

№ 3–4 // 2018

ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

DOI: 10.30978/UTJ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання
терапевтів і сімейних лікарів**

**Випуск журналу приурочений
до 25-річчя Національної академії медичних наук України**

Журнал включено
до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук
Додаток 8 до наказу Міністерства освіти і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar,
Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing
Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України
імені В.І. Вернадського, «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

www.utj.com.ua
www.vitapol.com.ua

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Київ // 2018

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Головний редактор Г.Д. Фадєєнко

Редакційна колегія

Абрагамович О.О. (Львів)
Амосова К.М. (Київ)
Бабак О.Я. (Харків) (науковий редактор)
Біловол О.М. (Харків)
Воевода М.І. (Новосибірськ, Росія)
Волков В.І. (Харків)
Гаргін В.В. (Харків)
Гріднев О.Є. (Харків)
Денисенко В.П. (Харків)
Дикун І. (Дикун І.) (Ессен, Німеччина)
Железнякова Л.В. (Харків)
Зав'ялова Л.Г. (Новосибірськ, Росія)
Ісаєва Г.С. (Харків)
Коваленко В.М. (Київ)
Коваль С.М. (Харків)
Колеснікова О.В. (Харків)
(заступник головного редактора)
Копиця М.П. (Харків)

Коркушко О.В. (Київ)
Крашмалова О.О. (Харків)
Несен А.О. (Харків)
Нетяженко В.З. (Київ)
Рудик Ю.С. (Харків)
Серік С.А. (Харків)
Симонова Г.І. (Новосибірськ, Росія)
Синяченко О.В. (Лиман)
Топчій І.І. (Харків)
Фещенко Ю.І. (Київ)
Черних В.П. (Харків)
Чернишов В.А. (Харків)
Швець О.В. (Київ)
Янушевич А. (Januszewicz A.)
(Варшава, Польща)
Розенман Й. (Rozenman Y.)
(Тель-Авів, Ізраїль)

Засновники

Державна установа
«Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України»,
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України

Протокол № 8 від 30.10.2018 р.

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Відповідальний секретар

О.М. Берник

Літературний редактор

О.П. Кісліцина

Комп'ютерна верстка

А.В. Корженівська

Періодичність

4 рази на рік

Друк

ТОВ «Друкарня „Рута“»
м. Кам'янець-Подільський,
вул. Пархоменка, 1
(ДК № 4060 від 29.04.2011 р.)

Підписано до друку 8.11.2018 р.

Ум. друк. арк. 11,62

Формат 60×84/8. Папір офсет.

Друк офсет. Замовлення № 3-4-18Т

Тираж 1000 прим.

Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,
вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони:

(044) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

E-mail: vitapol3@gmail.com

Передплатний індекс 21931

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© Український терапевтичний журнал, 2018

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2018

www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua

Стаття призерів науково-практичної конференції молодих вчених
(24 травня 2018 р., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»)

Особливості маркерів пошкодження печінки та ліпідного спектра крові у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом, остеоартрозом та ожирінням



О.С. Хухліна,
О.Д. Ляхович,
О.С. Восвідка,
Л.В. Каньовська,
О.В. Каушанська

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Мета роботи – з'ясування особливостей перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) за коморбідності з остеоартрозом (ОА) та ожирінням шляхом вивчення інтенсивності провідних біохімічних синдромів НАСГ, а також імовірного впливу стану ліпідного спектра крові на перебіг вищевказаних захворювань.

Матеріали та методи. Обстежено 90 пацієнтів, яких було розподілено за трьома групами: першу групу ($n = 30$) склали хворі, які страждають на ОА колінних суглобів II–III ступеня за Kellgren і Lawtense з нормальною масою тіла ($IMT = 21–25 \text{ кг/м}^2$), другу групу ($n = 30$) – пацієнти з НАСГ та ожирінням без ОА ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), третю групу ($n = 30$) – пацієнти з ОА, НАСГ та ожирінням (IMT більше 30 кг/м^2). Контрольну групу склали 30 здорових осіб відповідного віку. Середній вік хворих складав ($62,3 \pm 5,7$) року.

