

СТАН ЛІПІДНОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ ТА ФУНКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України «Асоціативні біомаркери прогнозу ефективності та безпеки метаболічних кардіоцитопротекторів та церебропротекторів при захворюваннях кардіореспіраторної системи», № державної реєстрації 0109U002824.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в даний час широко поширена як в Україні, так і в розвинених країнах світу [7]. Нерозпізнане захворювання в 2-26 % випадків призводить до розвитку цирозу печінки [3]. Виявлення запальних змін при НАЖХП має визначальне значення, оскільки саме стеатогепатит обумовлює розвиток некрозу та фіброзу печінки [4]. Поширеність НАЖХП серед популяції досягає 20 %, стеатогепатиту становить 3 %, у осіб із морбідним ожирінням НАЖХП виявляється майже в усіх, з них 25-75 % припадає на стеатогепатит [2]. Якщо стеатоз визначається як дисбаланс між надходженням і утилізацією жирних кислот, то в патогенезі неалкогольного стеатогепатиту провідна роль належить інсулінорезистентності й оксидативного стресу, який реалізується через механізми перекисного окислення ліпідів [2]. При ожирінні в масі жирової тканини підвищується не тільки вміст адипоцитів, але й макрофагів, що продукують цитокини (фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), прозапальні інтерлейкіни, інсуліноподібний фактор росту, інгібітор активатора плазміногену, ангіотензин, простагландини). Це дозволяє розглядати ожиріння як хронічне запалення низької градації [1, 6, 8].

Мета дослідження. Визначити взаємозв'язок між показниками інсулінорезистентності та лабораторно-інструментальними ознаками ураження печінки у хворих на НАЖХП.

Об'єкт і методи дослідження. Нами було обстежено 68 хворих НАЖХП. Діагноз ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень. У ході обстеження виключались: алкогольне ураження, вірусні гепатити, медикаментозні ураження печінки, аутоімунні захворювання, вроджені захворювання; печінки. Вік

обстежених хворих був від 16 до 60 років, середній вік склав $49,6 \pm 1,2$ року.

У всіх пацієнтів вимірювали наступні параметри: зріст, масу тіла, окружність плеча, окружність талії і стегон, товщину шкірно-жирових складок. Проводили ультразвукове дослідження печінки. Забір крові для біохімічних досліджень проводили в ранкові години шляхом венепункції ліктьової вени. Після центрифугування в сироватці крові визначали за загальноприйнятими методиками активність ферментних маркерів цитолізу: аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ) та холестерастазу: лужна фосфатаза (ЛФ), рівень загального білірубіну та його фракцій, показників ліпідного обміну: загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Рівень глюкози, інсуліну та С-пептиду оцінювали натще і через 2 години після прийому протягом 5 хвилин 75 г глюкози, розчиненої в 250-300 мл води. Наявність інсулінорезистентності встановлювали за рівнем індексу HOMA. Проведено інструментальне обстеження серцевосудинної системи (ЕКГ, трансторакальна ехокардіографія).

Статистична обробка отриманих результатів проведена з застосуванням програми «STATISTICA 5.5» фірми Statsoft (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення по кожній ознаці, що вивчається, стандартні помилки та відхилення.

Для виявлення зв'язків між різними показниками застосовувався кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта кореляції (r) і оцінкою його достовірності (тест Пірсона та тест Спірмена). За рівень достовірності статистичних показників прийнято $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Серед хворих на НАЖХП у 27 (четверта частина) діагностований неалкогольний стеатогепатит. Розподіл хворих за величинами індексу маси тіла (ІМТ) був наступний. У 10 хворих величини ІМТ відповідали надмірній масі тіла ($25 < \text{ІМТ} <$

Таблиця 1
Основні біохімічні показники хворих на НАЖХП ($M \pm \sigma$)

Лабораторні тести	Середні значення	Одиниці вимірювання
АсАТ	48,3 ± 4,6	Од/л
АлАТ	53,4 ± 4,8	Од/л
ГГТ	56,6 ± 6,8	Од/л
ЛФ	59,1 ± 6,6	Од/л
Білірубін	17,0 ± 1,3	мкмоль/л
Загальний холестерин	6,81 ± 1,2	ммоль/л
холестерин ЛПНЩ	3,9 ± 1,2	ммоль/л
холестерин ЛПВЩ	1,5 ± 0,2	ммоль/л
тригліцериди	3,3 ± 1,4	ммоль/л

Таблиця 2
Основні показники стану вуглеводного обміну хворих на НАЖХП ($M \pm \sigma$)

Лабораторні тести	Середні значення	Одиниці вимірювання
Глюкоза	5,8 ± 1,1	ммоль/л
Інсулін натще	16,9 ± 2,8	мкОД/мл
Інсулін через 2 год після навантаження глюкозою	88,6 ± 12,4	мкОД/мл
С-пептид	2,8 ± 0,4	нг/мл
індекс НОМА	4,3 ± 1,7	ум. од.
Глікокований гемоглобін	5,8 ± 1,3	%

30 кг/м²); у 27 хворих констатовано ожиріння I ступеня: у 19 – ожиріння II і у 12 – III ступеня (морбідне ожиріння). У всіх обстежених хворих характер розподілу жиру відповідав абдомінальному ожирінню.

