

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ.
П.Л.ШУПИКА**

ХУХЛІНА ОКСАНА СВЯТОСЛАВІВНА

УДК 616.36–002+616.36–007.17]–092–085

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА
ПРОГРЕСУВАННЯ СТЕАТОГЕПАТОЗУ ТА ХРОНІЧНОГО
СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ОБГРУНТУВАННЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 - ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИСЕРТАЦІЇ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ
ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК**

Київ - 2006

ДИСЕРТАЦІЄЮ Є РУКОПИС

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України (м. Чернівці)

НАУКОВИЙ КОНСУЛЬТАНТ:

доктор медичних наук, професор

КОЛОМОЄЦЬ Михайло Юрійович,

Буковинський державний медичний університет, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:

доктор медичних наук, професор

ЧОПЕЙ Іван Васильович,

Ужгородський національний університет, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор

КАТЕРЕНЧУК Іван Петрович,

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава), завідувач кафедри госпітальної терапії

доктор медичних наук, професор

СТАРОДУБ Євген Михайлович,

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти

Провідна установа – Інститут терапії АМН України ім. Л.Т.Малої (м. Харків)

ЗАХИСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВІДБУДЕТЬСЯ „25” КВІТНЯ 2006 РОКУ ОБ 11⁰⁰ ГОДИНІ НА ЗАСІДАННІ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ Д 26.613.06 ПРИ КИЇВСЬКІЙ МЕДИЧНІЙ АКАДЕМІЇ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА (04112, М.КИЇВ, ВУЛ. ДОРОГОЖИЦЬКА, 9).

З ДИСЕРТАЦІЄЮ МОЖНА ОЗНАЙОМИТИСЬ У БІБЛІОТЕЦІ КИЇВСЬКОЇ МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА, ЗА АДРЕСОЮ: 04112, М.КИЇВ, ВУЛ. ДОРОГОЖИЦЬКА, 9.

Автореферат розісланий „25” березня 2006 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.613.06,

к. мед. н., доцент

Бенца Т.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Проблема розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) є однією із найбільш важливих проблем внутрішньої медицини, має загальномедичне та соціальне значення (А.О.Буеверов, 2004, О.Я.Бабак, 2005, L.A.Adams, P.Angulo, 2005). НАЖХП відповідає шифру K76.0 за МКХ 10-го перегляду і включає стеатоз печінки (НАСП), стеатогепатит (НАСГ), які можуть прогресувати до цирозу печінки (ЦП) (Г.Д.Фадєєнко, 2005). Неалкогольний стеатогепатит - це поліетіологічний, дифузний запальний та дисметаболічний процес, який характеризується гістіолімфолейкоцитарною інфільтрацією печінкових часточок, жировою дистрофією гепатоцитів (більше 5% маси печінки) та фіброзом із збереженням архітекtonіки печінки (E.M.Brunt, 2004).

Перше місце серед причин розвитку НАЖХП займає синдром інсулінорезистентності (ІР) (Th. Poynard, 2004, V. Ratziu, 2005). НАЖХП найчастіше виникає за умов цукрового діабету (ЦД) типу 2 (у 34-88% пацієнтів) та ожиріння (20-81%) (В.М.Хворостинка, 2002, А.И.Хазанов, 2004). Поширеність НАЖХП у світі становить 10% (600 млн. людей) (Th. Poynard, V. Ratziu, 2004). За останні 5 років в Україні захворюваність на стеатогепатит зросла на 76,6% (Ю.М.Степанов, 2005).

Істотну роль у патогенезі алкогольної ЖХП відіграють оксидативний стрес (Z.M.Younossi, 2005), метаболічна інтоксикація (М.Ю.Горшунська, 2002), ацидоз, активація системи сполучної тканини (СТ) (Л.Л.Громашевська, 2004), переважання вазоконстрикторних гуморальних впливів (ангіотензин II, катехоламіни) (Я.С.Циммерман, 2004). Розвиток НАЖХП у хворих на ЦД типу 2 зумовлений гіперглікемією, гіперліпідемією, гепатотоксичністю гіпоглікемізуючих засобів) (Г.Д.Фадєєнко, 2005) та низкою не встановлених чинників, вивчення яких є актуальним.

Доведена важлива роль індукції апоптозу в патогенезі алкогольної ЖХП, вірусних (В, С) гепатитів (Н.Г.Вірстюк, 2001, Є.М.Стародуб, 2003, J.Bai, 2003). Однак особливості Fas-залежного апоптозу, індукованого фактором некрозу пухлин-б (TNF-б), та механізми його регулювання системою Вах/Vcl-2 протеїнів, цитокінів та гормонів (інсулін, лептин) залишаються невідомими.

Важливе значення у збереженні тканинного гомеостазу має збалансоване функціонування згортаючої та протизгортаючої систем крові, фібринолізу, протеолізу та функціональний стан ендотелію (О.Я.Бабак, 2003, Т.Д.Звягинцева, 2005). При ЦД розлади мікроциркуляції мають генералізований характер, залежать від ступеня важкості, компенсації вуглеводного обміну, ускладнень (E.Vericell, 2004). Однак у літературі відсутні дані про роль змін реологічних та коагуляційних властивостей крові, функцій ендотелію у патогенезі НАЖХП за умов ІР.

Порушення процесів вуглеводного та ліпідного обміну при НАЖХП зумовлені розладами експресії ядерних факторів транскрипції, зокрема, активованого рецептора-проліфератора пероксисом-г (PPAR-г) (M.Lemoine, V.Ratziu, 2005). Нещодавно пройшли клінічну апробацію агоністи PPAR-г – тіазолідиндіони, здатні усувати ІР (P.Raskin, 2004, K.Nagashima, 2005). Однак в Україні дослідження плейотропних ефектів агоністів PPAR-г знаходяться лише на етапі розробки.

Постає проблема вивчення механізмів лікувального впливу та ефективності цитопротекторів амінокислотного походження – глутаргіну, ацетилцистеїну та розиглітазону – агоніста PPAR-γ щодо корекції метаболічних порушень, розробки ефективних програм диференційованого лікування хворих на НАЖХП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною комплексних науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету „Стан системи гемостазу та метаболічні зміни при деяких захворюваннях внутрішніх органів і патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих різного віку” (№ держреєстрації 0199U001757), „Механізми прогресування хронічних захворювань органів травлення, поєднаних із патологією ендокринної, дихальної та серцево-судинної систем, патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування” (№ держреєстрації 01.044009023).

Мета дослідження: визначити патогенетичні особливості розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу печінки у хворих із синдромом інсулінорезистентності шляхом дослідження змін метаболічної, гемокоагуляційної ланок гомеостазу, ендотеліальної дисфункції, інтенсивності апоптозу та фіброзування печінкової тканини, на підставі чого розробити алгоритм діагностики, протоколи їх диференційованого лікування та профілактики прогресування.

Завдання дослідження:

1. Вивчити етіологічні та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із синдромом інсулінорезистентності.
2. Встановити особливості гістопатологічних змін архітекτονіки печінки, ступеня вираженості стеатозу, запалення, фіброзу, апоптозу та проліферації печінкової тканини за умов синдрому інсулінорезистентності.
3. Вивчити особливості компенсації обміну вуглеводів у хворих на неалкогольний стеатогепатоз та стеатогепатит, а також вплив ступеня інсулінорезистентності на їх розвиток та прогресування.
4. Встановити роль порушень ліпідного обміну, пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, функціонування систем протиоксидантного захисту, протеїназо-інгібіторної системи в механізмах розвитку та прогресування стеатогепатозу та стеатогепатиту залежно від ступеня інсулінорезистентності.
5. Вивчити особливості структурно-функціональних властивостей еритроцитів, тромбоцитарної та плазмової ланок гемостазу, фібринолізу, функціонального стану ендотелію, стану печінкового кровообігу у хворих на стеатогепатоз та стеатогепатит залежно від ступеня інсулінорезистентності.
6. Дослідити закономірності процесів апоптозу та проліферації гепатоцитів при стеатогепатозі та стеатогепатиті у хворих із синдромом інсулінорезистентності, особливості їх модулювання.
7. Встановити роль порушень обміну колагену, цитокінової регуляції та змін вмісту вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу у крові у прогресуванні фіброзу

печінки у хворих на стеатоз печінки та стетогепатит залежно від ступеня інсулінорезистентності.

8. Встановити фактори ризику та розробити вірогідні критерії діагностики неалкогольного стетогепатиту та стеатозу печінки у хворих із синдромом інсулінорезистентності.

9. Вивчити ефективність застосування глутаргіну (за умов екстракорпорального сорбування еритроцитами, комбінації з метформіном, ацетилцистеїном та розиглітазоном) у хворих на неалкогольний стеатогепатоз та стеатогепатит.

10. На підставі отриманих даних розробити програми диференційованого лікування хворих на неалкогольний стеатогепатоз та стеатогепатит, профілактики прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.

Об'єкт дослідження: хворі на неалкогольну та алкогольну жирову хворобу печінки.

Предмет дослідження: клініко-патогенетичні особливості перебігу, метаболічна, гемокоагуляційна, гемореологічна ланки гомеостазу, печінковий кровообіг, вміст в крові цитокінів, інтенсивність апоптозу та проліферації гепатоцитів та їх роль у прогресуванні НАЖХП на тлі ІР; вплив глутаргіну, ацетилцистеїну та розиглітазону на перебіг ЖХП.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, ультрасонографічні (у т.ч. доплерографія судин печінки), гістопатологічні, морфометричні, турбідиметричні, фільтраційні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, на основі багатофакторного вивчення ролі цитокінової регуляції змін обміну колагену та вмісту в крові вуглеводно-білкових компонентів ПКМ, розладів метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу, процесів апоптозу та проліферації гепатоцитів, ЕД та ІР у механізмах розвитку та прогресування НАЖХП, обґрунтовано та сформульовано нову концепцію патогенезу її розвитку та прогресування, на основі якої розроблено новий напрямок ефективного диференційованого лікування стеатозу та стеатогепатиту та профілактики їх прогресування.

Вперше в діагностиці та прогнозуванні перебігу НАСП та НАСГ використані індекси ІР, маркери дисліпідемії, показники ендотеліальної дисфункції (ЕД), реологічних властивостей крові, гемостазу, ендотоксикозу, маркери інтенсивності апоптозу та фіброзувальних реакцій.

Вперше встановлено вірогідні біохімічні маркери інтенсивності фіброзоутворення, на основі яких розроблено алгоритм ранньої діагностики фіброзу печінки (ФП) при НАЖХП. Приоритетним є встановлення взаємозалежності між вмістом у крові факторів росту: TGF- β_1 , IGF-1, цитокінів: TNF- β , IL-1 β , молекулярних продуктів ліпопероксидації, дисбалансом протеїназо-інгібіторної системи, фібринолізу, коагуляційного гомеостазу та інтенсивністю фіброзоутворення.

