

УДК 616.36-002:616-008-092

**В.В.Шевчук,  
О.І.Федів,  
Л.В.Каньовська**

## КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

### Ключові слова:

дисліпопротеїнемія, метаболічний  
синдром, неалкогольний стеа-  
тогепатит, оксидантно-  
протиоксидантний гомеостаз.

**Резюме.** Стаття присвячена вивченню клінічно-патогенетичних  
особливостей неалкогольного стеатогепатиту у хворих із  
метаболічним синдромом. Встановлено, що в більшості хворих  
спостерігається змішаний тип дисліпопротеїнемії ІІб типу та по-  
рушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу.

### Вступ

Метаболічний синдром (МС) є важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлена широкою розповсюдженістю захворювання. На сьогодні у 20% відносно здорового населення спостерігаються ознаки метаболічного синдрому, якому належить провідна роль у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) - основної причини смертності в більшості розвинутих країн світу [1]. Головними компонентами МС є інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності та артеріальна гіпертензія (АГ) [2]. Печінковою маніфестацією МС є розвиток неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), виникнення яких призводить до порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, а відтак суттєво знижує якість життя хворих. Частота виникнення НАСП у хворих із МС складає в середньому 60-70%, НАСГ - 20-25%, цирозу печінки – 2-3%. НАСГ частіше спостерігається у жінок (63-83%) віком 40-60 років.

Етіологія та патогенез НАСГ залишаються не до кінця вивченими. Важливу роль у розвитку захворювання відіграють метаболічні фактори: ожиріння, цукровий діабет (ЦД), швидке зниження маси тіла, гостре голодування, парентеральне харчування та порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу [1, 2].

В останні роки значна увага приділяється дослідженню ролі оксидативного стресу в індукції різних складових МС, зокрема інсулінорезистентності [6], ендотеліальної дисфункції [7], запалення [8] та порушень згортаючої та проти-згортаючої систем крові [9]. Накопичено велику кількість даних, що свідчать про існування зв'язку між підвищеним рівнем вільних радикалів та інсулінорезистентністю, яка є не тільки однією з ключових ланок патогенезу ЦД 2 типу, але й основною складовою МС та провідним чинни-

ком ризику макросудинної патології [10].

### Мета дослідження

Вивчити клінічно-патогенетичні особливості неалкогольного стеатогепатиту у хворих із метаболічним синдромом.

### Матеріал і методи

Обстежено 64 хворих із МС віком 36-74 роки, середній вік яких склав 56 років. Серед них - 45 жінок (70%) та 19 чоловіків (30%). У 58 хворих (91%) компонентами МС були АГ, ЦД 2-го типу та дисліпопротеїнемія (ДЛ), а у 6 хворих (9%), окрім вищеназваних компонентів МС, діагностовано ожиріння І-ІІІ ступеня. Середня тривалість перебування в стаціонарі становила 16 днів. Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних та лабораторних даних, визначення маркерів вірусного гепатиту та результатів ультразвукового дослідження печінки. Хворих на хронічний гепатит вірусної, алкогольної та медикаментозної етіології в дослідження не включали. Всі хворі тривалий час спостерігалися у кардіолога з приводу АГ, ІХС та у ендокринолога в зв'язку із супутніми ЦД 2-го типу та ожирінням.

Для ідентифікації МС використовували рекомендації ВООЗ (1998), NCEP – АТР ІІІ (2001) та Європейські рекомендації щодо профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці (2003) [12], згідно з якими МС діагностували за наявності у пацієнтів 3-х або більше з нижчезазначених критеріїв: 1) окружність талії (ОТ) у чоловіків > 94 см, у жінок — > 80 см; 2) рівень ТГ > 1,7 ммоль/л; 3) рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) у чоловіків < 0,9 ммоль/л, у жінок — < 1,1 ммоль/л; 4) рівень артеріального тиску (АТ) > 130/85 мм рт. ст., 5) рівень глікемії натще > 5,6 ммоль/л [8, 9].

Кров для досліджень брали вранці натще після 12-15 год голодування. Дослідження проводились під час рецидиву захворювання до початку

лікування, в перші дні перебування хворих у стаціонарі. Ліпідний склад крові вивчали за вмістом загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) та  $\beta$ -ліпопротеїнів ( $\beta$ -ЛП). Крім цього, визначали рівень білірубину, активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ). Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії венозної крові натще і результатів цукрової кривої.