Результати та обговорення. Особливістю клінічного перебігу НАСГ на тлі ожиріння та ОА є максимальне серед груп порівняння зростання активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспаратамінотрансферази (АсАТ) у 2,1 та 3,0 разу ($p < 0,05$) порівняно з нормативною, коефіцієнта де Рітіса у 1,45 разу ($p < 0,05$), проти його зниження у пацієнтів з коморбідністю НАСГ та ожирінням у 1,21 разу ($p < 0,05$), інтенсивності синдрому холестазу ($p < 0,05$), більш виражені прояви білоксинтезувальної дисфункції печінки за зниження середнього вмісту альбумінів крові в 1,26 разу ($p < 0,05$). Крім того, спостерігалася тенденція до достовірного зниження вмісту загального білка у крові у 1,18 разу ($p < 0,05$). На присутність мезенхімально-запального синдрому вищої інтенсивності вказували: підвищення показника глобулінів у 1,29 разу ($p < 0,05$), збільшення показника тимолової проби у 1,46 разу ($p < 0,05$), а також зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта у 1,62 разу ($p < 0,05$).

Для хворих на НАСГ та ожиріння характерні наступні зміни ліпідного спектра крові: зростання вмісту в крові триацилгліцеролів (у 1,78 разу; $p < 0,05$), достовірне зростання вмісту загального холестеролу (у 1,38 разу; $p < 0,05$) та проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності (у 1,7 разу; $p < 0,05$), достовірне зниження протиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (у 1,66 разу; $p < 0,05$), які з приєднанням коморбідного остеоартрозу достовірно поглиблюються (у межах 1,5–2,0 разу; $p < 0,05$). За коморбідного перебігу НАСГ із ожирінням та ОА встановлено максимальне зростання індексу атерогенності (у 3,32 разу проти 2,91 разу за перебігу НАСГ на тлі ожиріння; $p < 0,05$).

Висновки. Таким чином, перебіг НАСГ із ожирінням та ОА у порівнянні з перебігом без ОА характеризується достовірно вищим ступенем біохімічної активності із зростанням коефіцієнта де Рітіса, інтенсивності синдрому холестазу, проявами білоксинтезувальної дисфункції, більшою активністю мезенхімально-запального синдрому, вищим ступенем гіперліпідемії проатерогенних та зниженням протиатерогенних фракцій ліпопротеїнів, що може сприяти прогресуванню фібротичних змін у печінці.

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, остеоартроз, ліпідний спектр, маркери пошкодження печінки.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ляхович Оксана Дмитрівна
аспірант кафедри внутрішньої
медицини, клінічної фармакології
та професійних хвороб

58002, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2
E-mail: ksusuk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
18 вересня 2018 р.

На початку ХХІ ст. особливої актуальності у медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, інсулінорезистентністю (ІР), гіперліпемією та атеросклерозом. У 20–30% дорослого населення загальної популяції західних країн діагностовано НАЖХП, а в пацієнтів з ожирінням і ЦД поширеність НАЖХП становить 70–90% [9]. Водночас, більшість пацієнтів з НАЖХП, навіть хворі на ЦД, мають нормальну активність амінотрансфераз крові, тому лікарі не враховують імовірної можливості ураження печінки, а справжня поширеність НАЖХП не відома [6].

Згідно з рекомендаціями експертів, для діагностики НАСГ використовуються візуалізаційні методи, зокрема ультрасонографія (УСГ) із обчисленням гепаторенального індексу, та одночасне визначення показників наявності цитолітичного синдрому з обчисленням коефіцієнта де Рітиса. Найбільш характерним для НАСГ є підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у 2–3 рази з одночасним показником співвідношення аспартатамінотрансферази (АсАТ)/АлАТ < 1. Зниження коефіцієнта де Рітиса < 1 є чутливим рутинним маркером інсулінорезистентності (ІР) у осіб з ожирінням і без нього. Підвищення АсАТ/АлАТ > 2 на тлі діагностованого у минулому НАСГ є несприятливою ознакою та розглядається як предиктор прогресування метаболічного синдрому і розвитку ЦД 2 типу [2]. Окремі дослідження виявили наявність кореляції між підвищенням активності АлАТ на тлі НАСГ та ризиком смертності, особливо в групі осіб старше 45 років [14].

Зміна активності амінотрансфераз унаслідок підвищення трансамінування амінокислот у печінці може передувати морфологічним ознакам жирової хвороби печінки [1]. Також слід враховувати, що підвищення активності АсАТ і АлАТ може зустрічатися не лише при патології печінки. У спеціальному огляді Американської гастроентерологічної асоціації, присвяченому підвищенню активності амінотрансфераз, наголошено, що активність АлАТ може змінюватися упродовж дня, тижня і під впливом фізичного навантаження [4].

