УДК616.36-003.826:616.379-008.64]-085

Ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія, мікроциркуляторні та гемореологічні розлади у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту у жінок, хворих на ожиріння, та можливі способи їх корекції

О.С. Хухліна
Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

Резюме. *Викладені результати досліджень можливих патогенетичних механізмів розвитку і прогресування неалкогольного стеатогепатиту у жінок, хворих на ожиріння. У патогенезі неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння істотну роль відіграють порушення ліпідного обміну (гіпер- та дисліпідемія, гіпертригліцеролемія, гіперхолестеролемія ліпопротеїнів низької густини, зниження вмісту в крові ліпопротеїнів високої густини, підвищення вмісту в крові лептину), підсилення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, істотна ендотеліальна дисфункція (дефіцит вазодилятуючих та надлишок вазоконстрикторних субстанцій), порушення реологічних та транспортних властивостей еритроцитів. Глутаргін володіє вірогідними ліпідкоригуючими, гіполіпідемічними властивостями, сприяє нормалізації ліпідного обміну, зменшенню ступеню стеатозу печінки, інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів, усуває ендотеліальну дисфункцію, відновлює морфо-функціональні властивості еритроцитів.*

Ключові слова: *неалкогольний стеатогепатит, жінки, ожиріння, патогенез, ліпідний обмін, ендотеліальна дисфункція, лептин, мікроциркуляція, еритроцити, глутаргін.*

Вступ

Важливою проблемою в Україні сьогодні є ожиріння та причинно-наслідково пов'язана із ним периферійна тканинна інсулінорезистентність (ІР) [1, 2]. Печінковою маніфестацією метаболічного синдрому є розвиток неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), виникнення яких суттєво знижує якість життя хворих, сприяє розвитку декомпенсації вуглеводного та ліпідного обмінів [3, 4]. Частота виникнення НАСП у хворих на ожиріння складає, у середньому, 60–70%, НАСГ – 20–25%, цирозу печінки – 2–3%. НАСГ частіше спостерігається у жінок (63–83%), ніж у чоловіків. Середній вік хворих на момент діагностики НАСГ складає 40 років [4, 5].

Виникнення захворювань печінки у хворих на ожиріння зумовлено низкою встановлених факторів (периферійна інсулінорезистентність, постпрандіальна гіперглікемія, гіперліпідемія, підсилення глікозилювання та пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), структурних та транспортних білків, гемоглобіну, накопичення продуктів анаеробного гліколізу, ендотоксикоз) [6, 7, 8, 9] та низкою ще невстановлених факторів. Розлади процесів метаболізму вуглеводів та ліпідів у хворих на ожиріння сприяють розвитку хронічних уражень печінки, які морфологічно представлені жировою дистрофією, реактивним запаленням, розладами мікроциркуляції, фіброзом і, іноді, циротичною перебудовою печінки [10,11]. Отже, дослідження ймовірних факторів ризику та механізмів розвитку НАСГ на тлі ожиріння, а також розробка нових методів лікування та профілактики їх прогресування є на сьогоднішній день, безумовно, актуальними.

Мета дослідження: розробити спосіб лікування та профілактики прогресування НАСГ у хворих на ожиріння жінок на основі комплексного вивчення змін ліпідного спектру крові, інтенсивності процесів ліпопероксидації, механізмів ендокринної регуляції ліпідного обміну, ендотеліальної дисфункції та морфофункціональних властивостей еритроцитів.

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 80 жінок, хворих на НАСГ, у тому числі 40 хворих на НАСГ м'якої активності та 40 хворих на НАСГ помірної активності, віком від 37 до 63 років. У всіх пацієнток НАСГ перебігав на тлі ожиріння ІІА, ІІБ та ІІІ ступеня. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок (ПЗЖ) відповідного віку. Клініко-статистичне дослідження частоти виникнення НАСГ у хворих на ожиріння проводили шляхом аналізу 1000 медичних карт стаціонарних хворих, які проходили лікування в Чернівецькому обласному ендокринологічному диспансері, Міському гастроентерологічному центрі ОКУ, Лікарні швидкої медичної допомоги та в гастроентерологічному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні у 2002–2004 рр., даних річних звітів обласних гастроентерологів та ендокринологів за 2002–2004 рр., архівних даних результатів ультрасонографічного дослідження печінки хворих на ожиріння, які обстежувалися в Чернівецькому обласному діагностичному центрі.

Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, D, результатів ультразвукового та морфологічного дослідження печінки [4]. Хворі на хронічний гепатит вірусної та алкогольної етіології у дослідження не включалися.

Для порівняння результатів лікування були сформовані 2 групи хворих на НАСГ, однорідні за віком, активністю запального процесу в печінці, тривалістю основного та супровідного захворювань. Перша група (основна) – 30 осіб, які, крім дієтичного харчування (стіл № 5/9), у якості гепатопротектора одержували глутаргін (ФК "Здоров'я", м. Харків) по 50 мл (10 ампул) 4% розчину внутрішньовенно крапельно в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 5 днів з переходом на таблетовану форму глутаргіну – по 3 таблетки (750 мг) 3 рази в день впродовж 30 днів. Друга група (контрольна) – 30 осіб, яким проводили адекватну терапію з гепатопротектором ессенціалє Н по 5 мл внутрішньовенно струминно впродовж 5 днів з переходом на ентеральне вживання по 2 капсули 3 рази на день впродовж 30 днів.

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, загального холестеролу, тригліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) за допомогою наборів фірми "Simko Ltd" (м. Львів). Інтенсивність процесів ПОЛ вивчали за вмістом в крові малонового альдегіду (МА) за Ю.А.Владіміровим, О.І.Арчаковим (1972), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ) – за І.А.Волчегорським та співавт. (1989).

Ступінь компенсації вуглеводного обміну та ІР встановлювали за рівнем глікемії натще та постпрандіальної глікемії, рівнем інсуліну та С-пептиду в крові (DRG System), індексом ІР HOMA-IR (S.Matthews та співавт., 1985) [6]. Наявність ендотеліальної дисфункції оцінювали за вмістом у крові монооксиду нітрогену (NO) (з реактивом Гріса) та ендотеліну-1 (Peninsula). З метою оцінки гормональної регуляції ліпідного обміну вивчали вміст у крові лептину (DRG) за допомогою імуноферментного аналізу. Морфофункціональні властивості еритроцитів (Е) вивчали за резистентністю Е до пероксидних впливів (ПРЕ), здатністю до деформації (ІДЕ), відносною в'язкістю суспензії Е (ВВСЕ), здатністю до депонування інсуліну.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, а також кореляційного аналізу з використанням критерію "Z" Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз результатів проведеного дослідження вказує на те, що частота розвитку НАСГ у жінок, хворих на ожиріння, становить, у середньому, 26,2%. Слід також зазначити, що у 5,8% хворих були зареєстровані ознаки переходу НАСГ у цироз печінки, причому в 3% випадків була виключена вірусна та алкогольна етіологія процесу.

При фізичному обстеженні у 95% хворих на НАСГ виявили гепатомегалію. Збільшення селезінки мало місце у 18% випадків. Ультрасонографічне дослідження печінки обстежених хворих виявило вірогідний ступінь гепатомегалії у 97% хворих, середньозернисту трансформацію структури та неоднорідне ущільнення (гіперехогенність, "яскравість") паренхіми печінки внаслідок її дифузної жирової інфільтрації і істотний ступінь розвитку стеатозу печінки (значний відсоток дорзального затухання ехосигналу), що не дозволяло проведення допплерографії печінкових судин.