Вперше в Україні, за морфологічною класифікацією НАЖХП E. Brunt, проведено гістопатологічне дослідження біоптатів печінки та встановлено особливості змін залежно від нозологічної форми, типу стеатозу, ступеня гістологічної активності, типу та стадії ФП. Вперше встановлено роль інтенсифікації Fas-залежного, Вах/Bcl-2-модульованого апоптозу та проліферації гепатоцитів у патогенезі НАЖХП, особливості їх цитокінового та гормонального регулювання.

Встановлено взаємозв'язок гістопатологічних змін печінки (стеатозу, запалення, фіброзу), розладів системи коагуляційного гемостазу, реологічних властивостей крові та ЕД із порушеннями

печінкового кровообігу: зростанням судинного опору в басейні загальної печінкової артерії та початковими ознаками портальної гіпертензії у хворих на НАЖХП.

Вперше встановлений позитивний вплив глутаргіну на усунення дисліпідемії, ендотоксикозу, потенціювання ефектів гіпоглікемізуючих препаратів, нормалізацію реологічних властивостей крові, функцій ендотелію та печінкового кровообігу, зниження інтенсивності апоптозу гепатоцитів, гальмування ФП. Вперше у лікуванні НАЖХП використано та доведено ефективність ацетилцистеїну щодо відновлення протиоксидантного гомеостазу, функціонального стану ендотелію, досягнення антиагрегаційного ефекту, сприяння зворотному розвитку ФП. Розроблено спосіб екстракорпоральної фармакотерапії глутаргіном, сорбованим суспензією автологічних еритроцитів, хворих на НАСГ помірної активності тлі ЦД типу 2, доведено його вищу ефективність у порівнянні з традиційним. Патогенетично обгрунтовано та доведено високу ефективність нового напрямку терапії НАЖХП за допомогою глутаргіну, ацетилцистеїну та розиглітазону (агоніст PPAR- γ) із усуненням синдрому IP, досягненням стабільної нормалізації вуглеводного, ліпідного обміну, зворотного розвитку стеатозу та ФП.

Практичне значення отриманих результатів. Відповідно до вимог внутрішньої медицини та гастроентерології, на підставі результатів комплексного багатофакторного дослідження метаболічних, гемокоагуляційних, гемодинамічних та гістопатологічних аспектів, сформульована нова концепція патогенезу НАСП та НАСГ, розроблено алгоритм їх діагностики. Впровадження результатів комплексного дослідження в практику розширило можливості ранньої діагностики та прогнозування перебігу НАСП та НАСГ у хворих із синдромом IP.

Виявлення нових плейотропних властивостей глутаргіну дозволило диференційовано призначати його при НАСП, НАСГ м'якої активності разом із розиглітазоном – за умов IP I-II ст., та з ацетилцистеїном - при НАЖХП із прогресуючим ФП, гіперкоагуляційним синдромом на тлі IP III-IV ст. Доведена ефективність застосування інтенсивної екстракорпоральної фармакотерапії глутаргіном у хворих на НАСГ помірної активності із ЦД типу 2 у фазі суб- та декомпенсації.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України: м. Чернівців і Чернівецької області, м. Вінниці, Донецька, Запоріжжя, Полтави, Івано-Франківська, Києва, Луганська, Харкова, Львова, Одеси, Тернополя, Ужгорода, Дніпропетровська, Сум, клініках Інституту терапії АМН України (м. Харків), Інституту гастроентерології АМН України (м. Дніпропетровськ), викладаються на кафедрах терапевтичного профілю БДМУ, Тернопільського ДМУ ім. І.Я.Горбачевського, Львівського НМУ ім. Д.Галицького, Луганського ДМУ, Донецького ДМУ ім. М.Горького, Харківського ДМУ, Івано-Франківського ДМУ.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих на ЖХП та практично здорових осіб, науковий аналіз результатів досліджень, розробка та обгрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно здійснювалась підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження в клінічну практику. Запозичень ідей та

розробок співавторів публікацій не було. Матеріали кандидатської дисертації у написанні докторської дисертації не використовувалися.

Гістопатологічні та гістохімічні дослідження проведені на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини БДМУ за безпосередньої участі автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися на підсумкових наукових конференціях співробітників БДМУ (2001-2005 р.р.), XV з'їзді терапевтів України (Київ, 2004), X Конгресі СФУЛТ (Чернівці, Київ, Чикаго, 2004), III Національному Конгресі гастроентерологів України (Дніпропетровськ, 2005), IV Національному конгресі геронтологів і геріатрів України (Київ, 2005), VIII з'їзді ВУЛТ (Івано-Франківськ, 2005); науково-практичних конференціях: „Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів” (Чернівці, 2002), „Сучасні напрямки розвитку ендокринології” (Харків, 2004), „Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т. Малої” (Харків, 2004), „Тромбози в клінічній практиці” (Київ, 2004), „Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій” (Чернівці, 2004), „Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб” (Харків, 2005), „Проблеми клініки, діагностики і терапії гепатитів” (Харків, 2005), „Досягнення та перспективи використання вітчизняного препарату Глутаргін в клініці внутрішніх хвороб” (Харків, 2005), „Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики” (Харків, 2005), II Міжнародному медико-фармацевтичного конгресі „Ліки і життя” (Київ, 2005); спільному засіданні наукової комісії, кафедр внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб; внутрішньої медицини та фізіотерапії; пропедевтики внутрішніх хвороб; сімейної медицини БДМУ (протокол №25 від 9 грудня 2005 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 47 наукових праць, у тому числі 28 статей (з них 17 одноосібних) у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 10 тез доповідей – у матеріалах з'їздів та конференцій, отримано 5 деклараційних патентів на винахід та корисну модель, 3 методичні рекомендації МОЗ України, інформаційний лист про нововведення у системі охорони здоров'я № 92-2005.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, 4-х додатків. Дисертаційна робота викладена на 507 сторінках, її основний текст займає 312 сторінок. Дисертація ілюстрована 125 таблицями, 154 рисунками. Показчик літератури містить 688 джерел (273 – кирилицею та 415 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 430 хворих на ЖХП, серед яких у 170 встановлено стеатогепатоз: у 50 хворих НАСП - на тлі ЦД типу 2, у 50 хворих – на тлі ожиріння I-III ст., у 20 хворих – на тлі порушення толерантності до глюкози (ПТГ) без ЦД та ожиріння, у 50 хворих - алкогольний стеатогепатоз. Серед 180 хворих на стеатогепатит у 80 хворих встановлено НАСГ (40 хворих на НАСГ м'якої активності, 40 хворих на НАСГ помірної активності) на тлі ЦД 2 типу; у 20 хворих - на тлі ПТГ; у 80 хворих - алкогольний стеатогепатит (40 хворих на АСГ м'якої активності, 40 хворих на АСГ помірної активності). Обстежено 80 хворих на цироз печінки (30

хворих – на тлі ЦД типу 2; у 10 хворих – на тлі ПТГ, у 40 хворих – алкобольний ЦП). Вік хворих – від 22 до 67 років ($44,5 \pm 17,5$) (чоловіків - 172, жінок – 258). Тривалість захворювання – від 1 до 16 років. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 22 до 62 років ($42,1 \pm 19,8$) (21 чоловік і 29 жінок). Проведено дослідження 75 випадків смерті хворих, що померли від судинних ускладнень ЦД типу 2.

Діагноз ЖХП встановлювали за класифікацією Ju.Ludvig (1980) з доповненнями E. Brunt (2000). Хворі на хронічний вірусний гепатит у дослідження не включалися.

Діагностику типів ЦД та інших категорій гіперглікемії проводили згідно з класифікацією ВООЗ (1999). Особи із ЖХП, хворі на ЦД 1 та 2 типів із ускладненнями (діабетична нефропатія, артеріальна гіпертензія) у дослідження не включалися. Діагноз ожиріння встановлювали за збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м^2 .

Ступінь компенсації вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через дві години після навантаженням глюкозою (глюкозотолерантний тест (ГТТ)) глюкозооксидазним методом; вмістом у крові інсуліну та С-пептиду (DRG System) методом імуноферментного аналізу (ІФА), вмістом в крові глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за методом В.А. Королева (2000), інсуліндепонуальною функцією еритроцитів (ІДФЕ) – за Л.І. Сандуляком (1974). Ступінь ІР встановлювали за ІМТ, індексом Саго (глюкоза/інсулін); НОМА-ІР, показником чутливості до інсуліну (S) (D.R. Matthews et al., 1985). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) за допомогою стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (м.Львів). Рівень ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) обчислювали за формулою: $\text{ТГ}/2,2$. Вміст у крові лептину (DRG System) визначали методом ІФА.

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) визначали за вмістом у сироватці крові альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів основного (АКДНФГ ОХ) та нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) за методом О.Є.Дубініної, І.Ф. Мещишена (1998). Вміст у крові молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ізольованих подвійних зв'язків (ПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ) визначали за І.А. Волчегорським (1989), малонового альдегіду (МА) – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972). Вміст у крові відновленого глутатіону (ГВ) визначали за І.Ф. Мещишеним, І.В. Петровою (1983). Активність глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ) вивчали за І.Ф. Мещишеним (1987), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) – за А. Kornberg, В.L. Noreker (1955) у модифікації Ю.Л. Захар'їна (1967), мідь, цинк-супероксиддисмутази (СОД) – за R. Fried (1975), каталази – за М.А. Королюк (1988), вміст церулоплазміну – за М.Ревіним (1976).

Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за Н.І. Габріелян (1984), сорбційною здатністю еритроцитів (СЗЕ) - за А.А. Тогайбаєвим (1988), активністю аргінази крові - за Л.М. Костюк, І.Ф. Мещишеним (1991).

Вміст у крові вільного оксипроліну (ВОП) визначали за С.С. Тетянець (1985), білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) – за М.А. Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) – за О.Г. Архіповою (1988), фукози, не зв'язаної з білками (ФНБ) – за П.М. Шараєвим (1997), сіалових

кислот (СК) та серомукоїдів (СМ) за допомогою наборів „Simko Ltd”. Колагенолітичну активність (КЛА) крові вивчали за інтенсивністю лізису азоколу (набір „Simko Ltd”), вмістом матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) та тканинного інгібітора ММП-1 (ТІМП-1) (DRG) методом ІФА.

Реологічні властивості еритроцитів (Ер) визначали за допомогою фільтраційних методів: індекс деформації Ер (ІДЕ) - за С. Tannert, V. Lux (1981) у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщикової (1989), відносну в'язкість Ер суспензії (ВВЕС) – за З.Д. Федоровою, М.О. Котовщиковою (1989); пероксидну резистентність Ер (ПРЕ) – за Н.О. Григорович, О.С. Мавричевим (1989).

Загальний коагуляційний потенціал крові (протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ)), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), XIII фактора, фібринолітичну (сумарну (СФА), ферментативну (ФФА), Хагеман-залежну, неферментативну (НФА)) активність плазми, потенційну активність плазміногену (ПАП), протеолітичну активність плазми крові (інтенсивність лізису азоальбуміну (ІЛАА), азоказеїну (ІЛАК), азоколу) вивчали за Н. Тіцом (1978) („Simko Ltd”); сумарну активність протеїназ крові - за М. Кунітцом (1984). Вміст у плазмі крові β_1 -інгібітора протеїназ (β_1 -ІІ) та вміст β_2 -макроглобуліну (β_2 -МГ) у сироватці крові визначали за К.Н.Веремеєнко (1993).