Гіперінсулінемія та ІР, які розвиваються в осіб з надмірною масою тіла та ожирінням, гіперглікемією та дисліпемією, є ключовими чинниками розвитку стеатозу печінки при ожирінні та ЦД [7].

Транзиторне підвищення вмісту ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів у 2–5 разів може відбуватись

у фізіологічних умовах після вживання жирної їжі та алкоголю, але через 2–3 доби в умовах дотримання дієти вміст ліпідів знижується до норми. При тривалому зберіганні ліпідів у печінці в концентрації понад 5% запускаються процеси, що зумовлюють розвиток НАЖХП [11]. При ожирінні збільшується надходження в печінку вищих жирних кислот (ВЖК), що призводить до накопичення ліпідів усередині гепатоцитів і формування стеатозу. Окиснення ВЖК супроводжується запальною реакцією, яка призводить до стеатогепатиту.

Останнім часом у світі спостерігається істотне збільшення захворюваності на метаболічний синдром (МС), тому зростає актуальність діагностики та ведення пацієнтів із НАЖХП на тлі МС, що характеризується розвитком остеоартрозу (ОА) [4], і як наслідок, високим рівнем інвалідизації пацієнтів унаслідок розвитку широкого спектра ускладнень. Проблема коморбідного перебігу НАСГ у хворих на ожиріння та ОА полягає у каскаді реакцій взаємообтяження, що призводить до прогресування всіх супутніх захворювань [12].

Мета роботи — з'ясування особливостей перебігу неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з остеоартрозом та ожирінням шляхом вивчення інтенсивності провідних біохімічних синдромів НАСГ, а також імовірного впливу стану ліпідного спектра крові на перебіг вищевказаних захворювань.

Матеріали та методи

Обстежено 90 пацієнтів, яких було розподілено за трьома групами: першу групу (n = 30) склали хворі, які страждають на ОА колінних суглобів II–III ступеня за Kellgren і Lawrense з нормальною масою тіла (ІМТ = 21–25 кг/м²), другу групу (n = 30) — пацієнти з НАСГ та ожирінням без ОА (ІМТ > 30 кг/м²), третю групу (n = 30) — пацієнти з ОА, НАСГ та ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м²). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку. Середній вік хворих складав (62,3 ± 5,7) року.

Діагноз НАСГ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів ультрасонографії за уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного або медикаментозного генезу, як причини холестатичного або цитолітичного синдромів, з урахуванням МКХ 10-го перегляду. Діагноз ОА встановлювали на під-

Таблиця 1. Біохімічні показники пошкодження печінки у хворих на НАСГ за коморбідності з ОА та ожирінням (M ± m)

Показник	Практично здорові особи (n = 30)	ОА з нормальною масою тіла (n = 30)		НАСГ + ОЖ (n = 30)		НАСГ + ОЖ + ОА (n = 30)
		I група	II група	III група	III група	
АсАТ, Од/л	29,35 ± 1,39	35,48 ± 2,08	52,44 ± 3,00**	87,16 ± 3,48**□		
АлАТ, Од/л	31,20 ± 1,82	31,67 ± 1,30	67,00 ± 1,78**	64,22 ± 2,17**□		
Коеф. де Рітіса	0,94 ± 0,03	1,12 ± 0,04	0,78 ± 0,03**	1,36 ± 0,03**□		
ЛФ, Од/л	102,82 ± 4,17	116,22 ± 5,02*	125,48 ± 4,84**	232,17 ± 12,48**□		
ГГТП, Од/л	33,19 ± 1,39	39,44 ± 2,32*	48,25 ± 7,08**	62,82 ± 3,44**□		
Білірубін загальний, мкмоль/л	17,86 ± 0,60	20,39 ± 1,41	27,26 ± 0,83**	29,56 ± 1,50**□		
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,35 ± 0,12	5,11 ± 0,16*	7,59 ± 0,17**	8,57 ± 0,36**□		
Тимолова проба, у.о.	2,83 ± 0,15	3,15 ± 0,13*	3,50 ± 0,13**	4,12 ± 0,16**□		
Заг. білок, г/л	76,2 ± 0,23	72,27 ± 0,28*	67,08 ± 0,21**	64,51 ± 0,19**□		
Альбуміни, %	58,5 ± 0,23	54,94 ± 0,21*	51,14 ± 0,21**	46,41 ± 0,24**□		
Глобуліни, %	41,5 ± 0,23	45,06 ± 0,21*	48,86 ± 0,21**	53,59 ± 0,24**□		
А/Г коеф.	1,41 ± 0,01	1,22 ± 0,01*	1,05 ± 0,01**	0,87 ± 0,01**□		