Вміст відновленого глутатіону (ВГ) в крові визначали титраційним методом за О.В.Травіною в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В.Петрової, малонового альдегіду (МА) без ініціації, а також з ініціацією НАДФН<sub>2</sub>, аскорбатом, залізом - за Ю.А.Владимировим, О.Г.Арчаковим, ізольованих подвійних зв'язків (ПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених триєнів (КСТ) – за І.А.Волчегорським та співавт. Досліджували також активність глутатіонредуктази (КФ 1.6.4.2.) і глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9.) - за І.Ф. Мещишеним, глутатіон-S-трансферази (КФ 2.5.1.18.) - за І.Ф.Мещишеним, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (КФ 1.1.1.49.) - за А.Корнбергом, В.З.Норескер (1955) в модифікації Захар'їна. Активність ферментів крові розраховували на 1 г гемоглобіну (Hb).

Для діагностики ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ) та величину обхвату талії (ОТ). Рівень АТ вимірювали методом М.С.Короткова, дотримуючись рекомендацій ВООЗ (1996) і Американської асоціації серця (1993). Всім хворим проводили ультразвукове дослідження печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та нирок.

Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0».

### Обговорення результатів дослідження

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що основну групу обстежених хворих склали жінки (70%) середнього віку (56 років), причому в групі з ожирінням (9%) всі особи були жіночої статі. Аналогічні дані про гендерні та вікові особливості хворих на НАСГ наводять інші автори [4, 12]. Тривалість АГ складала від 7 до 22 років (в середньому 16 років), ЦД 2-го типу – від 3 до 28 років (в середньому 15,5 роки), ІХС – від 3 до 18 років (в середньому 10 років). 58 обстежених хворих (90%) відмітили наявність АГ, ЦД 2-го типу, ІХС, ожиріння ізольовано або їх поєднання в батьків і/або близьких родичів, що свідчить про спадкову схильність до інсулінорезистентності, яка, в поєднанні з дією зовнішніх

факторів (гіподинамія, переїдання та інше), призводить до розвитку МС [3].

При об'єктивному обстеженні у 30 хворих (48%) скарги були відсутні, у решти 34 хворих (52%) відзначено незначний дискомфорт у черевній порожнині, біль у правому підребер'ї, диспепсію. При фізичному обстеженні виявлена незначна гепатомегалія (на 2-3 см) у всіх пацієнтів з ожирінням і у 22 хворих (34%) без ознак ожиріння. Стигми хронічних дифузних уражень печінки (телеангіектазії, пальмарна еритема, контрактура Дюпюїтрена) були відсутні.

Ультразвукове дослідження печінки виявило вірогідну гепатомегалію в 32 хворих (53%), неоднорідне ущільнення паренхіми печінки (гіперехогенність, «затухання», «яскравість» сигналу), дифузну жирову інфільтрацію, середньозернисту трансформацію структури, дифузний стеатоз печінки. Портальної гіпертензії та цирозу печінки не виявлено ні в одному випадку.

Аналіз показників ліпідного складу крові показав, що у більшості хворих мала місце гіпертригліцеридемія (48 хворих, 75%), гіперхолестеринемія (45 хворих, 70%), підвищення рівня  $\beta$ -ліпопротеїнів (38 хворих, 60%), тобто спостерігається змішаний тип дисліпопротеїдемії ІІб типу за Д. Фредріксоном [5, 8, 11]. Зазначені зміни свідчать, що дисліпопротеїнемія складає патоморфологічну основу стеатозу печінки у хворих на ЦД 2-го типу із супутніми АГ та ІХС.

Аналіз показників функціонального стану печінки у хворих із МС показав підвищення активності АСТ в 1,8-2,3 раза у 30 (41%) хворих, активності АЛТ – в 1,3-1,5 раза у 35 (55%) хворих. Незначне підвищення активності ЛФ мало місце у 12 хворих (18%). У більшості (72%) пацієнтів рівень білірубину знаходився в межах норми. У 28% хворих відзначене незначне підвищення показників вмісту білірубину. Показник тимолової проби мав тенденцію до збільшення лише у 8 (12%) хворих. Отже, порушення білковосинтетичної функції печінки майже не характерно для НАСГ [7].