Агрегаційну здатність тромбоцитів (Тр) вивчали на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАО СОЛАР, Беларусь) турбідиметричним методом. Визначали ступінь спонтанної (САТ) та індукованої агрегації Тр (ІАТ) із використанням у якості індукторів АДФ ($1,0 \cdot 10^{-6}$ М, $1,5 \cdot 10^{-6}$ М та $2,5 \cdot 10^{-6}$ М), адреналін ($2,5 \cdot 10^{-6}$ М) та колаген (1:2), час розвитку повної агрегації, швидкість АТ, кількість Тр, поріг чутливості Тр до індуктора та частоту випадків дезагрегації (А. Taccola et al., 1980). Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) за L.C. Green (1982), вмістом у крові ендотеліну-1 (ЕТ-1) (DRG) методом ІФА.

Комплексне ультразвукографічне дослідження (УЗД) виконували на ультразвуковому сканері ”AU-4 Idea” (Biomedica, Італія), яке включало УЗД у В-режимі та імпульсну доплерографію судин черевної порожнини за Г.И. Кунцевич (1998). Визначали діаметр (D), максимальну систолічну швидкість кровотоку (Vmax), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (Vmin), середню лінійну швидкість кровотоку (Vсер), об'ємну швидкість кровотоку (Q) ворітної, селезінкової вен, загальної печінкової та селезінкової артерій. Обчислювали конгестивний індекс (КІ), ворітно-селезінковий венозний індекс (ВСВІ). Для оцінки кровотоку в артеріях визначали пульсаційний індекс (ПІ) та індекс судинного опору (ІСО); індекс артеріальної перфузії (ІАП), печінковий судинний індекс (ПСІ).

Біоптати печінки отримували шляхом черезшкірної чи лапароскопічної прицільної біопсії, фіксували протягом 22 год в 10% розчині формаліну (рН 7,4), забуференому за Р. Ліллі (1969), зневоднювали у етанолі, заливали в парафін, на санному мікротомі виготовляли зрізи (5 мкм), які монтували на предметні скла SuperFrost®Plus (Germany). Для напівкількісної морфометрії виконували забарвлення зрізів гематоксилін-еозином. Для визначення характеру та стадії ФП біоптати фарбували за I. Van Gieson, Н.З. Слинченко (1964). Морфометричні дослідження виконували за В.А. Сипливим (2000). Визначали площу незмінених гепатоцитів (ПГ), площу

гепатоцитів у стані некробіозу (ПГСН), площу гепатоцитів у стані поділу (ПГСП), цитолітично-проліферативний індекс (ЦПІ), індекс гістологічної активності (ІГА) за R.G. Knodell (1994), площу гепатоцитів, уражених стеатозом (ПГУС), площу лобулярних, портальних некрозів (ПН), площу сполучної тканини (ПСТ) та стромально-паренхіматозне співвідношення (СПС). Стадію фіброзу визначали за E. Brunt (2000) із обчисленням індексу фіброзу (ІФ). Для визначення інтенсивності апоптозу гепатоцитів здійснювали імуногістохімічне (ІГХ) визначення антигенів Bcl-2, Вах та PCNA за допомогою первинних моноклональних антитіл та стрептавідин-біотинової системи візуалізації LSAB2 (DakoCytomation, Denmark). Кількісні дослідження інтенсивності зафарбовування проводили за допомогою програми „ВидеоТест – Размер 5.0” (Россия) із обчисленням середньої оптичної щільності (СОЩ). Інтенсивність апоптозу оцінювали шляхом підрахунку на площі 22100 мкмІ кількості апоптотичних тілець та ядер гепатоцитів з маргінацією хроматину (ЯМХ).

Вміст у крові FasL/Apo-1 (CD95) – ліганда родини рецепторів TNF- β , та розчинного Fas-антигена (sFas) (DRG) визначали методом ІФА. Вміст у крові інсуліноподібного фактора росту-I (IGF-I), TNF- β , інтерлейкіну-1_в (IL-1_в) (ELISA), трансформуючого фактора росту-в₁ (TGF-в₁), фібронектину (DRG) визначали на імуноферментному аналізаторі „Уніплан” АИФР-01.

Згідно з принципом рандомізації хворі на НАЖХП були розподілені на підгрупи: контрольна група (60 хворих) отримували дієтичне харчування (№5/9); метформін (М) (по 1000 мг/добу) та есенціале Н (Ес) (по 10 мл в/в 1 раз/день №5 з переходом на пероральне вживання: по 2 капсули 3 рази в день впродовж 25 днів), дезінтоксикаційну терапію: 0,9% розчин натрію хлориду 200,0 в/в №5. Курс - 30 днів. Основна група I (40 хворих) одержувала М та глутаргін (Гл) (4% розчин по 50 мл в/в - 5 днів з переходом на вживання по 3 таблетки (750мг) 3 рази/день) – 30 днів; II (30 осіб) – разом із Гл (за схемою I) отримували розиглітазон (авандія) по 8мг/добу 30 днів; III (45 осіб) – Гл (за схемою I), розиглітазон (8мг/добу) з ацетилцистеїном (200мг 3 рази на день) 30 днів; IV (32 особи) отримували екстракорпоральну фармакотерапію Гл (А - 20 мл, В - 50 мл 4% розчину в/в № 8-10 сеансів) з переходом на таблетовану форму (750 мг 3 рази в день), розиглітазон (8мг/добу) та ацетилцистеїн (600мг/добу) 30 днів. Оцінка результатів біохімічного дослідження проводилась до лікування, на 7 та 15 добу лікування, після закінчення курсу лікування та через 1, 3, 6 та 9 місяців після виписки із стаціонару.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за спеціальними програмами із застосуванням параметричних (t-критерій Стьюдента) та непараметричних (ранговий критерій Манна-Уїтні, парний T-критерій Вілкоксона) методів варіаційної статистики, які порівнювалися із адекватними групами контролю. Для визначення можливих ланок патогенезу НАЖХП у осіб із синдромом ІР, прогнозування та диференційної діагностики застосовані методи бінарного (коефіцієнти кореляції Пірсона, Спірмена) та багатомірного кореляційного аналізу на підставі визначення множинного коефіцієнта детермінації, канонічного коефіцієнта кореляції. Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері AMD Athlon 64 за допомогою ліцензійної програми Primer of Biostatistics. Version 4.03 (США).

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що загальна захворюваність на НАЖХП у Чернівецькій області у 2003 році склала 1977,0, а у 2004 році – 2094,0 випадків на

100тис. населення, що вказує на істотне її зростання (5,6%). Первинна захворюваність на НАЖХП у 2003 році склала 179 випадків (1,8‰), у 2004 році – 212 випадків на 100тис. населення (2,1‰). Частота розвитку НАЖХП у хворих на ЦД типу 2 у 2003-2004 рр. спостерігалась у межах 76-82%, у хворих на ожиріння – 75-87%. За даними проведених автопсій НАСП зустрічався в 75,2% хворих на ЦД типу 2 та 78,8% хворих на ожиріння; НАСГ – у 29,4% хворих на ЦД типу 2 та у 26,2% хворих на ожиріння. У 5% випадків були зареєстровані ознаки переходу НАСГ у ЦП.

Клінічній картині НАЖХП притаманна олігосимптомність перебігу та низька інтенсивність клінічної маніфестації синдромів. Найбільш частим клінічним проявом НАЖХП був синдром гепатомегалії, який при НАСП виявляли у 86,7% випадків, при НАСГ та ЦП – у 100% випадків. Астенічний синдром спостерігали у 88,3% хворих на НАСП та у 100% хворих на НАСГ та НАЦП. М'яко виражений абдомінально-больовий синдром був встановлений у 20,8% хворих на НАСП, 52% хворих на НАСГ та 37,5% хворих на ЦП; диспептичний - у 65% пацієнтів із НАСП, 92% осіб з НАСГ та 100% хворих на НАЦП. Жовтяницю виявляли у 72% хворих на НАСГ та 80% хворих на ЦП, яка у 75% була неінтенсивною. У 100% випадків жовтяницю супроводжував синдром холестазу. Клінічно виражений синдром портальної гіпертензії був виявлений нами у 14% хворих на НАСГ та 100% хворих на ЦП. Геморагічний синдром був зареєстрований у 30% хворих на ЦП. У 41,7% хворих на НАСП та 72% хворих на НАСГ на тлі ЦД типу 2 було встановлено зростання ІМТ: у хворих на НАСП – на 32,5%, у хворих на НАСГ – 42,2%. ЦД типу 2 у 41,7% супроводжував перебіг НАСП, у 72% випадків – НАСГ та 75% - ЦП. У решти обстежених хворих було встановлено ПТГ. Синдром „малої” печінково-клітинної недостатності (ПКН) у хворих на НАСГ на тлі ІР був встановлений у 43%, у хворих на НАЦП – у 90% випадків; синдром „великої” ПКН - у 7,5% випадків НАЦП.

Серед біохімічних синдромів у хворих на НАСП переважав холестатичний синдром (54,2% проти 28,0% при АСП), причому характерним був розвиток парціального жовчнокислотного холестазу. У 100% хворих на стеатогепатит спостерігали цитолітичний синдром переважно м'якого та помірного ступеня активності. У хворих на АСГ інтенсивність цитолізу була вищою ($p < 0,05$). Частота розвитку та інтенсивність холестазу перевищувала у хворих на НАСГ (86% проти 66,8% при АСГ). Мезенхімально-запальний синдром реєстрували у 100% випадків, однак інтенсивність його була вищою у хворих на АСГ. Розвиток ПКН, у хворих на НАСГ реєстрували із частотою 43%, у хворих на АСГ – у 42,5% випадків. Характерною ознакою НАЖХП було зниження дезінтоксикаційної функції печінки ($p < 0,05$).

Вірогідними критеріями ЖХП при УЗД печінки були гепатомегалія, середньозерниста трансформація структури та неоднорідне ущільнення (гіперехогенність, „яскравість”) паренхіми печінки, дорзальне затухання ехосигналу.

Аналіз результатів патогістологічного дослідження біоптатів печінки хворих на НАСП та АСП вказує на ідентичність морфологічних змін. При НАСП встановлені ознаки жирової дистрофії гепатоцитів (ЖДГ): у 78% макровезикулярного типу, у 22% – мікровезикулярного. На відміну від дифузного розподілу ліпідів при АЖХП, при НАСП - ЖДГ переважно локалізувалася в зоні 3 (за Rappoport). ЖДГ супроводжувалась білковою (гідропічною, балонною). Диференціально-діагностичними ознаками НАЖХП на тлі ІР були гепатоцити із світлою цитоплазмою та

вакуолізацією ядер – „порожні ядра”; значне збільшення кількості ПЗК Іто, накопичення ліпідів у макрофагах портальних трактів; специфічні зміни артеріол портальних трактів (плазморагії, гіаліноз, проліферація ендотелію), які є проявами діабетичної мікроангіопатії.