Примітка. *Різниця показників достовірна (p < 0,05) з групою практично здорових осіб; **різниця показників достовірна (p < 0,05) між групою I та групами II та III; □ різниця показників достовірна (p < 0,05) між групами II та III. Так само в табл. 2.

ставі рекомендацій EULAR (2010) та наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом» і протоколом МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р. Наявність абдомінального ожиріння в пацієнтів встановлювалась на основі наказу МОЗ України № 16 від 14.01.2013 р. «Методичні рекомендації для лікарів загальної практики – сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування».

Окрім клінічних методів діагностики, визначали маркери пошкодження паренхіми печінки за змінами активності ферментів АлАТ, АсАТ, обчисленням коефіцієнта де Рітіса, γ -глутамілтрансферази (γ -ГТ), лужної фосфатази (ЛФ), вмістом у крові білірубину та його фракцій. Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми Danush Ltd (Львів) [3]. Розраховували також індекс атерогенності (ІА) за співвідношенням вмісту загального ХС/ЛПВЩ [3].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних прикладних програм Microsoft Excel та SPSS Statistics 20 Multilingual. Оцінювали середні значення (M), похибку середньої арифметичної (m), достовірність відмінностей p за критерієм Стьюдента. Різницю показників при різних термінах дослідження вважали достовірною за p < 0,05. Для виявлення зв'язків між показниками застосовували парний кореляційний аналіз *tau-b* Кендалла.

Результати та обговорення

При аналізі біохімічних синдромів отримано наступні дані: у пацієнтів першої групи встановлено тенденцію до підвищення активності АсАТ на 20,0% (p > 0,05), що свідчить, імовірно, про наявність у даних пацієнтів біліарної дисфункції або наслідки вживання нестероїдних протизапальних засобів з приводу ОА, а також тенденцію до збільшення коефіцієнта де Рітіса на 19,1% (p > 0,05).

У пацієнтів другої групи встановлено більш виражене підвищення середніх показників активності АлАТ у сироватці крові – у 2,15 разу (p < 0,05), а активність АсАТ перевищувала показник у ПЗО у 1,79 разу (p < 0,05) відповідно. Характерним було зниження коефіцієнта де Рітіса у 1,21 разу (p < 0,05), що за відсутності позитивних маркерів вірусів гепатиту В та С у сироватці крові, вказує на неалкогольне дисметаболічне та запальне захворювання печінки.

У хворих третьої групи синдром цитолізу був інтенсивнішим, оскільки активність АлАТ перевищила показник у ПЗО в 2,06 разу (p < 0,05), а активність АсАТ – у 2,97 разу (p < 0,05), що призвело до зростання коефіцієнта де Рітіса у 1,45 разу (p < 0,05) у порівнянні з ПЗО (табл. 1), на тлі приєднання до вже наявних дисметаболічних змін токсичного впливу ліків.

Про наявність біліарної дисфункції у пацієнтів першої групи свідчило підвищення активності ЛФ на 13,1% та ГГТ – на 18,7%. Водночас, у пацієнтів другої групи ЛФ та ГГТ зросли більш інтенсивно: відповідно у 1,22 та 1,45 разу (p < 0,05). Найвищі показники активності ЛФ встановлено у пацієнтів третьої групи – у 2,26 разу більше в порівнянні з ПЗО (p < 0,05).