Аналіз морфологічного дослідження біоптатів печінки у обстежених хворих на НАСГ вказує на те, що встановлені гістологічні зміни об'єднують ознаки жирової дистрофії гепатоцитів, стеатонекрозу і запалення у часточках. У більшості випадків (61%) НАСГ встановлено крупнокрапельний стеатоз, переважно у зоні 3 (центролобулярно), який характеризується наявністю великих поодиноких ліпідних крапель, «пустих» вакуолей у цитоплазмі гепатоцитів із зсувом ядра до периферії клітини. Досить часто спостерігали дрібнокрапельний стеатоз (39% випадків), при якому в гепатоцитах виявляється безліч дрібних ліпідних крапель, ядро розташовується в центрі клітини. Стеатоз змішаного типу класифікували як дрібнокрапельний, оскільки останній прогностично більш несприятливий [8].

Часто виявлялися також гепатоцити у стані балонної дистрофії. З частотою 32% при НАСГ у жінок виявляли гіалінові тільця Меллорі. Крім жирової дистрофії гепатоцитів, НАСГ характеризувався наявністю фокальних центролобулярних некрозів. Запальний інфільтрат містив лімфоцити, мононуклеарні клітини, серед яких переважали нейтрофіли. Фіброз печінки характеризувався раннім перицелюлярним («колагенізація, що повзе») та перивенулярним розповсюдженням у зоні 3. Переважання м'яко- та помірновиражених фіброзних змін зафіксовано в 53% випадків НАСГ м'якої активності та в 71% випадків НАСГ помірної активності; виражених форм – у 12% хворих на НАСГ м'якої активності та у 28% пацієнтів з НАСГ помірної активності. Цироз печінки встановили у 5,8% пацієнтів.

У 100% хворих на НАСГ було встановлено надмірну масу тіла. Так, індекс маси тіла (ІМТ), у середньому, склав 35,5±2,13 кг/м^2 при значенні показника у ПЗЖ 23,1±1,65 кг/м^2. Гіперліпідемія (гіпертригліцеролемія, гіперхолестеролемія) була виявлена у 93% хворих на НАСГ. Дисліпідемія у обстежених хворих, у цілому, характеризувалася підвищенням вмісту загальних ліпідів у межах 35–40% від належних ($p<0,05$), загального холестеролу – у межах 35–42% ($p<0,05$), тригліцеролів – у межах 30–32% ($p<0,05$), вмісту ЛПНГ – у межах 49–55% ($p<0,05$), зниження вмісту єдиного класу антиатерогенних ліпопротеїнів (ЛПВГ) – у межах 32–35% від належних ($p<0,05$) із відсутністю вірогідної міжгрупової різниці при порівнянні груп хворих на НАСГ із різним ступенем активності цитолітичного синдрому ($p>0,05$).

Простежуючи ймовірну патогенетичну роль дисліпідемії у механізмах розвитку НАСГ, ми дослідили вміст лептину в сироватці крові. Будучи гормоном жирової тканини, лептин регулює процеси анаболізму та катаболізму жиру в адіпоцитах та гепатоцитах, сприяє виходу вільних жирних кислот із жирових депо у системний кровообіг, підвищує ступінь ліпемії [11]. У жінок, хворих на НАСГ, на тлі ожиріння вміст лептину в крові перевищував показник у ПЗЖ в 3,8 рази ($p<0,05$), який у щільній взаємозалежності корелював з вмістом в крові тригліцеролів ($p<0,05$), ЛПНГ ($p<0,05$) та вмістом в крові с-пептиду ($p<0,05$).

У обстежених хворих на НАСГ встановлено суттєве вірогідне збільшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові у порівнянні з аналогічними показниками у контролі. Так, вміст МА без ініціації у хворих на НАСГ із помірною активністю перевищував показник у контролі на 29,9% ($p<0,05$) проти 24,3% ($p<0,05$) у групі хворих на НАСГ із м'якою активністю запального процесу. Аналогічні вірогідні зміни спостерігалися при

аналізі показників вмісту МА з ініціацією НАДФН2 та аскорбатом ($p<0,05$), вмісту ІПЗ ($p<0,05$), ДК ($p<0,05$), КСТ ($p<0,05$) у хворих обох груп із відсутністю вірогідної міжгрупової різниці ($p>0,05$).