Встановлені гістологічні зміни при НАСГ об'єднують ознаки ЖДГ та стеатонекрозу. У 61% випадків НАСГ встановлено макровезикулярний стеатоз переважно у зоні 3, у 39% - мікроевезикулярний. У 32% випадків НАСГ виявляли гіалінові тільця Меллорі. Для НАСГ була характерна наявність централобулярних некрозів (коліквацийний стеатонекроз). Запальний інфільтрат містив лімфоцити та нейтрофіли. У хворих на НАСГ помірної активності спостерігали значну інфільтрацію портальних трактів (1/3 площі), ступінчасті або мостоподібні портоцентральні некрози гепатоцитів. Вираженість стеатозу помірно впливала на ступінь активності НАСГ ($p < 0,05$). Проліферативна активність гепатоцитів вірогідно зростала ($p < 0,05$) при переході НАСП у НАСГ, однак дещо зменшувалась ($p > 0,05$) із зростанням активності цитолізу та переходу в ЦД. Водночас, ПН у хворих на НАСГ та НАЦП була меншою від такої при АСП та АЦП і корелювала із активністю цитолізу ($p < 0,05$).

У хворих на НАСП із ЦД типу 2 встановлено максимальне вірогідне підвищення рівня глікемії натще переважно до рівня субкомпенсації вуглеводного обміну ($p < 0,05$), яка у 25,7% хворих досягла декомпенсації. У хворих на НАСП на тлі ожиріння I-III ст. та АСП зареєстровано вірогідну гіперглікемію (в 1,3 та 1,2 раза, $p < 0,05$). ПТГ встановлено у 96% хворих на ожиріння I-III ст. із НАСП, у 72,9% хворих на АСП та у 11,8% хворих на НАСП, в яких не було ЦД, ожиріння та алкогольної інтоксикації. Вірогідна базальна та стимульована гіперінсулінемія, зростання вмісту в крові С-пептиду, встановлені у хворих на НАЖХП усіх груп, знаходились у помірній кореляційній залежності від активності цитолізу ($p < 0,05$). Важливим фактором ризику розвитку НАЖХП на тлі ЦД є зростання вмісту HbA_{1c} (на 77,6-86,1%, $p < 0,05$). У хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та ПТГ вміст HbA_{1c} перевищував показники у ПЗО на 24,4% та 23,4% ($p < 0,05$) відповідно, що вказує на наявність періодів латентної гіперглікемії.

У хворих на НАЖХП усіх груп встановлено істотний ступінь ІР: індекси Саго та S були нижчі ($p < 0,05$), а НОМА ІР перевищував норму у 4,8-6,4 раза ($p < 0,05$). Ці дані, а також результати аналізу сумарного впливу глікемії та ІР на показники біохімічних синдромів НАЖХП вказують на те, що у хворих на НАЖХП синдром ІР є первинним і саме його присутність є підґрунтям щодо розвитку ЖХП. У хворих на АЖХП встановлено латентний, а у 23% хворих – маніфестований синдром ІР, який формується вторинно на тлі ЖДГ. Клінічним підтвердженням синдрому ІР при НАЖХП є зниження ІДФЕ на 48,3-68,6% ($p < 0,05$).

Встановлено, що I ступінь ІР (НОМА ІР від 2,0 до 3,5) переважно реєструвався у хворих на НАЖХП на тлі ПТГ та ожиріння, а також у частини хворих на АЖХП. II (НОМА ІР від 3,5 до 5,0) та III ст. ІР (НОМА ІР від 5,0 до 6,5) переважав у хворих на НАСП тлі ожиріння та ЦД, а також 1/2 хворих на НАСГ. Більшість хворих із IV ст. ІР (НОМА ІР від 6,5 до 8,0) склали пацієнти із НАСГ.

Найбільш ґрунтовною метаболічною передумовою розвитку НАЖХП є істотний дисбаланс ліпідного спектру крові: збільшення вмісту в крові ТГ (у 1,8-2,0 раза ($p < 0,05$)) та ЛПДНГ ($p < 0,05$), які складають морфологічну основу стеатозу гепатоцитів (пряма залежність між вмістом в крові ТГ, ЛПДНГ та ПГУС ($r = 0,79-0,87$, $p < 0,05$) у біоптатах печінкової тканини); зростання вмісту в

крові ХС (на 50-80% ($p < 0,05$)) та ЛПНГ (у 2,0-2,5 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$)); зниження вмісту в крові ЛПВГ на 35-60% від належних ($p < 0,05$), що сприяло істотному зростанню ІА (у 2,6-3,3 рази ($p < 0,05$)). Гіперліпопротеїнемії ІІБ або ІV типів у хворих із синдромом ІР створюють сприятливі умови для розвитку як стеатозу печінки, так і атеросклеротичного ураження судин і приєднання ішемічного компонента до патогенезу НАЖХП. Встановлене вірогідне зростання вмісту в крові пептидного гормону жирової тканини – лептину в 3,7-4,7 рази ($p < 0,05$), явище лептинорезистентності (лептин/ТГ: 6,2-7,2 проти 2,3 у ПЗО ($p < 0,05$)), прямий кореляційного зв'язку між вмістом у крові лептину та НОМА ІR ($r = 0,82-0,87$, $p < 0,05$), лептину із ТГ, ЛПНГ ($r = 0,79-0,81$, $p < 0,05$), вказують на причини розладів регуляції метаболізму ліпідів, які сприяють розвитку стеатозу печінки.

Реалізація глюкозо- та ліпотоксичності за умов ІР сприяє розвитку синдрому ендогенної інтоксикації: зростання вмісту в крові СМП на 41,7-58,3% ($p < 0,05$), аміаку - у 2,3-3,0 рази ($p < 0,05$) та СЗЕ ($p < 0,05$). Взаємозв'язок між ступенем ендотоксикозу та ІР підтверджує пряма залежність між вмістом СМП та НОМА ІR ($r = 0,63$, $p < 0,05$), а також регрес аргіназа/СМП від 2,7 при І ст. ІР до 1,1 при ІV ст. проти 9,0 у контролі ($p < 0,05$). Системне токсичне навантаження призвело до виснаження природної системи детоксикації: зниження активності аргінази (у 2,5-6,5 рази ($p < 0,05$)), вмісту ГВ у Ер ($p < 0,05$). Встановлено сильну зворотну залежність активності аргінази, вмісту ГВ та пряму залежність вмісту СМП від ступеня ІР. Ендотоксикоз сприяв компенсаторному зростанню активності пускового фермента пентозофосфатного циклу – Г6ФДГ ($p < 0,05$), на відміну від АЖХП, де встановлено її гальмування ($p < 0,05$). Метаболічна інтоксикація індукує цитохром P₄₅₀, що зумовлює зниження рівня ГВ ($p < 0,05$), підсилення оксидативного стресу: підвищення вмісту в крові продуктів ПОЛ – ІПЗ, ДК, КСТ, МА (у 2,0-2,8 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$)) та ОМБ (АКДНФГ НХ у 1,5-1,8 рази та АКДНФГ ОХ у 2,2-2,4 рази, $p < 0,05$), що у прямій залежності корелює із ступенем цитолізу та ІР ($p < 0,01$).

Інтенсифікація ПОЛ при НАЖХП виникає внаслідок недостатності систем ПОЗ. Встановлене зниження активності СОД у 1,5-1,8 рази від належних ($p < 0,05$), вмісту ГВ у Ер сприяють підвищенню активності каталази ($p < 0,05$), вмісту в крові церулоплазміну ($p < 0,05$). Важливим аспектом протидії ПОЛ у хворих на НАЖХП є компенсаторне зростання активності ГТ, ГР та ГП із поступовим її гальмуванням за мірою зростання ІР ($p < 0,05$).

У хворих на стеатогепатит було встановлено вірогідне підвищення сумарної протеолітичної активності крові ($p < 0,05$), ІЛАА та ІЛАК ($p < 0,05$), які при АСГ були значно вищими ($p < 0,05$). Водночас, ІЛ азоколу при АЖХП зростала ($p < 0,05$), а при НАЖХП вірогідно знижувалась ($p < 0,05$). Зазначені зміни виникли внаслідок істотного дисбалансу у системі тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ: зростання вмісту б₂-МГ, б₁-ІІ та ТІМІ-1 у хворих на НАСГ ($p < 0,05$), у той час, як у хворих на АСГ спостерігалось незначне зростання вмісту б₂-МГ, а при АСП та АЦП – його зниження ($p < 0,05$). Дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи призводить до переважання процесів катаболізму структурних та транспортних протеїнів. Встановлено пряму залежність вмісту в крові б₁-ІІ і зворотну залежність ІЛАА, ІЛАК, КЛА, активності протеїназ та вмісту б₂-МГ від ступеня ІР.

Важливим аспектом патогенезу НАЖХПА за умов ІР є встановлені порушення системи регуляції агрегатного стану крові: активація системи коагуляційного гемостазу: зниження ПТЧ ($p < 0,05$), зростання вмісту в крові фібриногену ($p < 0,05$) на тлі зниження активності АТІІІ ($p < 0,05$), ХІІІ ф. ($p < 0,05$) та гальмування СФА, ФФА, ПАП, Хагеман-залежного фібринолізу ($p < 0,05$), що компенсується зростанням НФА ($p < 0,05$). Встановлені зміни свідчать про наявність гіперкоагуляційного синдрому, який прогресує у напрямку від НАСП до НАСГ та за мірою зростання ІР. Гальмування СФА та ФФА зумовлено зростанням вмісту в крові антиплазмінів: б₂-МГ, б₁-ІІ, що підтверджує наявність сильного зворотного зв'язку ($p < 0,05$). Сповільнення кровообігу в печінці за рахунок утворення мікротромбів сприяє поглибленню гіпоксії органа, активації ПОЛ, ушкодженню клітинних мембран і замиканню „порочного” кола патогенезу НАЖХП. Цим процесам сприяє підвищення ступеня САТ та ІАТ, швидкості АТ, зниження порогу чутливості Тр до індуктора АТ, зменшення часу АТ та частоти дезагрегації ($p < 0,05$).

У хворих на НАЖХП за мірою зростання ступеня ІР спостерігається значне порушення структурно-функціональних властивостей Ер: зниження ІДЕ (на 17-45%, $p < 0,05$), підвищення ВВЕС (на 23-78%, $p < 0,05$), збільшення КТФЕ (ехіноцитів, стоматоцитів, $p < 0,05$), тобто розвитку гемореологічної недостатності. Встановлено сильний сумарний вплив гіперглікемії, ІР, ацидозу, ендотоксикозу, інтенсивності ПОЛ та ОМБ на ступінь порушення реологічних властивостей Ер ($p < 0,05$).