Таблиця 2. Показники ліпідограми у хворих на НАСГ за коморбідності із ОА та ожирінням ($M \pm m$)

Показник	Практично здорові особи (n = 30)	ОА з нормальною масою тіла (n = 30) I група	НАСГ + ОЖ (n = 30) II група	НАСГ + ОЖ + ОА (n = 30) III група
ЗХС, ммоль/л	4,71 \pm 0,07	4,86 \pm 0,22	6,49 \pm 0,27**	6,88 \pm 0,25** [□]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,54 \pm 0,02	1,39 \pm 0,14	0,93 \pm 0,04**	0,87 \pm 0,04** [□]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,40 \pm 0,18	2,83 \pm 0,16	4,08 \pm 0,29**	4,76 \pm 0,13** [□]
ТГ, ммоль/л	1,57 \pm 0,04	1,80 \pm 0,21	2,80 \pm 0,94**	3,21 \pm 0,11** [□]
Коеф. атерогенності	2,07 \pm 0,06	2,54 \pm 0,39	6,03 \pm 0,40**	6,87 \pm 0,38** [□]

Крім того, активність γ -ГТ також зростала максимально — у 1,89 разу ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Вміст загального білірубину у хворих другої і третьої групи перевищував нормативні показники у 1,53 та 1,66 разу відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити, що рівень загального білірубину в крові зростав у всіх групах порівняння завдяки підвищенню обох його фракцій: кон'югованої — у першій групі у 1,18 разу, у другій групі у 1,75 разу, в третій групі — у 1,97 разу ($p < 0,05$), а також некон'югованої (див. табл. 1).

Вияви білоксинтезувальної дисфункції печінки було встановлено у хворих усіх груп за зниження середнього вмісту альбумінів крові (у 1,07; 1,14; 1,26 разу відповідно). Крім того, спостерігалася тенденція до достовірного зниження вмісту загального білка у крові: у першій групі в 1,05, у другій — у 1,14 та третій — у 1,18 разу ($p < 0,05$). На присутність мезенхімально-запального синдрому вказували підвищення показника глобулінів у групах порівняння, особливо за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ОА, — у 1,29 разу ($p < 0,05$), збільшення показника тимолової проби у першій групі — в 1,11, другій — у 1,24 та третій — у 1,46 разу ($p < 0,05$), а також зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта: у першій групі — у 1,16, другій — у 1,34 та третій — у 1,62 разу ($p < 0,05$) відповідно (див. табл. 1).

Дослідження ліпідного спектра крові у пацієнтів обстежуваних груп показало низку подібних змін (табл. 2). Вміст у крові загального ХС у хворих другої і третьої групи вказує на його достовірне зростання у 1,38 та 1,46 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, у той час як у пацієнтів першої групи зміни були недостовірними ($p > 0,05$). Істотне зростання концентрації в крові ТГ (відповідно у 1,78 та 2,05 разу ($p < 0,05$)) зареєстроване нами у другій і третій групах хворих, у той час як у пацієнтів першої групи зміни були недостовірними ($p > 0,05$) (див. табл. 2). Тобто, вміст у крові ТГ за коморбідного перебігу НАСГ із ОА та ожирінням був достовірно вище, ніж у хворих на НАСГ із ожирінням та у пацієнтів з ОА та нормальною масою тіла.

Дослідження концентрації в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на низку достовірних змін: концентрація ЛПНЩ у пацієнтів першої групи була недостовірно вище показника контролю в 1,18 разу ($p > 0,05$), а у пацієнтів другої і третьої групи встановлено достовірне зростання ЛПНЩ — у 1,78 та 2,05 разу ($p < 0,05$) відповідно, з наявністю достовірної статистичної різниці між групами (див. табл. 2). Слід також вказати на той факт, що із зростанням ступеня активності цитолізу вміст у крові ХС та ЛПНЩ знижувався у хворих на НАСГ із ожирінням, однак за додаткової коморбідності з ОА — зростав, що може бути важливим прогностичним чинником прогресування атеросклерозу у цих хворих.

Концентрація у крові протиатерогенних ліпопротеїнів — ЛПВЩ у пацієнтів другої і третьої групи була достовірно нижчою в порівнянні з контролем (див. табл. 2): у хворих другої групи — у 1,66, третьої — у 1,77 разу ($p < 0,05$). Як показали результати дослідження, максимальне пригнічення синтезу ЛПВЩ спостерігалася у пацієнтів третьої групи, що свідчить про мінімальний рівень захисту ендотелію судин від агресії вільними радикалами та атерогенними фракціями ліпідів крові. Наслідком зазначених змін стало істотне зростання індексу атерогенності у хворих другої і третьої групи спостереження: другої — у 2,91, третьої — у 3,32 разу ($p < 0,05$), з максимальними змінами показника у пацієнтів з НАСГ, ОА та ожирінням, що вказує, з одного боку, на наявність істотних факторів ризику прогресування атеросклерозу у цих хворих на тлі ожиріння, а з іншого — на сприятливу патогенетичну ситуацію щодо прогресування НАСГ.