Зазначені результати свідчать про те, що дисліпідемія характеризується не лише фактичним зростанням вмісту в крові холестеролу ЛПНГ, загального холестеролу та тригліцеролів, а й зростанням вмісту найбільш агресивних, реакційноздатних окиснених ліпопротеїнів низької та дуже низької густини, які в подальшому складуть патоморфологічну основу стеатозу печінки.

Істотне порушення ліпідного обміну у хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння, супроводжувалося високим ступенем ендотеліальної дисфункції. Зокрема, нами встановлено істотний дефіцит вмісту в крові універсального вазодилятатора ендотеліального походження — NO, що становив у хворих на НАСГ із м'якою активністю 45,2% від належних ($p<0,05$), у хворих на НАСГ помірної активності — 48,8% від належних ($p<0,05$), поряд із вірогідним підвищенням відносного вмісту ендотеліну-1 у порівнянні із показником ПЗЖ у 2,4 рази ($p<0,05$) та 2,5 рази ($p<0,05$), відповідно. Результати проведених досліджень свідчать про те, що наявність дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції сприяє розвитку НАСГ у хворих на ожиріння.

Так, нами встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку високої щільності між вмістом у крові тригліцеролів, індексом HOMA-IR та вмістом ендотеліну-1 ($r=0,692$, $p<0,05$; $r=0,724$, $p<0,05$, відповідно); вмістом холестеролу та ендотеліну-1 ($r=0,743$, $p<0,05$); вмістом ЛПНГ та ендотеліну-1 ($r=0,725$, $p<0,05$); зворотний кореляційний зв'язок між вмістом у крові NO та вмістом ЛПНГ ($r=-0,712$, $p<0,05$) у обстежених хворих. Проведені дослідження вказують на взаємообумовленість порушення процесів ліпідного та вуглеводного обміну, ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності у розвитку НАСГ у хворих на ожиріння.

Можливими факторами, що сприяють розвитку дисліпідемії при ожирінні, є гіперінсулінемія, яка індукує синтез печінкою аполіпопротеїнів, та ІР, за умов якої зростає активність ліпопротеїнліпази, тобто ліполіз у адіпоцитах та вивільнення жирних кислот [7,11]. У результаті зростання транспорту жирних кислот до печінки виникає збільшення секреції ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ), багатих на тригліцероли. Інсулін також регулює активність транспортного білка, що переносить ефіри холестеролу, гормонзалежної ліпази та обмін жирів у жировій тканині та м'язах [10].

Таким чином, у патогенезі НАСГ, який ускладнює ожиріння, істотну роль відіграють внутрішньо- та позаклітинний ліпідний, ліпопротеїновий та оксидантно-протиоксидантний дисбаланс із переважанням процесів пероксидації ЛПНГ крові, активне депонування тригліцеролів у гепатоцитах та ліпоцитах, що є патоморфологічною основою стеатозу печінки [3], та накопичення холестеролу у макрофагах із перетворенням їх на "пінисті" клітини, що є ключовою ланкою ендотеліальної дисфункції та подальшого розвитку сценарію атерогенезу [2].

Підсилення процесів ПОЛ призводить до розладів рецепторної та бар'єрної функцій мембран Е, послаблення білок-ліпідної взаємодії та розвитку структурної дезорганізації клітини в цілому. В обстежених хворих до лікування спостерігалося вірогідне зменшення ІДЕ ($p<0,05$), що супроводжувалось зниженням стійкості мембран Е до пероксидних впливів ($p<0,05$), підвищення показника ВВСЕ ($p<0,05$) та значне зниження відсотка Е, що депонують інсулін ($p<0,05$).