Істотну роль у патогенезі НАЖХП відіграє встановлена ендотеліальна дисфункція (дефіцит NO у межах 1,8-2,5 раза, $p < 0,05$), що призводить до розладів місцевої регуляції тону судин та переважання вазоконстрикторних впливів (вміст ЕТ-1 перевищував ПЗО у 2,2-2,6 раза, $p < 0,05$) за мірою зростання ІР. Доказом ролі запального компонента в ушкодженні ендотелію є вірогідне зростання в крові вмісту ІЛ-1_в, TNF-б ($p < 0,05$) та CD95 у сироватці крові ($p < 0,05$), які сприяють прискоренню апоптозу ендотеліоцитів за умов ІР. Дефіцит NO сприяє збільшенню експресії молекул клітинної адгезії: підвищення вмісту в крові фібронектину ($p < 0,05$); прогресуванню запальних, гемокоагуляційних, гемодинамічних розладів. Підтвердженням цього є встановлені доплерографічно у хворих на НАСП та НАСГ доклінічні прояви портальної гіпертензії (збільшення Дв.в. на 16-20,2% ($p < 0,05$) та Qв.в. ($p > 0,05$)). Зростання КІ у 1,5-1,7 раза ($p < 0,05$) свідчило про приховані розлади портального кровообігу, зумовлені зниженням його лінійної швидкості ($p < 0,05$) внаслідок зростання опору кровотоку („капіляризація синусоїдів”), які компенсувалися збільшенням Дв.в. Збільшення Дс.в. у хворих на НАСП та НАСГ на 20-25% ($p < 0,05$) є проявом як зростання тиску у ворітній системі, так і компенсаторною реакцією на зниження її перфузійної здатності (зростання Qс.в., $p < 0,05$). Зниження ВСВІ у напрямку НАСП-НАСГ вказує на перерозподіл кровотоку у ворітній системі в напрямку селезінки.

Встановлені дисліпідемія, ЕД, синдром гіперкоагуляції та гемореологічні розлади сприяли розвитку порушень артеріальної ланки печінкового кровообігу: зменшення Дз.п.а. ($p > 0,05$), зниження Vсер.з.п.а. у хворих на НАСП, зростання ПІ, ІСОз.п.а. (на 15-20%, $p < 0,05$), зниження ІАП ($p > 0,05$) внаслідок зменшення Qз.п.а. ($p > 0,05$). Формування хронічного стану „ішемій-реперфузії” печінки сприяє підсиленню процесів ПОЛ, ОМБ ендотелію та гепатоцитів, прогресуванню НАЖХП.

При НАСП встановлено істотне зростання інтенсивності апоптозу гепатоцитів при НАСП на тлі ЦД типу 2, на що вказують зростання кількості ЯМХ ($3,12 \pm 0,163$ ($p < 0,05$)), апоптотичних тілець та ІА ($p < 0,05$). ІГХ у цитоплазмі гепатоцитів встановлено підвищення експресії проапоптотичного білка Вах (СОЩ= $0,48 \pm 0,012$ у.о. ($p < 0,05$)) із переважною мембранною та мітохондріальною локалізацією (у 49,7% клітин). Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між ІА та експресією Вах у гепатоцитах ($p < 0,05$). При НАСГ інтенсивність апоптозу гепатоцитів була вірогідно нижчою ніж при НАСП ($2,9 \pm 1,18\%$ проти $6,5 \pm 2,22\%$, $p < 0,05$), однак перевищувала таку в нормальній печінці ($p < 0,05$). Водночас, у печінковій тканині був встановлений істотний дефіцит експресії антиапоптотичних білків: Bcl-2 (СОЩ= $0,09 \pm 0,002$ у.о., $p < 0,05$), що і пояснює високий рівень апоптозу гепатоцитів при НАЖХП. Ступінь експресії Bcl-2 у біоптатах печінки хворих на НАСП з ЦД був нижчий від рівня у нормальній печінці у 6,8 раза ($p < 0,05$), НАСП з ожирінням – у 5,6 раза ($p < 0,05$), НАСГ із ЦД – у 2,7 раза ($p < 0,05$). Зростання співвідношення експресії Вах/Bcl-2 ($p < 0,05$) при НАЖХП пояснює значну кількість морфологічних змін у гепатоцитах, характерних для апоптозу.

Дослідження сироваткових маркерів апоптозу у хворих на НАСП вказують на односпрямованість їх змін із тканинними: максимальне зростання вмісту в крові CD95 у хворих на НАСП (у 13,1 раза ($p < 0,05$)) та дефіцит sFas (у 2,1 раза ($p < 0,05$)). Підтвердженням цього є встановлена пряма сильна залежність між вмістом CD95 у крові та тканинною експресією Вах, ІА гепатоцитів ($p < 0,05$), а також негативний зв'язок між CD95 та Bcl-2 ($p < 0,05$) у хворих на НАСП на тлі ЦД. Водночас, вміст sFas у крові хворих на НАСГ перевищував норму у 2,9 раза ($p < 0,05$) та показник при НАСП ($p < 0,05$), що зумовило зниження інтенсивності апоптозу у печінковій тканині.

Ключову роль у індукції Fas-залежного апоптозу гепатоцитів за умов НАЖХП відіграє збільшення вмісту в крові цитокинів: TNF- β , IL-1 β та фібронектину - ліганда інтегринів класів б $_{3-5}$ v $_1$ ($p < 0,05$). До біологічно активних сполук, які гальмують процеси апоптозу належать поліпептидні фактори росту: IGF-I та TGF- β_1 . У хворих на НАЖХП встановлено вірогідне зростання їх вмісту за мірою зростання активності запального процесу та ступеня ІР ($p < 0,05$). Встановлена нами поява експресії ядерного антигена клітинної проліферації (PCNA) в ядрах гепатоцитів при НАЖХП свідчить про підсилення проліферативної здатності гепатоцитів. Ці дані корелюють з гістологічними показниками: збільшенням ЧГСП, кількості двоядерних гепатоцитів ($p < 0,05$); експресією TGF- β_1 , IGF-I ($p < 0,05$), які також індуюють проліферативну активність ПЗК.

У хворих на НАЖХП встановлена істотна активація фіброзувальних реакцій у печінці: вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП ($p < 0,05$), зниження вмісту ВОП ($p < 0,05$), що пов'язане із активацією ПЗК. При АЖХП вміст ВОП та БЗОП в крові зростає ($p < 0,05$), що свідчить про відносну збалансованість процесів обміну колагену. Підтвердженням цього є вірогідне зростання КЛА і вмісту ММП-1 при АЖХП ($p < 0,05$), у той час як при НАЖХП встановлено зниження КЛА та вмісту в крові ММП-1 ($p < 0,05$). Це зумовлено тим, що при НАЖХП вміст у крові ТІМП-1 зростає ($p < 0,05$), а при АЖХП – зменшувався ($p < 0,05$). Дисбаланс у системі колагеназ та їх інгібіторів є ключовою ланкою патогенезу прогресування ФП при НАЖХП. Гіперпродукція ГА та СК та зниження вмісту СМ у крові хворих на НАЖХП ($p < 0,05$) сприяє „цементуванню” колагену у ПКМ та знижує ймовірність його резорбції. Зростання вмісту в крові ФНБ ($p < 0,05$) свідчить про

індукцію катаболізму фукоглікопротеїнів ПКМ. Факторами сприяння ФП при НАЖХП за умов ІР є активація ПОЛ, ОМБ, процесів апоптозу, ендотоксикоз, гіперпродукція цитокінів: TNF- β , IL-1 ν та факторів росту: TGF- ν_1 , IGF-1, гіперкоагуляція крові, дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи, розлади артеріальної перфузії печінки ($p < 0,05$).

У печінковій тканині хворих на НАСП виявлено усі види фіброзу, притаманні хронічним захворюванням печінки: перичелюлярний, перисинусоїдальний типи із „капіляризацією” синусоїдів, перивенулярний та портальний фіброз. Для I стадії НАСГ характерним є первинний розвиток перичелюлярного, перисинусоїдального та перивенулярного фіброзу 3 зони, при II стадії – приєднання портального фіброзу. Для III стадії характерний розвиток мостоподібних септ у 3 зоні, переважно порто-центральної, та вираженого перипортального фіброзу. ІФ зростає у міру збільшення активності НАСГ та переходу в ЦП ($p < 0,05$). Високий ступінь кореляційного зв'язку між морфологічними та біохімічними показниками інтенсивності ФП ($p < 0,05$) вказує на можливість їх застосування як діагностичних маркерів прогресування ФП при НАЖХП.

Наведені результати дослідження свідчать про взаємообумовленість встановлених порушень, що дозволило нам сформулювати концепцію розвитку та прогресування НАЖХП на тлі синдрому ІР. Синдроми ІР та лептинорезистентності супроводжуються накопиченням у крові ендотоксинів, ВЖК, ЛПДНГ, ТГ, окиснених ЛПНГ, кетонівних сполук, СМП, продуктів ПОЛ та ОМБ, які індукують розвиток стеатозу гепатоцитів, гіперкоагуляції, ЕД та розлади мікроциркуляції, що зумовлюють порушення процесів печінкового кровообігу і розвиток тканинної гіпоксії, ішемії, призводять до ацидозу, активації системного протеолізу, апоптозу гепатоцитів, прозапальних цитокінів, факторів росту, гіперпродукції компонентів ПКМ та прогресування НАЖХП і ФП. Системний ендотоксикоз, оксидативний стрес, цитокіновий дисбаланс, гіпоксемія та ацидоз сприяють дисрегуляції експресії PPAR- γ , що зумовлює ІР та лептинорезистентність і замикає „порочне коло” патогенезу НАЖХП.

Виходячи із встановлених нових ланок патогенезу НАЖХП доцільним є застосування препаратів, спроможних одночасно коригувати більшість патологічних розладів. Після курсового лікування глутаргіном (Гл) та метформіном (М) хворих на НАЖХП покращення самопочуття, усунення ознак астеничного, диспептичного, больового та жовтяничного синдромів, цитолізу, холестазу та мезенхімального запалення було досягнуто в значно коротший термін у порівнянні з контролем. Встановлено, що глутаргін володіє потужними дезінтоксикаційними властивостями (зниження вмісту СМП, аміаку, зростання активності аргінази ($p < 0,05$)). Доказом протиоксидантного впливу Гл було вірогідне зниження вмісту в крові продуктів ПОЛ, ОМБ, усунення дисбалансу факторів ПОЗ (підвищення вмісту ГВ у Ер, активності СОД, зниження активності ГТ, ГР, ГП, каталази, Г6ФДГ, вмісту церулоплазміну) ($p < 0,05$). Завдяки підсиленню синтезу ГВ підвищувались ПРЕ, ІДЕ, ІДФЕ, знижувалась ВВЕС ($p < 0,05$). Важливим аспектом дії Гл було усунення ЕД: нормалізація вмісту NO та зниження вмісту в крові ET-1 ($p < 0,05$). Відновлення балансу NO та зниження вмісту в крові фібрoneктину ($p < 0,05$) сприяло зниженню САТ та ІАТ ($p < 0,05$) у динаміці лікування Гл. Водночас, Гл сприяв нормалізації активності компонентів коагуляційного гемостазу, підсилював активність АТ III, СФА, ФФА ($p < 0,05$).

