., Antoniv A. A.

Summary. Relevance of the study of comorbidity course of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with obesity and hypertension (EH) is the cascade of reactions of interaction burdened which lead to the progression of all diseases. Metabolic syndrome (MS) progresses against obesity, which course metabolic intoxication (oxidative stress), a significant degree of hyperlipidemia and accumulation of saturated fat in the liver parenchyma, which activates the proinflammatory cytokine with accelerated apoptosis, formation of aseptic inflammation, hepatocyte necrosis, and active connective tissue reaction to the development of pericellular, perisinusoid, lobular liver fibrosis. According to our research, the background of the metabolic syndrome and hypertension progress of nonalcoholic steatohepatitis accompanied early development of the liver fibrosis and intrahepatic portal hypertension due to increased arterial quota of sinusoidal blood flow, resulting in the development of splenomegaly, hypersplenism, phlebectasia of hemorrhoidal veins. Such changes are reversible in case of adequate treatment, while conventional treatments do not always take into account the pathogenetic approach to the problem and therefore are not always effective.

The aim of the study was to determine the likely impact of complex treatment of hepadyf, ezetimibe and fosinopril on degree of hepatic steatosis, liver fibrosis, estimate the condition of hepatic blood flow and blood elements in case of comorbidities NASH, obesity I degree and essential hypertension stage II.

Material and methods. The study involved 60 patients with NASH mild to moderate activity with comorbidities of hypertension II stage and obesity I degree. To determine the effectiveness of treatment was formed 2 groups of patients were randomized by age, sex, degree of obesity, and activity of cytolytic syndrome.

The control group (C) (30 persons) received low-calorie diet, metformin 500 mg 2 times a day for the elimination of metabolic syndrome, essentielle H, as a hepatoprotective drug (1 capsule 3 times a day), atorvastatin 10 mg 1 time a day, as a means of lipid-lowering and enalapril maleate, 10 mg controlled blood pressure during 30 days. The main group (O) (30 persons) received low-calorie diet, metformin 500 mg 2 times a day for the elimination of MS hepadyf as a hepatoprotective drug (1 capsule 3 times a day), ezetimibe 10 mg once a day, as a means of lipid-lowering and fosinopril to 10 mg per day to control blood pressure during 30 days.

Results. Impact of ezetimibe, hepadyf, fosinopril at course assignment NASH patients (group O) on the disease compared with the control group (group C) showed the following results. Ultrasonographic study of liver after 1 month of treatment in patients with NASH O group showed probable reduction of hepatomegaly (vertical size of the right lobe of the liver $151 \text{ mm} \pm 2,3$ vs $167,3 \pm 3,2$ mm to treatment), however, after 1 month after treatment, this option was already $142 \pm 2,1$ mm (17.0 % ($p < 0.05$)), the transformation medium parenchymal patterns in fine-grained and more uniform, as well as a significant reduction of hepatic steatosis (reducing the degree of dorsal echo extinction). These data confirmed the results of Steato test.

Conclusions. In patients with obesity I degree, hypertension of the II stage and nonalcoholic steatohepatitis mild to moderate activity runs from early development liver fibrosis (within F1 – 0,28-0,36), averaged intensity of steatosis in this case is S2 (0, 42-0,49) with initial signs of portal hypertension (portal vein diameter growth within 30,0-36,0% congestive index portal circulation – within 1.6-1.7 times ($p < 0.05$) thrombocytopenia – within 2,2-2,6 times ($p < 0.05$), increasing the ability of erythrocytes to hemolysis – within 26-40 % ($p < 0.05$)).

Combined therapy with the inclusion of drugs hepadyf, fosinopril and ezetimibe was more effective than the traditional combination: Essentiale H, enalapril and atorvastatin as against rapid elimination hepatomegaly, reduction of hepatic steatosis, inhibition liver fibrosis, improve hepatic circulation: decreased hemodynamic parameters, indicating pressure in the portal vein, quantitative indicators of recovery of platelet hemostatic level and stability of membranes of red blood cells.

Key words: liver fibrosis, nonalcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 12.08.2013 р.