Аналізуючи показники ліпідного обміну в динаміці лікування хворих на НАСГ, слід вказати на потужні метаболічні властивості глутаргіну у відношенні корекції ліпідного дисбалансу. Незважаючи на те, що у 2-й групі хворих лікувальний комплекс включав потужний ліпотропний препарат (ессенціалє Н), динамічні показники вмісту ліпідів крові у цій групі вірогідно відрізнялися від показників після лікування у хворих основної групи ($p<0,05$). Зокрема, вміст загального холестеролу у 2-й групі знизився на 24,2% ($p<0,05$), у 1-й групі — на 33,7% ($p<0,05$). Таким чином, глутаргін можна віднести до класу ліпотропних засобів ліпідкоригуючої, гіполіпідемічної дії. Доказом цього твердження є вірогідне зниження в крові в динаміці лікування глутаргіном основного класу атерогенних ліпопротеїнів ЛПНГ на 47,8% ($p<0,05$).

У противагу цим даним, у хворих групи контролю зміни вмісту в крові ЛПНГ були невірогідними, хоч і мали тенденцію до зниження ($p>0,05$). Важливим аспектом фармакологічних властивостей глутаргіну є його вірогідний вплив на корекцію вмісту тригліцеролів у крові, які по суті складають патогенетичну основу розвитку стеатозу печінки при ожирінні [11]. Так, після лікування у хворих основної групи вміст тригліцеролів в крові знизився на 22,3% ($p<0,05$), в той час, як у хворих контрольної групи показники лише мали тенденцію до зниження ($p>0,05$).

Лікування із включенням глутаргіну також призвело до нормалізації вмісту єдиного класу антиатерогенних ліпопротеїнів — ЛПВГ ($p<0,05$), що у групі контролю не спостерігалося ($p>0,05$). Нами зареєстровано зростання вмісту ЛПВГ у хворих 1-ї групи на 28,6% ($p<0,05$) у порівнянні з показником до лікування. Після лікування глутаргіном у хворих на НАСГ основної групи (1) вміст лептину вірогідно знизився на 46,6% ($p<0,05$), у групі контролю (2) — на 12,1% ($p>0,05$).

Таким чином, ми можемо передбачити, що саме через гальмуючий вплив на секрецію лептину глутаргін нормалізує обмін ліпідів. У динаміці лікування глутаргіном ІМТ у хворих основної групи через 1 міс після лікування практично не відрізнявся від норми ($p>0,05$), у той час як зміни в групі контролю були невірогідними.

Ультрасонографічне дослідження печінки в динаміці лікування (1 міс) хворих основної групи виявило вірогідне зниження ступеня гепатомегалії, трансформацію середньозернистої структури паренхіми у дрібнозернисту та більш однорідну, а також істотне зниження ступеня стеатозу печінки (зменшення відсотка дорзального затухання ехосигналу) і настання можливості проведення допплерографії печінкових судин (транспечінково).

При залученні до комплексу терапії глутаргіну у хворих на НАСГ нами встановлено суттєве зниження інтенсивності ПОЛ. Доказом протиоксидантної, мембраностабілізуючої дії глутаргіну є більш значне вірогідне зменшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих основної групи у порівнянні із аналогічними показника-

ми контрольної групи. Так, вміст МА в еритроцитах хворих на НАСГ основної групи після лікування зменшився у порівнянні із показником до лікування на 20,7% ($p<0,05$) проти 9,1% ($p>0,05$) у контрольній групі. Однак більш істотний вплив глутаргіну на процеси ПОЛ спостерігається при аналізі показника вмісту МА через 1 міс після лікування. Так, зареєстроване вірогідно вищий ступінь зниження вмісту МА в еритроцитах у хворих 2-ї групи – на 12,0% ($p<0,05$), у хворих 1-ї групи – на 27,0% ($p<0,05$).

Аналогічним чином змінювалися показники вмісту ІПЗ, ДК, КСТ у крові хворих на НАСГ. Встановлено більш суттєве зниження вищезазначених маркерів інтенсивності ПОЛ у хворих основної групи (1) у порівнянні із контрольними показниками (2) ($p\leq0,05$), причому відмінності між показниками після лікування в усіх групах спостереження вірогідні ($p<0,05$). Встановлені потужні протиоксидантні властивості глутаргіну зумовлені наявністю в молекулі глутамінової кислоти, яка є одним із інгредієнтів біосинтезу відновленого глутатіону (гамма-L-глутаміл-L-цистеїнгліцин), що є потужним агентом протиоксидантного захисту клітини [1].