Хворі достовірно частіше, пред'являли скарги на стомлюваність і загальну слабкість (42 хворих), запаморочення (44 хворих) і болі в ділянці серця (44 хворих). Давність ІХС менше 10 років виявлена 23 хворих, більше 10 років – у 11 хворих, інфаркт міокарда в анамнезі мали 2 хворих. Артеріальна гіпертензія (АГ) виявлена у 59 хворих. При цьому більшість хворих (n=28; 47,5%) мали АГ II ступеня. АГ I, III і IV ступеня виявлялася в 27,1% (n=16), 18,6% (n=11) і 6,8% (n=4) випадків відповідно.

Порушення обміну ліпопротеїдів виявлені у 51 обстеженого хворого. Частіше реєструвалася гіпертригліцеридемія, дещо рідше (37 обстежених) спостерігалася підвищення сироваткової концентрації загального холестерину > 5,2 ммоль/л. У 22 хворих концентрація холестерину-ЛПНЩ у сироватці крові перевищувала 3,5 ммоль/л. Зниження сироваткової

концентрації холестерину-ЛПВЩ зареєстровано у 16 хворих на НАЖХП.

Середні показники ліпідного обміну хворих на НАЖХП представлені в **табл. 1**.

Коефіцієнт атерогенності рівнявся 3,5 ум. од., що свідчить про є високий ступінь імовірності розвитку атеросклерозу та ІХС.

Порушення вуглеводного обміну виявлено більш ніж у половини хворих на НАЖХП, в тому числі більш ніж у 20% з них – цукрового діабету 2 типу.

Особливу увагу ми приділяли вивченню стану вуглеводного обміну та верифікації наявності інсулінорезистентності.

Дані **таблиці 2** свідчать, що середні значення глікемії натщесерце у обстежених нами пацієнтів були підвищені. При цьому для них були характерні високі показники інсуліну і С-пептиду до прийому їжі. Однак найбільш інформативним для верифікації наявності інсулінорезистентності виявився показник індексу НОМА, середні значення якого перевищували норму.

Прямий достовірний кореляційний зв'язок виявлений між інсулінемією та індексом маси тіла ($r=0,48$; $P<0,05$), окружністю талії ($r=0,43$; $P<0,05$), індексом НОМА ($r=0,95$; $P<0,05$) і сироваткової концентрацією С-пептиду ($r=0,80$; $P<0,05$). Сироваткова концентрація С-пептиду прямо корелювала з індексом маси тіла ($r=0,41$; $P<0,05$), окружністю талії ($r=0,38$; $P<0,05$), середнім АТ ($r=0,30$; $P<0,05$), НОМА-індексом ($r=0,40$; $P<0,05$), інсулінемією ($r=0,80$; $P<0,05$), глікемією натще ($r=0,44$; $P<0,05$).

Кореляційний аналіз показав, що фракція викиду лівого шлуночка ($r=-0,43$; $P<0,05$) та індекс маси міокарда лівого шлуночка ($r=-0,40$; $P<0,05$) мали зворотну кореляцію з віком хворих.

За даними інструментального обстеження (трансторакальна ехокардіографія) виявлені залежності розміру лівого передсердя, товщини задньої стінки лівого шлуночка і товщини міжшлуночкової перегородки від ступеня ожиріння, у 35 хворих виявлено ознаки атеросклеротичного ураження аорти. Дані літератури [5] демонструють, що у хворих на НАЖХП достовірно більш виражені гіпертрофія лівого шлуночка та пов'язані з нею порушення його діастолічної функції.

Висновки.

1. У хворих на НАЖХП при ожирінні констатована наявність порушень діастолічної функції, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

2. У міру наростання інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП відзначається достовірне зростання АлАТ, АсАТ і ГГТ.

3. Найбільш прогностично значущими факторами ризику, що впливають на перебіг НАЖХП є ступінь ожиріння, наявність ішемічної хвороби серця, значення індексу НОМА, рівнів холестерину ЛПВЩ.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому доцільно розробити прогностичні математичні моделі інтенсивності метаболічного синдрому в залежності від антропогенетичних особливостей організму

Література

1. Амброскина, В. В. Инсулинорезистентность и системное воспаление как эффекторные механизмы проатерогенного действия алиментарных липидов / В. В. Амброскина, Т. А. Крячок // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 82-89.
2. Буеверов А. О. Многоликий стеатогепатит / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2012. – № 3. – С. 3-10.
4. Степанов Ю. М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю. М. Степанов, А. Ю. Філіпова // Здоров'я України. – 2004. – № 18 (103). – С. 20-21
5. Фадеенко Г. Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г. Д. Фадеенко, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3. (23). – С. 88-95.
6. Golland S. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment / S. Golland, S. Shimoni, T. Zomitzki [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40, № 10. – P 949-955.
7. Heilbronn L. K. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity / L. K. Heilbronn, L. V. Campbell // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14, № 12. – P. 1228-1230.
8. Roberts E. A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? / Roberts E. // A. J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – № 6. – 1133–1142.
9. Tarantino G. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone (growth factor) adipokine imbalance / G. Tarantino, S. Savastano, A. Colao // Wld. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 4773–4783.