Проведений бінарний кореляційний аналіз між показниками ліпідного спектра крові та ступенем біохімічної активності, інтенсивності синдрому холестазу, які ми оцінювали за активністю ферментів, показує, що найбільший вплив на ступінь біохімічної активності у хворих на НАСГ із супутніми ОА та ожирінням справляє вміст у крові загального ХС та ЛПНЩ. Так, встановлено прямий потужний кореляційний зв'язок

між вмістом у крові загального ХС та ЛПНЩ та активністю АСТ ($r = 0,46$; $r = 0,57$; $p < 0,01$ відповідно); активністю ЛФ ($r = 0,46$; $r = 0,56$; $p < 0,01$ відповідно) та γ -ГТ ($r = 0,45$; $r = 0,60$; $p < 0,01$). Зв'язок дещо меншої сили встановлено між вмістом у крові ТГ та активністю АСТ ($r = 0,45$; $p < 0,01$), ЛФ ($r = 0,43$; $p < 0,01$) та γ -ГТ ($r = 0,43$; $p < 0,01$).

У той же час наявність зворотного кореляційного зв'язку встановлено між вмістом ХС ЛПВЩ та активністю АСТ ($r = -0,46$; $p < 0,01$), ЛФ ($r = -0,43$; $p < 0,01$) та γ -ГТ ($r = -0,49$; $p < 0,01$).

Причиною прогресування метаболічного синдрому у пацієнтів з поєднаною патологією є ліпідний дистрес-синдром із зростанням у крові загального ХС, ТГ, дефіцитом антиатерогенних ЛПВЩ. Провідну роль у розвитку та прогресуванні стеатогепатиту відіграє зростання в крові проатерогенних ЛПНГ.

Таким чином, перебіг НАСГ із ожирінням та ОА характеризується достовірно вищою частотою виникнення та інтенсивністю клінічних синдромів, ступенем біохімічної активності, що може призводити до прогресування фібротичних змін у печінці. Для хворих на НАСГ з ожирінням характерні наступні зміни ліпідного спектра крові: зростання вмісту в крові ТГ (у 1,78 разу;

$p < 0,05$), достовірне зростання вмісту ЗГ (у 1,38 разу; $p < 0,05$) та проатерогенних ЛПНЩ (у 1,7 разу; $p < 0,05$), достовірне зниження протиатерогенних ЛПВЩ (у 1,66 разу; $p < 0,05$), які з приєднанням коморбідного остеоартрозу достовірно поглиблюються (у межах 1,5–2,0 разу; $p < 0,05$). За коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ОА встановлено максимальне зростання індексу атерогенності (у 3,32 проти 2,91 разу за перебігу НАСГ на тлі ожиріння; $p < 0,05$).