Встановлено вірогідне потенціювання Гл дії М: нормалізація глікемічного та інсулінового профілю крові, вмісту HbA_{1c} , НОМА IR та S ($p < 0,05$); відновлення оптимального ліпідного спектру крові (зниження ХС, ЛПНГ, ЛПДНГ, ТГ, збільшення вмісту ЛПВГ ($p < 0,05$)), який досяг межі нормативних значень, на відміну від показників у групі контролю. Завдяки гальмуванню секреції лептину ($p < 0,05$) та зниженню ІР Гл сприяв зворотному розвитку стеатозу печінки: зниженню індексу УЗ щільності паренхіми та дорзального затухання ехосигналу.

Встановлена здатність Гл гальмувати фіброзування печінки: зниження вмісту в крові БЗОП, ГА, СК, ФНБ, зростання вмісту ВОП, ММП-1, СМ, КЛА ($p < 0,05$). Активація ММП-1 виникла внаслідок зниження вмісту ТІМП-1, β_1 -ІІІ, β_2 -МГ у сироватці крові ($p < 0,05$). Цьому також сприяло вірогідне зниження вмісту в крові TGF- β_1 , ІЛ-1 β та TNF β ($p < 0,05$).

Гл сприяв усуненню явищ портальної гіпертензії: зменшенню D, нормалізації V, Q та КІ ($p < 0,05$) у ворітній, селезінковій венах; відновленню артеріальної перфузії печінки (зниження ІІ, ІСО та зростання ІАП та ПСІ у загальній печінковій та селезінковій артеріях ($p < 0,05$)). Після проведення лікування М з Ес нормалізації функціональних проб печінки досягли лише у 53,3% пацієнтів, за умов застосування Гл з М – у 71,1% хворих.

З метою підвищення ефективності лікування хворих на НАСГ помірної активності на тлі суб- та декомпенованого ЦД типу 2 був запропонований спосіб екстракорпоральної фармакотерапії (ЕФ) Гл, сорбованим суспензією аутологічних Ер, який забезпечував спрямований транспорт Гл до печінки. Дослідження показало вірогідно вищу ефективність (на 25,8%) ЕФ у порівнянні з традиційним введенням препарату: до 10-15 дня лікування було усунуто прояви клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, досягнуто очікуваних та встановлених ефектів Гл.

Диференційоване лікування Гл з розиглітазоном (Р) при НАСП та НАСГ м'якої активності на тлі І-ІІ ст ІР, а також Гл, ацетилцистеїном (Ац) та Р у хворих на НАСП та НАСГ на тлі ІІІ-ІV ст. ІР, інтенсивного фіброзоутворення та гіперкоагуляції, сприяло вірогідному усуненню основних клінічних синдромів до закінчення курсу лікування, нормалізації біохімічних показників НАЖХП у сироватці крові, які були досягнуті швидше від груп контролю ($p < 0,05$). Запропонований спосіб дозволяє усунути синдроми ІР, ЕД, стабільно нормалізувати рівень глікемії та інсулінемії, відновити протиоксидантний потенціал, ліпідний баланс крові, усунути прояви гіперкоагуляційного синдрому, відновити структурно-функціональні властивості Ер та Тр, усунути дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи, гіперпродукцію прозапальних цитокінів, знизити інтенсивність апоптозу гепатоцитів, загальмувати прогресування стеатозу та фіброзоутворення у печінці, сприяти їх зворотному розвитку ($p < 0,05$). Стабільна нормалізація функціональних проб печінки та вищезазначених параметрів при НАСГ після лікування Гл з М досягається у 71,1% хворих, Гл з Р – у 93,3% пацієнтів, Гл з Ац та Р – у 96,7% пацієнтів. Повторна активація НАСГ за 9 міс. спостереження виникла у 24,4% хворих контрольної групи, і лише у 3,3% хворих І групи основної у зв'язку із декомпенсацією ЦД типу 2. У хворих ІІ-ІV груп, які отримували диференційоване лікування, випадків реактивації НАСГ встановлено не було. Встановлена вища ефективність комплексного лікування хворих на НАСГ, що включає Гл, Р та Ац, зумовлена широким спектром терапевтичного впливу на більшість патогенетичних ланок НАЖХП із

стабільною нормалізацією функціонування систем-мішеней, досягненням довготривалої ремісії основного та супровідного захворювань та їх зворотного розвитку.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження особливостей клінічного перебігу, морфологічних змін печінки, метаболічної, гемокоагуляційної та гемодинамічної ланок гомеостазу, інтенсивності процесів апоптозу та фіброзоутворення при неалкогольній жировій хворобі печінки на тлі синдрому інсулінорезистентності, та нове вирішення науково-практичної проблеми – гальмування прогресування та сприяння зворотному розвитку неалкогольного стеатогепатозу і стеатогепатиту, що полягає в обґрунтуванні принципово нового напрямку диференційованого лікування залежно від ступеня інсулінорезистентності, інтенсивності цитолітичного синдрому та фіброзоутворення.

1. Клінічними особливостями неалкогольного стеатогепатиту є низька інтенсивність клінічної маніфестації та олігосимптомність перебігу із переважанням холестатичного, диспептичного синдромів, гепатомегалії та ендотоксикозу (зростання вмісту в крові середньомолекулярних пептидів, аміаку) на тлі м'яких проявів цитолізу та мезенхімального запалення. У клініці неалкогольного стеатогепатозу переважають м'які прояви диспептичного синдрому, гепатомегалія, парціальний жовчнокислотний холестаза та зниження дезінтоксикаційної функції печінки (зниження активності аргінази, вмісту глутатіону відновленого, зростання вмісту в крові аміаку).

2. При неалкогольному стеатозі печінки переважає макровезикулярний тип жирової дистрофії, яка охоплює більше 55% площі гепатоцитів, а частота мікровезикулярного та змішаного типів стеатозу, площа гепатоцитів з жировою дистрофією (більше 73%), ступінчатих та мостоподібних некрозів гепатоцитів, індекс проліферації гепатоцитів та ступінь фіброзу вищі при стеатогепатиті. Характерними ознаками прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки є виникнення перичелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного фіброзу печінки (у 97% осіб) із подальшим приєднанням фіброзу портального та септального типів.

3. Метаболічними передумовами розвитку і прогресування неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту є постпрандіальна та натщесерцева (за умов цукрового діабету) гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня глікозилювання гемоглобіну та первинної тканинної інсулінорезистентності. Особливістю прогресування стеатозу та стеатогепатиту алкогольної етіології є формування вторинної інсулінорезистентності низького ступеня.

4. Провідними факторами прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, окрім загальновідомих (загальна гіперліпідемія, гіпертриацилгліцеролемія, зниження вмісту в крові ліпопротеїнів високої густини), є гіперхолестеролемія, зростання вмісту ліпопротеїнів дуже низької густини, низької густини, гіперлептинемія та тканинна лептинорезистентність, які поглиблюються за мірою зростання ступеня інсулінорезистентності.

5. Неконтрольована інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, що розвинулась на тлі синдрому інсулінорезистентності, зумовлює ступінь активності патологічного процесу у печінці та ступінь ендотоксикозу. У міру збільшення ступеня інсулінорезистентності зростає інтенсивність

оксидативного стресу: накопичення проміжних (ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів) та кінцевих (малонового альдегіду, кетодієнів та спряжених триєнів) продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків (альдегід- та кетон-динітрофенілгідразонів основного та нейтрального характеру), та дезінтеграція активності ферментів протирадикального захисту (зниження активності супероксиддисмутази, компенсаторне зростання активності каталази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, глутатіонзалежних ферментів зі зниженням їх активності обернено пропорційно ступеню інсулінорезистентності).

6. Важливою ланкою прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі синдрому інсулінорезистентності є істотний дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи: зростання протеолітичної активності крові та істотне гальмування процесів колагенолізу (у хворих на стетогепатоз та стетогепатит м'якої активності) внаслідок зниження вмісту матриксної металопротеїнази-1 на тлі зростання потужності гальмівного впливу її тканинних (тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1) і плазмових (β_2 -макроглобулін, β_1 -інгібітор протеїназ) інгібіторів. Особливістю прогресування жирової хвороби печінки алкогольної етіології є більш істотне, ніж при неалкогольній, зростання активності протеолізу низько- та високомолекулярних білків, колагенолізу на тлі пригнічення активності тканинних та незначної компенсаторної активації плазмових інгібіторів протеолізу.

7. Показниками дезінтеграції структурно-функціональних властивостей еритроцитів, важливими факторами ризику прогресування неалкогольного стеатогепатиту і стеатозу печінки за умов інсулінорезистентності є феномен гіперв'язкості еритроцитарної суспензії, зниження здатності еритроцитів до деформації та стійкості до пероксидних впливів, збільшення у системному кровообігу передгемолітичних форм, підвищення сорбційної та зниження інсуліндепонувальної функцій еритроцитів; зростання швидкості, ступеня спонтанної та індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів, які поглиблюються у міру збільшення ступеня інсулінорезистентності.

8. Одним із факторів ризику прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки є синдром гіперкоагуляції, який проявляється активацією 2-ї та 3-ї фаз згортання крові, зниженням активності антитромбіну III, XIII фактора згортання крові та потенційної активності плазміногену із пригніченням сумарної фібринолітичної активності плазми крові внаслідок гальмування ферментативного (Хагеман-залежного) фібринолізу, на тлі компенсаторного підвищення неферментативної фібринолітичної активності. При цьому ознаки гіперкоагуляції, як проява хронічного ДВЗ-синдрому, спостерігаються у хворих на неалкогольний стеатоз печінки у 67%, стеатогепатит- у 85% випадків.

9. Ендотеліальна дисфункція є істотним фактором ризику розвитку та прогресування жирової хвороби печінки. Розвиток дисфункції ендотелію (дефіцит синтезу монооксиду нітрогену, відносна гіперпродукція ендотеліну-1) у хворих на стеатоз та стеатогепатит, що перебігають на тлі цукрового діабету типу 2 та ожиріння, прогресує за мірою зростання ступеня інсулінорезистентності, глікозилювання гемоглобіну, інтенсивності оксидативного стресу, метаболічної інтоксикації, вмісту в крові прозапальних цитокінів (TNF- β , IL-1 ν), інтенсивності процесів апоптозу (гіперекспресія CD95).

10. При неалкогольній жировій хворобі печінки встановлено доклінічні ознаки портальної гіпертензії: збільшення діаметру ворітної вени, конгестивного індексу та параметрів об'ємного кровотоку із частковим перерозподілом венозного кровотоку у ворітній системі у напрямку селезінки (зниження ворітно-селезінкового венозного індексу), а також зростання показників судинного опору та зниження перфузійної здатності в басейні загальної печінкової та селезінкової артерій.