Лікування із включенням глутаргіну хворих основної групи призвело до стабільної (1 міс після лікування) нормалізації показника вмісту NO вже через 20 днів лікування, що склало 85,6% ($p<0,05$). Показники в групі контролю вірогідно не змінювалися ($p>0,05$). Патогенетичним підгрунтям даного феномену є те, що аргінін, який входить до складу глутаргіну, є основним джерелом біосинтезу монооксиду нітрогену у організмі, володіє вазодилятуючим, протиішемічним, антигіпоксантним ефектами. Глутамінова кислота володіє протигіпоксантними, протиоксидантними, енерготонічними властивостями.

Виходячи з того, що діабетичне ураження ендотелію на тлі інсулінорезистентності призводить до зниження біосинтезу NO та дефіциту вазодилататорних субстанцій (що за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові сприяє розвитку мікросудинних розладів та гіпоксії, які є факторами ризику розвитку ішемічних та дистрофічних змін у гепатоцитах, трофічних розладів у багатьох органах та системах) стимуляція синтезу NO та покращання мікроциркуляції під впливом глутаргіну сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як у гепатоцитах, так і у інших тканинах організму. Однак глутаргін сприяє не лише відновленню вазодилятаторних функцій ендотелію, він також сприяє зниженню потужності вазоконстрикторних впливів на ендотелій. Зокрема, у динаміці лікування глутаргіном було встановлено вірогідне зниження вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові на 38,7% ($p<0,05$).

Таким чином, можна стверджувати, що глутаргін усуває прояви ендотеліальної дисфункції, чим попереджає прогресування НАСГ. Комплексне лікування із залученням глутаргіну хворих на НАСГ сприяло вірогідному збільшенню показника ІДЕ після лікування ($p<0,05$) на відміну від аналогічного показника в контролі, де зміни були невірогідними ($p>0,05$). Поряд із цим, у 1-й групі було зареєстровано суттєве зниження показника ВВЕС та ПРЕ в динаміці лікування ($p<0,05$), що не спостерігалось у контролі ($p>0,05$). Наслідком проведеної терапії було вірогідне збільшення кількості Е, що депонують інсулін, у хворих обох груп спостереження, однак у хворих 2-ї групи відсоток зростання склав лише 14,9% ($p<0,05$), а у хворих 1-ї групи відсоток Е, що здатні зв'язувати та депонувати інсулін, тобто набули чутливості до інсуліну зріс на 55,3% ($p<0,05$).

Висновки

Частота виникнення НАСГ у жінок, хворих на ожиріння, переважає таку у популяції, що вказує на патогенетичну взаємозалежність розвитку НАСГ та метаболічних розладів при ожирінні. У механізмах прогресування НАСГ за умов надлишкової маси тіла суттєву роль відіграють порушення ліпідного обміну (гіпер- та дисліпідемія, гіпертригліцеролемія, гіперхолестеролемія ЛПНГ, зниження вмісту в крові ЛПВГ, підвищення вмісту в крові лептину), підсилення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, істотна ендотеліальна дисфункція (дефіцит вазодилятуючих та надлишок вазоконстрикторних субстанцій), порушення реологічних властивостей еритроцитів. Глутаргін володіє вірогідними ліпідкоригувальними, гіполіпідемічними властивостями, сприяє нормалізації ліпідного спектру крові, зменшенню ступеня стеатозу печінки, сприяє нормалізації інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів та морфофункціональних властивостей еритроцитів, усуває прояви ендотеліальної дисфункції.