Епідеміологічними дослідженнями останніх років встановлено щільний кореляційний зв'язок між ожирінням за центральним типом та основними компонентами МС. Вважається, що зростання маси вісцерального жиру може сприяти розвитку інсулінорезистентності внаслідок підвищення ліполізу в адипоцитах та зростання концентрації вільних жирних кислот у сироватці крові. Окрім того, вісцеральний жир розглядають як ендокринний орган, оскільки адипоцити продукують широкий спектр біологічно активних молекул - адипоцитокінів (адипонектин,

резистин, лептин, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ), порушення секреції яких призводять до розвитку інсулінорезистентності, запалення, ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [12].

Одним із незалежних чинників ризику серцево-судинної патології, який є складовою МС, виступає гіпертригліцеридемія. Вважають, що підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові може індукувати зниження кількості інсулінових рецепторів у гормон-чутливих тканинах [7]. Відомо про зростання рівня тригліцеридів у сироватці крові постменопаузальних жінок, що може бути обумовлено дефіцитом естрогенів [2, 8].

Останнім часом велика увага приділяється дослідженню супресивної ролі оксидативного стресу стосовно чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Слід зазначити, що під впливом вільних радикалів спостерігається порушення експресії глюкозних транспортерів панкреатичними бета-клітинами [2, 9], погіршення трансдукції інсулінового сигналу внаслідок гальмування активації протеїнкінази В і внутрішньоклітинної транслокації транспортера глюкози в периферичних тканинах [3]. У свою чергу, активація ядерного фактору NF- $\kappa$ B вільними радикалами впливає на різні шляхи сигнальної трансдукції, що індукує розвиток ендотеліальної дисфункції, прозапального та прокоагуляційного стану, тобто основних факторів ризику серцево-судинної патології [3].

Оцінка інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові показала, що концентрація його первинних продуктів (дієнових кон'югатів) підвищується майже вдвічі. При НАСГ встановлено істотне достовірне збільшення показників умісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові порівняно з аналогічними показниками в 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. Аналогічні достовірні зміни спостерігалися при аналізі показників вмісту МА з ініціацією НАДФН<sub>2</sub> та аскорбатом ( $p < 0,05$ ), вмісту ІПЗ ( $p < 0,05$ ), ДК ( $p < 0,05$ ), КСТ ( $p < 0,05$ ) у хворих обох груп без достовірної міжгрупової різниці ( $p > 0,05$ ). Зазначені результати свідчать про те, що дисліпідемія характеризується не лише фактичним зростанням умісту в крові холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, загального холестеролу та тригліцеролів, а й зростанням умісту найагресивніших, реакційноздатних окиснених ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, які в

подальшому становитимуть патоморфологічну основу стеатозу печінки.

Істотну роль відіграє порушення функціонування системи глутатіону. Виявлене значне зниження вмісту ВГ в порівнянні з групою донорів: у хворих зрілого віку - на 25% ( $p < 0,05$ ); літнього віку - на 24,05% ( $p < 0,05$ ). Глутатіонзалежні ферменти, будучи залежними в своїй активності від рівня ВГ, зниженням своєї функціональної активності сприяють його дефіциту під дією окислювального стресу. Інтенсифікація процесів пероксидації на фоні декомпенсації протиоксидантних систем призводить до перебудови ліпідного матриксу мембран та зниження їх метаболічної активності.

Отже, у патогенезі НАСГ, що ускладнює перебіг метаболічного синдрому, істотну роль відіграють внутрішньоклітинний та позаклітинний ліпідний, ліпопротеїновий та оксидантно-протиоксидантний дисбаланс із переважанням процесів пероксидації ліпопротеїнів низької щільності крові, активне депонування тригліцеролів у гепатоцитах та ліпоцитах, що є патоморфологічною основою стеатозу печінки [12], а також накопичення холестеролу в макрофагах із перетворенням їх на «пінисті» клітини, які є ключовою ланкою ендотеліальної дисфункції та подальшого атерогенезу. Важливу роль у патогенезі прогресування НАСГ відіграють процеси пероксидного окиснення структурних ліпідів мембран гепатоцитів та порушення функціонування ендотелію із розвитком гіпоксії та ішемії печінкової тканини.

## Висновки

Особливістю ураження печінки при метаболічному синдромі за відсутності маркерів вірусних гепатитів та зловживання алкоголем є клініко-лабораторні та інструментальні зміни, характерні для НАСГ. Серед хворих з метаболічним синдромом НАСГ зустрічається частіше у жінок 40-60 років з ожирінням. Поєднання ожиріння і ЦД 2-го типу суттєво підвищує ризик виникнення НАСГ.