11. При неалкогольному стеатозі печінки на тлі інсулінорезистентності відмирання гепатоцитів відбувається внаслідок підсилення апоптозу, який супроводжується гіперпродукцією проапоптотичного протеїну Вах, CD95 та TNF- β на тлі дефіциту експресії антиапоптотичних факторів: протеїну Bcl-2 у печінковій тканині та sFas, і супроводжується підсиленою репарацією гепатоцитів (гіперекспресія PCNA). При неалкогольному стеатогепатиті інтенсивність гіперекспресії протеїну Вах у цитоплазмі гепатоцитів та CD95 у сироватці крові вірогідно нижча, ніж при стеатозі, і супроводжується гіперпродукцією цитокінів (TNF- β , IL-1 ν), факторів клітинної адгезії (фібронектин) на тлі істотної гіперекспресії sFas та факторів росту: TGF- ν 1, IGF-I, які, водночас, сприяють підсиленню проліферативної здатності гепатоцитів та зірчастих клітин Іто у хворих на НАЖХП (поява експресії ядерного антигену PCNA у печінковій тканині).

12. Провідним механізмом прогресування фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки є зростання інтенсивності синтезу колагену (підвищення вмісту в крові білковозв'язаного оксипроліну), вмісту в крові гексозамінів, сіалових кислот та гострофазових білків (церулоплазміну) на тлі зниження інтенсивності колагенолізу (зниження вмісту матриксної металопротеїнази-1, вільного оксипроліну в сироватці крові), підсилення процесів розпаду фукоглікопротеїнів та гальмування біосинтезу глікопротеїнів із протиоксидантними властивостями (серомукоїдів), які у сильній взаємозалежності корелюють із ступенем гістологічних проявів фіброзу печінки. Активація фіброзувальних реакцій та гальмування інтенсивності колагенолізу поглиблюються із зростанням інтенсивності оксидативного стресу, ацидозу, метаболічної інтоксикації, глікозилування білків, гіперлептинемії, продукції прозапальних цитокінів: TNF- β , IL-1 ν , факторів росту: TGF- ν 1, IGF-I, ступеня гемореологічної недостатності, гіперкоагуляції, ендотеліальної дисфункції та підсилення апоптозу гепатоцитів, які зумовлені зростанням ступеня інсулінорезистентності.

13. Глутаргін є ефективним засобом патогенетичної терапії хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: усуває ознаки основних клінічних та біохімічних синдромів захворювання, ендогенної інтоксикації, знижує ступінь інсулінорезистентності, дисліпідемії, підсилює активність системи протирадикального захисту, відновлює структурно-функціональні властивості еритроцитів, сприяє усуненню ендотеліальної дисфункції, гальмуванню апоптозу та фіброзувальних реакцій у печінці (після проведення традиційного лікування метформіном з есенціалє Н нормалізація функціональних проб печінки досягається лише у 54,2% пацієнтів, при застосуванні глутаргіну з метформіном – у 73,3% хворих).

14. Застосування способу екстракорпоральної фармакотерапії глутаргіном, сорбованого суспензією автологічних еритроцитів, призводить до значно швидшого (на 33,3%), у порівнянні із традиційним уведенням препарату, покращення загального стану хворих на неалкогольній

стеатогепатит із супровідним суб- та декомпенсованим цукровим діабетом типу 2, нормалізації глікемічного профілю, усунення інсулінорезистентності та ендотоксикозу, нормалізації метаболізму колагену, вмісту в крові вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини (підвищення ефективності лікування на 20,6%).

15. Запропонований спосіб диференційованого відновного лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності із використанням цитопротекторів глутаргіну та ацетилцистеїну у комбінації з агоністом PPAR γ – розиглітазоном дозволяє усунути клінічні та біохімічні ознаки стеатогепатиту, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, стабільно нормалізувати рівень глікемії та інсулінемії, відновити протиоксидантний потенціал, ліпідний баланс крові, усунути прояви гіперкоагуляційного синдрому, відновити структурно-функціональні властивості еритроцитів та тромбоцитів, усунути дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи, гіперпродукцію прозапальних цитокінів, загальмувати прогресування стеатозу та фіброзоутворення у печінці, сприяти їх зворотному розвитку (стабільна нормалізація функціональних проб печінки після лікування глутаргіном з метформіном досягається у 73,3% хворих, глутаргіном з розиглітазоном – у 94,1% пацієнтів, глутаргіном з ацетилцистеїном та розиглітазоном – у 96,3%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Сучасний алгоритм діагностики НАЖХП (К 76.0) включає опитування пацієнта, збір анамнезу, об'єктивне обстеження, виявлення характерних біохімічних синдромів. Доповненням до існуючого алгоритму діагностики НАЖХП є виявлення синдромів парціального жовчнокислотного холестазу (ж.к. – більше 2 ммоль/л), ендотоксикозу (зростання вмісту в крові СМП – більше 0,25 у.о., аміаку – більше 21,4 мкмоль/л), зниження дезінтоксикаційної функції печінки (зниження активності аргінази – нижче 1,3 ммоль/лЧгод); метаболічних розладів: ІР, гіпер- та дисліпідемії (вміст загальних ліпідів крові вище 7,0 ммоль/л, ТГ – вище 1,7 ммоль/л, ЛПДНГ – вище 1 ммоль/л, ХС – вище 6,0 ммоль/л, ЛПНГ – вище 4,0 ммоль/л, ЛПВГ – нижче 1,0 ммоль/л, ІА – вище 4); виключення алкогольної ЖХП, вірусного гепатиту В, С; хвороби Коновалова-Вільсона; недостатності б₁-ІІ; гемохроматозу.

2. Основою діагностики НАЖХП є УЗД та морфологічне дослідження печінки. Ознаками УЗД стеатозу печінки є гепатомегалія, гіперехогенність паренхіми, дрібно- чи середньозернисте ущільнення, дорзальне затухання УЗ-сигналу. Допплерографічними ознаками портальної гіпертензії є збільшення D ворітної вени більше 13мм, селезінкової вени – більше 9мм. Вірогідними прогностичними ознаками розвитку портальної гіпертензії є Dв.в. - 11-12мм, Dс.в. - 7-8мм, зростання КІ ворітної гемодинаміки більше 40% від належних. Для встановлення етіології захворювання хворим на ЖХП (за умов помірної та високої активності цитолітичного синдрому) доцільне проведення прижиттєвої біопсії печінки із наступним гістологічним дослідженням за критеріями класифікації E.Brunt.

3. Найбільш вірогідними діагностичними критеріями синдрому інсулінорезистентності є наступні індекси: показник НОМА ІР (НОМА ІР=глюкоза крові натще (ммоль/л)Чінсулін крові натще (мкОД/мл)/22,5) – вище 2,0); індекс Саго (глюкоза/інсулін) – менше 0,33. При оцінці ступеня

тяжкості ІР слід використовувати показник НОМА ІR: Іст. - у межах 2,0-3,5; ІІст. – 3,5-5,0; ІІІст. – 5,0-6,5; ІVст. – 6,5-8,0.

4. Факторами ризику розвитку НАЖХП є наступні прогностично значимі фактори: зрілий та похилий вік пацієнта; надлишок маси тіла більше 20% від належних; ПТГ, ЦД типу 2; збільшення вмісту в крові ТГ, ЛПДНГ, зниження ЛПВГ; збільшення активності АЛАТ; АсАТ/АЛАТ>1, г-ГТ, вмісту в крові жовчних кислот, тимолової проби, СМП, МА, фібриногену; ВВЕС, САТ, ІАТ; зниження активності аргінази; вмісту в крові NO, ГВ, ПТЧ, ІДЕ – більше, як на 15% від належних.

5. Основою оцінки інтенсивності фіброзувальних реакцій у печінці є біохімічний фібротест. Зростання вмісту в крові БЗОП в межах 20-40% від належних, ГА на 25-35%, СК, ФНБ, церулоплазмину та б₂-МГ у межах 20-40% від належних, зниження вмісту ВОП у крові на 10-30%, зниження ІЛАК на 20-35% свідчать про прогресуючий фіброз печінки, більше, як на 40% - про перехід у цироз печінки.

6. Лікування хворих на НАСП, НАСГ м'якої активності на тлі І-ІІ ст. ІР, із м'якою інтенсивністю фіброзоутворення (збільшення вмісту БЗОП та зниження КЛА крові на 10-30% від належних) передбачає призначення глутаргіну (50 мл 4% р-ну в/в 5 днів з переходом на таблетовану форму по 750 мг 3 рази в день – 1 міс.) та розиглітазону (по 8мг/добу) –1 міс. Підтримуюче лікування: глутаргін (750мг/добу) з розиглітазоном (4 мг/добу) - 2 міс. Контрольне дослідження - через 6 міс., у разі відхилення від нормативних показників – повторний курс лікування глутаргіном (750мг 3 рази на добу) та розиглітазоном (8 мг/добу) - 1 міс.

7. Диференційоване лікування хворих на НАСП, НАСГ м'якої та помірної активності на тлі ІІІ-ІVст. ІР, із помірною та високою інтенсивністю фіброзоутворення (збільшення БЗОП та зниження КЛА більше 30%) та вираженим гіперкоагуляційним синдромом, гіперагрегацією, гіперв'язкістю та ЕД рекомендовано розиглітазон (8мг/добу) з глутаргіном (4% р-н по 50 мл в/в 5 днів з переходом на вживання по 750мг 3 рази в день 25 днів) та ацетилцистеїном (200мг 3 рази на день) – 1 міс. Підтримуюче лікування: глутаргін (750мг/добу) та розиглітазон (4 мг/добу) – 2 міс. Через 6 міс. провести курс лікування глутаргіном та розиглітазоном – 1 міс.

8. Лікування та реабілітацію хворих на НАСГ помірної активності на тлі суб- та декомпенсованого ЦД типу 2 (ІР ІVст.), із високою інтенсивністю ендотоксикозу, фіброзоутворення, гіперкоагуляційного синдрому, ПКН слід проводити шляхом екстракорпоральної фармакотерапії суспензією еритроцитів, навантаженою 20 мл (при субкомпенсованому ЦД), 50 мл (при декомпенсованому ЦД) 4% розчину глутаргіну в/в щодня впродовж 5 днів, далі через день № 3-5, разом із розиглітазоном (8мг/добу), глутаргіном (750мг 3 рази на день), ацетилцистеїном (200мг 3 рази на день), інсуліном (при декомпенсованому ЦД) – 1 міс. Підтримуюче лікування: глутаргін (750мг/добу) та розиглітазон (4 мг/добу) - 2 міс. Через 6 міс. доцільно провести повторний курс лікування глутаргіном, ацетилцистеїном та розиглітазоном –1 міс.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сучасна діагностика та корекція порушень метаболічної, гемокоагуляційної ланок гомеостазу та морфо-функціонального стану еритроцитів при патології внутрішніх органів у хворих різного віку: Метод. реком. МОЗ України / М.Ю.Коломоєць, О.І.Федів, О.С.Хухліна та ін. - Чернівці, 2003.- 27с.