Висновки

Перебіг НАСГ із ожирінням та ОА порівняно з перебігом без ОА характеризується достовірно вищим ступенем біохімічної активності із зростанням коефіцієнта де Рітіса, інтенсивності синдрому холестаза, проявами білоксинтезувальної дисфункції, більшою активністю мезенхімально-запального синдрому, вищим ступенем гіперліпідемії проатерогенних та зниженням протиатерогенних фракцій ліпопротеїнів, що може сприяти прогресуванню фібротичних змін у печінці.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у розробці шляхів корекції виявлених порушень ліпідного спектра крові у хворих з полікомпонентною коморбідністю НАСГ із ожирінням та ОА.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.С. Хухліна; збір даних — О.Д. Ляхович, Л.В. Каньовська, О.В. Каушанська; аналіз та інтерпретація даних — О.Д. Ляхович, О.С. Воевідка; редагування статті — О.С. Хухліна, Л.В. Каньовська, О.В. Каушанська, О.С. Воевідка; затвердження статті — О.С. Хухліна.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Клиническое значение и диагностическая тактика при повышении уровня трансаминаз в сыворотке крови при отсутствии клинических проявлений // Мистецтво лікування.— 2006.— № 8.— С. 7—13.
2. Драпкина О.М., Костопокевич М.В. Роль интерниста в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Российские медицинские вести.— 2012.— № 17 (2).— С. 32—39.
3. Магалаєв В.М., Міхєєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посіб. Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001.— 42 с.
4. Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю. Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: этапы диагностического поиска // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2014.— № 24 (1).— С. 29—38.
5. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум // Гастроэнтерология.— 2009.— № 1.— С. 41—45.
6. Фадєєнко Г.Д., Несен А.О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх органів // Укр. тер. журн.— 2015.— № 2.— С. 7—15.
7. Хухліна О.С., Мандрик О.Є., Антонів А.А. Ефективність комплексного застосування гепадифу, езетролу та фозіноприлу при неалкогольному стеатогепатиті у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії // Запорозький мед. журн.— 2013.— № 5.— С. 60—63.
8. Хухліна О.С., Мандрик О.Є., Антонів А.А., Нечипай Ж.А. Діагностичні маркери фіброзування печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з гіпертонічною хворобою та ожирінням // Вісник проблем біології і медицини.— 2013.— № 1 (3)— С. 250—253.
9. Bohinc B.N., Diehl A.M. Mechanisms of Disease Progression in NASH: new paradigms // Clin. Liver. Dis.— 2012.— Vol. 16 (3).— P. 549—565. doi:10.1016/j.cld.2012.05.002.
10. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology.— 2012.— Vol. 55 (6).— P. 2005—2023. doi:10.1002/hep.25762.
11. Dunn W., Xu R., Wingard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study // Am. J. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 103 (9).— P. 2263—2271. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02034.x.
12. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes // Hepatology.— 2008.— Vol. 48 (3).— P. 792—798. doi:10.1002/hep.22429.
13. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases // Arthritis. Res. Ther.— 2009.— Vol. 11 (3).— P. 229. doi:10.1186/ar.2669.
14. Levene A.P., Goldin R.D. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease // Histopathology.— 2012.— Vol. 61 (2).— P. 141—152. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04145.x.
15. Torres D.M., Williams C.D., Harrison S.A. Features, diagnosis, and

treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2012.— Vol. 10 (8).— P. 837—858. doi:10.1016/j.cgh.2012.03.011.

16. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the

epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // Aliment Pharmacol. Ther.— 2011.— Vol. 34 (3).— P. 274—285. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.

О.С. Хухлина, О.Д. Ляхович, О.С. Воевидка, Л.В. Каневская, Е.В. Каушанская

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Особенности маркеров повреждения печени и липидного спектра крови у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, остеоартрозом и ожирением

Цель работы — определение особенностей течения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) при коморбидности с остеоартрозом (ОА) и ожирением путем изучения интенсивности ведущих биохимических синдромов НАСГ, а также вероятного воздействия состояния липидного спектра крови на течение вышеуказанных заболеваний.

Материалы и методы. Обследовали 90 пациентов, распределив их на три группы: первую группу ($n = 30$) составили больные ОА коленных суставов II—III степени по Kellgren и Lawtense с нормальной массой тела (ИМТ = 21–25 кг/м²), вторую группу ($n = 30$) — пациенты с НАСГ и ожирением без ОА (ИМТ > 30 кг/м²), третью группу ($n = 30$) — пациенты с ОА, НАСГ и ожирением (ИМТ более 30 кг/м²). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц соответствующего возраста. Средний возраст больных составил (62,3 ± 5,7) года.

Результаты и обсуждение. Особенностью клинического течения НАСГ на фоне ожирения и ОА является максимальное среди групп сравнения возрастание активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в 2,1 и 3,0 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормативной, коэффициента де Ритиса в 1,45 раза ($p < 0,05$) против его снижения у пациентов с НАСГ и ожирением в 1,21 раза ($p < 0,05$), интенсивности синдрома холестаза ($p < 0,05$), более выраженные проявления белоксинтезирующей дисфункции печени при снижении среднего содержания альбуминов крови в 1,26 раза ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалась тенденция к достоверному снижению содержания общего белка в крови в 1,18 раза ($p < 0,05$). На присутствие мезенхимально-воспалительного синдрома наиболее высокой интенсивности указывали: повышение показателя глобулинов в 1,29 раза ($p < 0,05$), показателя тимоловой пробы в 1,46 раза ($p < 0,05$), а также снижение альбумино-глобулинового коэффициента в 1,62 раза ($p < 0,05$).