Дисліпопротеїнемія та порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу є важливими ланками патогенезу НАСГ у хворих із метаболічним синдромом.

## Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено дослідження ефективності фармакотерапії окремих складових МС з ознаками стеатогепатозу і стеатогепатиту та вдосконалення корекції порушень ліпідного, жирового та вуглеводного обмінів у даній категорії хворих із

метою сповільнення прогресування захворювання та покращання якості життя пацієнтів.

### Література

1. Егорова Е.Г. Печень и метаболический синдром / Е.Г. Егорова, Л.Ю. Ильченко // Гепатология. - 2005. - № 4. - С. 28-35.
2. Осадчук М.А. Стеатогепатит. Методические рекомендации /
3. М.А. Осадчук, А.А. Антонян. – Саратов. 2002. – 36 с.
4. Перова Н.В. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома / Н.В. Перова, В.А. Метельская // Гепатология. - 2003. - № 6. - С. 26-32.
5. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Ю.М. Степанов,
6. А.Ю. Филипова // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 1(15). -
7. С. 17-246.
8. Хворостинка В.Н. Влияние жировой дистрофии печени на течение инсулинзависимого сахарного диабета / В.Н.Хворостинка,
9. Т.А. Моисеенко, О.И.Москаленко // Врач. практика. – 2001. – № 3. –
10. С. 71-75.
11. Хворостинка В.М. Вплив жирової дистрофії печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу цукрового діабету / В.М. Хворостинка, А.В.Власенко // Міжнар.ендокринол. ж. – 2007. –
12. № 5 (11). – С. 65-70.
13. Хухліна О.С. Дисліпідемія та ендотеліальна дисфункція в патогенезі неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет II типу, нові можливості їх корекції глутаргіном / О.С.Хухліна // Укр. терапевт. ж. – 2005. – № 2. – С. 39-43.
14. Хухліна О.С. Ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія, мікроциркуляторні та гемореологічні розлади у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту у жінок, хворих на ожиріння, та можливі способи їх корекції / О.С.Хухліна // Здоровье женщины. - 2005. - №1(21). - С. 223-227.
15. Циммерман Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты / Я.С.Циммерман // Клиническая медицина. - 2004.-
16. № 7. - С. 9-14.
17. Цуканов В.В. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом / В.В.Цуканов, И.В.Селиверстова, С.А.Догадин // Терапевт. архив. – 2005. – № 2. – С. 15-18.
18. Цуканов В.В. Клинико-биохимическая характери-

ка заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом / В.В.Цуканов, Е.В.Селиверстова, С.А.Догадин // Клини. мед. – 2005. – № 4. – С. 40-42.

19. Шипулин В.П. Неалкогольный стеатогепатит. / В.П.Шипулин // Український медичний вісник. - 2007. - №9. - С.27-32.

### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**В.В.Шевчук, А.И.Федив, Л.В.Каньовская**

**Резюме.** Статья посвящена изучению клинико-патогенетических особенностей неалкогольного стеатогепатита у больных метаболическим синдромом. Выявлено, что у большинства больных наблюдается смешанный тип дислиппротеинемии IIб типа и нарушение оксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

**Ключевые слова:** дислиппротеинемия, метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатит, оксидантно-антиоксидантный гомеостаз.

### CLINICAL AND PATHOGENETIC PECULIARITIES OF NONALCOHOLIC STEATONHEPATITIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

**V.V.Shevchuk, O.I.Fediv, L.V.Kaniovskia**

**Abstract.** This article is devoted to the study of the clinical and pathogenetic peculiarities of nonalcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome. It has been revealed that the majority of patients have mixed type of dyslipoproteinemia IIb and disturbances of oxidative and antioxidative homeostasis.

**Key words:** dyslipoproteinemia, metabolic syndrome, nonalcoholic steatohepatitis, oxidative and antioxidative homeostasis.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and expir. pathol. - 2011.- Vol.10, №3 (37).-P.139-142*

*Надійшла до редакції 12.08.2011  
Рецензент - проф. М.Ф. Мецишен*

© В.В.Шевчук, О.І.Федів, Л.В.Каньовська, 2011