Перспективою подальших наукових досліджень у цьому напрямку є дослідження ймовірної взаємозалежності між показниками ліпідного спектру крові, ендотеліальної дисфункції, системи коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу із показниками, що вказують на прогресування фіброзу печінки у хворих на НАСГ із супровідним ожирінням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bray G.A. Medical consequences of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – V. 89, № 6. – P. 2583–2589.
2. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – V. 89, № 6. – P. 2595–2600.
3. Перова Н.В., Метельская В.А. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома // Гепатология. – 2003. – № 6. – С. 26–32.
4. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 31–39.
5. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 3. – С. 2–7.
6. Титов В.Н. Резистентность к инсулину как блокада рецепторного поглощения миоцитами насыщенных жирных кислот в форме триглицеридов // Клин. лабор. диагностика. – 2003. – № 11. – С. 3–9.
7. Фадеенко Г.Д. "Жировая печень": этиопатогенез, диагностика, лечение // Суч. гастроентерол. – 2003. – № 3 (13). – С. 9–17.
8. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. Fernбndez-Real J.M., Broch M., Vendrell J, Ricart W. // Diabetes Care. – 2003. – V. 26, № 5. – P. 1362–1368.
9. Циммерман Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты // Клин. медицина. – 2004. – № 7. – С. 9–15.
10. Diehl A.M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2002. – V. 282, № 1. – P. G1–G5.
11. Festi D., Colecchia A., Sacco T., Bondi M., Roda E., Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // Obes. Rev. – 2004. – V. 5, № 1. – P. 27–42.

Эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, микроциркуляторные и гемореологические нарушения в патогенезе неалкогольного стеатогепатита у женщин, больных ожирением, и возможные методы их коркеции

О.С. Хухлина

Резюме. *Изложены результаты исследования возможных патогенетических механизмов развития и прогрессирования неалкогольного стеатогепатита у женщин, больных ожирением. В патогенезе неалкогольного стеатогепатита на фоне ожирения существенную роль играют нарушения липидного обмена (гипер- и дислипидемия, гипертриглецеролемия, гиперхолестеролемия липопротеинов низкой плотности, снижение содержания в крови липопротеинов высокой плотности, повышение содержания в крови лептина), усиление интенсивности перекисного окисления липидов, существенная эндотелиальная дисфункция (дефицит вазодилятирующих и избыток вазоконстрикторных субстанций), нарушение реологических и транспортных свойств эритроцитов. Глутаргин владеет достоверными липидкоррегирующими, гиполипидемическими свойствами, способствует нормализации липидного обмена, уменьшению степени стеатоза печени, интенсивности процессов перекисного окисления липидов, устраняет эндотелиальную дисфункцию, восстанавливает морфо-функциональные свойства эритроцитов.*

Ключевые слова: *неалкогольный стеатогепатит, женщины, ожирение, патогенез, липидный обмен, эндотелиальная дисфункция, лептин, микроциркуляция, эритроциты, глутаргин.*

Endothelial Disfunction, Dislipidemia, Microcyrculatory and Haemorheological Violations in Pathogenesis of the Nonalcoholic Steatohepatitis at Obesity Women, and Possible Methods of Their Correction

O.S. Huhlyna

Summary. *The results of research of possible pathogenetic mechanisms of development and progression of nonalcoholic steatohepatitis at obesity women are expounded in the article. In pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis on a background of obesity violations of lipid metabolism (hyper- and dislipidemia, hypertrigliceridemia, hypercholesterinemia of low dencity lipoproteins, decline of blood maintenance of high dencity lipoproteins, increase of the blood leptin), strengthening of intensity of lipid peroxidation, substantial endothelial disfunction (deficit of vasodilatators and surplus of vasoconstrictors), violation of rheological and transporting properties of red cells, act substantial part. Glutargin owns reliable lipid correcting properties, reduces the lipids blood maintenance, normalizes of the lipid metabolism, diminishes the degree of liver steatosis, intensity of lipid peroxidation, removes the endothelial disfunction, restores morpho-functional properties of red cells.*

Key words: *nonalcoholic steatohepatitis, obesity women, pathogenesis, lipid metabolism, endothelial disfunction, leptin, microcirculation, red cells, glutargin.*