Для больных с НАСГ с ожирением характерны следующие изменения липидного спектра крови: повышение содержания в крови триацилглицеролов (в 1,78 раза; $p < 0,05$), вероятный рост содержания общего холестерина (в 1,38 раза; $p < 0,05$) и проатерогенных липопротеинов низкой плотности (в 1,7 раза; $p < 0,05$), достоверное снижение противоатерогенных липопротеинов высокой плотности (в 1,66 раза; $p < 0,05$), которые с присоединением коморбидного остеоартроза, вероятно, усугубляются (в пределах 1,5–2,0 раза; $p < 0,05$). При коморбидном течении НАСГ, ожирения и ОА установлен максимальный рост индекса атерогенности (в 3,32 раза против 2,91 раза при течении НАСГ на фоне ожирения; $p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, течение НАСГ с ожирением и ОА по сравнению с течением без ОА характеризуется достоверно более высокой степенью биохимической активности с ростом коэффициента де Ритиса, интенсивности синдрома холестаза, проявлениями белоксинтезирующей дисфункции, большей активностью мезенхимально-воспалительного синдрома, высокой степенью гиперлипидемии проатерогенных и снижением противоатерогенных фракций липопротеинов, что может способствовать прогрессированию фибротических изменений в печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, остеоартроз, липидный спектр, маркеры повреждения печени.

О.С. Khukhlina, O.D. Liakhovych, O.S. Voyevodka, L.V. Kaniovska, O.V. Kaushanska

SHEE «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

The peculiarities of liver damage markers and lipid blood spectrum in patients with nonalcoholic steatohepatitis, osteoarthritis and obesity

Objective — to reveal the peculiarities of the course of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in comorbidity with osteoarthritis (OA) and obesity (OB) based on the study the blood lipid profile effects on the diseases' course.

Material and methods. The investigations involved 90 patients, who were divided into three groups: group I ($n = 30$) consisted of patients suffering from OA II—III stages according to Kellgren and Lawrence classification with normal body mass (BMI = 21–25 kg/m²), group II ($n = 30$) — patients with NASH and OB without OA (BMI > 30 kg/m²), group III ($n = 30$) included patients with OA with NASH and OB (BMI more than 30 kg/m²). The control group consisted of 30 healthy individuals of the corresponding age. The average age of patients was (62.3 ± 5.7) years.

Results and discussion. The peculiarity of the NASH clinical course against the background of OB and OA is the highest among the comparing groups growth of the activity of AlAT and AsAT in 2.1 and 3.0 times ($p < 0.05$) compared with the normative ones; with a growth of the de Ritis factor in 1.45 times ($p < 0.05$) against its decrease in patients with comorbidity of NASH and OB in 1.21 times ($p < 0.05$); higher intensity of cholestasis syndrome ($p < 0.05$); more pronounced manifestations of protein synthesizing liver dysfunction, with a decrease in the average of blood albumin

content in 1.26 times ($p < 0.05$). In addition, there was a tendency for a possible decrease in the total protein content in the blood in 1.18 times ($p < 0.05$). The presence of mesenchymal-inflammatory syndrome of higher intensity indicated: an increase in the level of globulins in 1.29 times, an increase of the thymol test in 1.46 times, as well as a decrease in the albumin-globulin coefficient in 1.62 times ($p < 0.05$).

For patients with nonalcoholic steatohepatitis, osteoarthritis and OB, the following changes in the lipid profile of the blood are: the increase in the content of triacylglycerols in the blood (in 1.78 times, $p < 0.05$), the probable increase in the content of total cholesterol (1.38 times, $p < 0.05$) and low-density proatherogenic lipoproteins (1.7 times, $p < 0.05$), probable reduction of high-density anti-atherogenic lipoproteins (1.66 times, $p < 0.05$), which are likely to deepen with the addition of comorbid osteoarthritis (within 1.5–2.0 times, $p < 0.05$). For the comorbid flow of NASH and OB and OA, the maximum growth of the index of atherogeny was established (3.32 times against 2.91 times due to course of NASH with OB, $p < 0.05$).

Conclusions. Thus, the course of NASH with OB and OA in comparison with the course without OA is characterized by a significantly higher degree of biochemical activity with increasing de Ritis coefficient, intensity of cholestasis syndrome, manifestations of dysfunction in the protein synthesis function, increased activity of mesenchymal-inflammatory syndrome, higher degree of hyperlipidemia, proatherogenic and decreased antiatherogenic fractions lipoproteins which can contribute to the progression of fibrotic changes in the liver.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, obesity, osteoarthritis, lipid spectrum, markers of liver damage.