УДК 616. 36-003. 826-092-008. 9

СТАН ЛІПІДНОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ ТА ФУНКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ **Півторак К. В.**

Резюме. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і, зокрема стеатогепатит, зазвичай виявляється випадково при зверненні хворих з приводу інших захворювань (артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, жовчнокам'яної хвороби тощо). Виявлення запальних змін має визначальне значення, оскільки саме стеатогепатит обумовлює розвиток некрозу та фіброзу печінки. У хворих на НАЖХП при ожирінні констатована наявність порушень діастолічної функції, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. У міру наростання інсулінорезистентності у хворих відзначається достовірне зростання АлАТ, АсАТ і ГГТ. Найбільш прогностично значущими факторами ризику, що впливають на перебіг НАЖХП є ступінь ожиріння, наявність ішемічної хвороби серця, значення індексу НОМА, рівнів холестерину ЛПВЩ.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, стеатогепатит, інсулінорезистентність.

УДК 616. 36-003. 826-092-008. 9

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО, УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ И ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ **Пивторак Е. В.**

Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в частности стеатогепатит, обычно обнаруживается случайно при обращении больных по поводу других заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, желчнокаменной болезни и др.). Выявление воспалительных изменений имеет определяющее значение, поскольку именно стеатогепатит обуславливает развитие некроза и фиброза печени.

У больных НАЖБП при ожирении констатировано наличие нарушений диастолической функции, признаки гипертрофии левого желудочка. По мере нарастания инсулинорезистентности у больных отмечается достоверный рост АлАТ, АсАТ и ГГТ. Наиболее прогностически значимыми факторами риска, которые влияют на ход НАЖБП является степень ожирения, наличие ишемической болезни сердца, значение индекса НОМА, уровней холестерина ЛПВП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, инсулинорезистентность.

UDC 616. 36-003. 826-092-008. 9

Condition of Lipidic, Carbohydrate Exchanges and Function of Warm and Vascular System of Patients by Not Alcoholic Fatty Illness of the Liver with a Excess Mass of the Body and Obesity

Pivtorak E. V.

Summary. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), especially steatohepatitis is usually found accidentally when working with patients with other diseases (hypertension, chronic coronary disease, gallstones, etc.). Determination of inflammatory changes is crucial because steatohepatitis leads to the development of fibrosis and liver necrosis.

Objective: To determine the interrelation between indicators of insulin resistance and laboratory – instrumental features of liver damage in patients with NAFLD. 68 patients with NAFLD were investigated. Nonalcoholic steatohepatitis was diagnosed in 27 (fourth part) patients. Distribution of patients according to the values of the body mass index (BMI) was next: BMI values were assessed as overweight ($25 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) in 10 patients with, 27 patients have I degree of obesity, 19 – II degree and 12 – III degree (morbid obesity).

In all patients the following parameters were measured: height, weight, arm circumference, waist circumference and hip fat thickness of skin-folds. Abdominal ultrasonography was performed. Blood sampling for biochemical studies were performed in the morning by venipuncture of cubital vein. Cytolysis activity of enzyme markers: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and cholestasis markers: alkaline phosphatase (ALP), serum total bilirubin and its fractions, lipid metabolism: total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides, cholesterol, high density lipoprotein (HDL) were determined by conventional methods after serum centrifugation. Blood glucose, insulin and C-peptide evaluated on an empty stomach and 2 hours after administration for 5 minutes, 75 g of glucose dissolved in 250-300 ml of water. Level of insulin resistance was established by index HOMA. Metabolic disturbances of lipoproteins were found in 51 patients. Hypertriglyceridemia was the most frequent finding, less frequently (37 patients) increased serum concentrations of total cholesterol $> 5.2 \text{ mmol/l}$ was recorded. Atherogenic factor equal to 3.5 cu, indicating a high degree of probability of the development of atherosclerosis and coronary artery disease. Direct reliable correlation was found between insulinaemia and body mass index ($r = 0,48$; $P < 0,05$), waist circumference ($r = 0,43$; $P < 0,05$), HOMA index ($r = 0,95$; $P < 0,05$) and serum concentrations of C-peptide ($r = 0,80$; $P < 0,05$).

The presence of diastolic dysfunction, signs of left ventricular hypertrophy were ascertained in patients with NAFLD and obesity. With increasing of insulin resistance level significantly increased levels of AST, ALT and GGT are marked in patients. The most important prognostic risk factors that affect the progress of NAFLD is the degree of obesity, the presence of coronary artery disease index HOMA, HDL cholesterol levels.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, insulin resistance.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 15.08.2013 р.