2. Хухліна О.С. Сучасна діагностика, профілактика прогресування та лікування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит: Метод. реком. МОЗ України.- Київ, 2005.- 16с.
3. Коломоєць М.Ю., Хухліна О.С. Сучасні методи діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих із синдромом інсулінорезистентності: Метод. реком. МОЗ України.- Київ, 2005.- 16с.
4. Коломоєць М.Ю., Хухліна О.С., Шоріков Є.І., Антофійчук М.П. Актуальні та дискусійні питання діагностики і лікування хронічних гепатитів // Збірник наукових праць співробіт. КМАПО ім. П.Л.Шупика.- Київ, 2001.- Вип. 10, книга 3.- С.879-884.
5. Хухліна О.С. Досвід застосування глутаргіну в комплексній терапії хронічного гепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу // Сучасна гастроентерол.- 2003.- №3 (13).- С.56-59.
6. Хухліна О.С. Особливості показників системи гемостазу у хворих на хронічний гепатит залежно від стану толерантності до глюкози // Бук. мед. вісник.- 2003.- Т.7, № 3.- С.57-59.
7. Хухліна О.С. Особливості обміну компонентів позаклітинного матриксу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за умов цукрового діабету 2 типу та його корекція глутаргіном // Галицький лікар. вісник.- 2004.- Т.11, № 2.- С.104-106.
8. Хухліна О.С. Вплив глутаргіну на ступінь інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений неалкогольним стеатогепатитом // Врacheб. практика.- 2004.- № 3.- С. 47-50.
9. Хухліна О.С. Зміни показників сполучної тканини у хворих на стеатогепатит алкогольного і неалкогольного генезу та їх корекція глутаргіном // Лікарська справа. Врacheбное дело.- 2004.- № 7.- С.25-28.
10. Хухліна О.С. Глутаргін знижує ступінь інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений неалкогольним стеатогепатитом // Клін. та експеримент. патол.- 2004.- Т.3, № 2.- С.452-453.
11. Хухліна О.С. Метаболічні, судинні та цитокінові механізми розвитку і прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерол.- 2004.- № 5(19).- С.41-45.
12. Хухліна О.С. Можливості лікування та профілактики прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит за допомогою глутаргіну // Міжвідом. збірник Гастроентерол.- Дніпропетровськ, 2004.- Вип. 35.- С. 92-96.
13. Хухліна О.С. Оцінка ефективності глутаргіну (L-аргініну–L-глутамату) в лікуванні хронічного гепатиту у хворих на цукровий діабет // Ліки України.- 2004.- № 6.- С. 103-106.
14. Хухліна О.С. Стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на хронічний гепатит у динаміці лікування глутаргіном // Клін. та експеримент. патол.- 2004.- Т. 3, № 1.- С.88-90.
15. Хухліна О.С. Цитокінові аспекти прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих із синдромом інсулінорезистентності // Клін. та експеримент. патол.- 2004.- Т.3, №4.- С.83-86.
16. Коломоєць М.Ю., Хухліна О.С., Воевідка О.С. Стан системи гемостазу у хворих на хронічний гепатит та хронічний холецистит із супутнім цукровим діабетом // Укр. мед. часопис.- 2004.- Т.VII-VIII, №4 (42).- С.141-144.

17. Хухліна О.С. Дисліпідемія та ендотеліальна дисфункція в патогенезі неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу, нові можливості їхньої корекції глутаргіном // Укр. тер. журнал.- 2005.- №2.- С. 39-43.
18. Хухліна О.С., Воєвідка Т.В., Окопна А.М. Діагностичне та прогностичне значення визначення активності аргінази в крові при стеатозі печінки та стеатогепатиті різної етіології // Бук. мед. вісник.- 2005.- Т.9, №2.- С. 251-253.
19. Хухліна О.С. Ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія, мікроциркуляторні та гемореологічні розлади у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту у жінок, хворих на ожиріння, та можливі способи їх корекції // Здоровье женщины. Здоров'я жінки.- 2005.- №1 (21).- С.223-227.
20. Хухліна О.С. Зміни показників інтенсивності протеолізу та функціонування протеїназо-інгібіторної системи у хворих на алкогольний та неалкогольний стеатогепатит // Галицький лікар. вісник .- 2005.- №3.- С. 88-90.
21. Хухліна О.С. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет типу 2 шляхом корекції розладів мікроциркуляції та гемостазу за допомогою глутаргіну та ацетилицистеїну-ЛХФЗ // Врачеб. практика.- 2005.- №3.- С. 52-57.
22. Хухліна О.С. Роль ендотеліальної дисфункції, паракринних та цитокінових механізмів у розвитку неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки у хворих із синдромом інсулінорезистентності // Одеський мед. журнал.- 2005.- №1 (87).- С. 81-83.
23. Хухліна О.С., Антофійчук М.П. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту шляхом спрямованої екстракорпоральної фармакотерапії глутаргіном // Збірник наукових праць співробіт. КМАПО ім. П.Л.Шупика.- 2005.- Вип. 14, Кн.1.- С. 418-422.
24. Хухліна О.С., Воєвідка О.С., Воєвідка К.П., Довганюк Н.І. Неалкогольний стеатогепатит у хворих із синдромом інсулінорезистентності: патогенетичні та терапевтичні аспекти // Міжвідом. збірник Гастроентерол.- Дніпропетровськ: Журфонд, 2005.- Вип. 36.- С.141-146.
25. Хухліна О.С., Давиденко І.С. Деякі механізми регуляції відмирання гепатоцитів при неалкогольному стеатозі печінки і стеатогепатиті на фоні цукрового діабету 2-го типу (імуногістохімічне дослідження) // Одеський мед. журнал.- 2005.- №2 (88).- С. 86-89.
26. Хухліна О.С., Давиденко І.С. Інтенсивність процесів апоптозу та проліферації гепатоцитів при неалкогольному стеатозі печінки і стеатогепатиті у хворих на цукровий діабет 2 типу // Сучасна гастроентерол.- 2005.- №3 (23).- С. 26-30.
27. Хухліна О.С. Особливості патоморфологічних та метаболічних параметрів фіброзу печінки у хворих на алкогольну та неалкогольну жирову хворобу печінки // Сучасна гастроентерол.- 2005.- №5 (25).- С. 34-39.
28. Хухліна О.С., Воєвідка О.С., Воєвідка К.П. Варіанти перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із синдромом інсулінорезистентності: епідеміологічні та клінічні аспекти // Клін. та експеримент. патол.- 2005.- Т.4, №4.- С.93-96.
29. Хухліна О.С., Давиденко І.С., Воєвідка О.С. Морфологічні параметри неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу печінки у хворих із синдромом інсулінорезистентності // Клін. та експеримент. патол.- 2005.- Т.4, №3.- С.92-94.

30. Хухліна О.С., Давиденко І.С., Андрусяк О.В., Гайдичук В.С. Морфологічні основи оцінки прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі синдрому інсулінорезистентності // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2005.- №4.- С. 37-40.
31. Хухліна О.С., Андрусяк О.В., Антофійчук М.П., Гайдичук В.С. Терапевтична корекція розладів печінкового кровообігу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із синдромом інсулінорезистентності // Бук. мед. вісник.- 2005.- №4.- С. 56-59.
32. Пат. № 66707 А Україна, МКІ А61К31/00 Спосіб лікування та профілактики прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки №2003109090.- Заявл. 08.10.2003. Опубл. 17.05.2004. / Хухліна О.С. // Промислова власність.- 2004.- Бюл. №5.- С. 66707.
33. Пат. № 70026 А Україна, МКІ А61К35/39, G01N33/74 Спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним неалкогольним стеатогепатитом №20031212151.- Заявл. 23.12.2003. Опубл. 15.09.2004. / Хухліна О.С. // Промислова власність.- 2004.- Бюл. № 9. – С. 70026.
34. Пат. № 5398 U Україна, МКІ А61К35/39, G01N33/74, А61В5/00 Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатозом № 20040503426.- Заявл. 06.05.2004. Опубл. 15.03.2005. / Хухліна О.С. // Промислова власність.- 2005.- Бюл. № 3.- С. 5398.
35. Пат. № 8673 U Україна, МКІ А61В10/00, А61К31/00, А61К35/18 Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту на тлі метаболічного синдрому із застосуванням еритроцитів як транспортної системи № 200501043.- Заявл. 07.02.2005. Опубл. 15.08.2005./ Хухліна О.С., Антофійчук М.П., Ходоровський В.М. // Промислова власність.- 2005.- Бюл. № 8.- С. 8673.
36. Пат. № 10952 U Україна, МКІ А61К35/39, G01N33/74, А61В5/00 Спосіб корекції розладів мікроциркуляції та гемостазу у хворих на хронічний стеатогепатит із синдромом інсулінорезистентності № 200501042.- Заявл. 07.02.2005. Опубл. 15.12.2005. / Хухліна О.С. // Промислова власність.- 2005.- Бюл. № 12.- С. 10952.
37. Хухліна О.С., Коновчук В.М., Воевідка О.С. Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів, ендотоксикозу та пероксидної резистентності еритроцитів у хворих на хронічний гепатит із супровідним цукровим діабетом // Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів: Матеріали науково-практич. конф.- Чернівці, 2002.- С.163-164.
38. Хухліна О.С., Воевідка О.С., Антофійчук М.П. Особливості стану системи гемостазу у разі хронічного гепатиту у хворих на цукровий діабет // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матеріали науково-практич. конф.- Київ, 2003.- С.113-114.
39. Хухліна О.С. Ефективність лікування глутаргіном інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений неалкогольним гепатитом // Сучасні напрямки розвитку ендокринології: Матеріали науково-практич. конф.- Харків, 2004.- С. 107.
40. Хухліна О.С. Механізми розвитку та прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та їх корекція глутаргіном // Матеріали XV з'їзду терапевтів України.- Київ, 2004.- С.102.

41. Хухліна О.С. Особливості ендогенної інтоксикації при цукровому діабеті 2 типу із супровідним неалкогольним стеатогепатитом та її корекції глутаргіном // Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій: Тези доп. Всеукр. науково-практич. конф.- Чернівці, 2004.- С. 73-76.
42. Хухліна О.С., Воєвідка О.С. Гемореологічні та гемостазіологічні аспекти розвитку та прогресування запальних та обмінних захворювань печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу / Тромбози в клінічній практиці. Профілактика, діагностика, лікування: Матеріали науково-практич. конф. // Кровообіг та гемостаз. Додаток. - Київ, 2004.- С.215-217.
43. Хухліна О.С. Глутаргін у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у хворих із синдромом інсулінорезистентності // Досягнення та перспективи використання вітчизняного препарату Глутаргін в клініці внутрішніх хвороб: Збірник робіт науково-практич. конф.- Харків, 2005.- С. 91-98.
44. Хухліна О.С. Фібротест як маркер прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих із синдромом інсулінорезистентності // Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб: Матеріали науково-практич. конф.- Харків, 2005.- С.240.
45. Хухліна О.С., Воєвідка О.С., Довганюк Н.І. Алгоритм прогнозування перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих із синдромом інсулінорезистентності / Тези доповідей VIII з'їзду ВУЛП (Івано-Франківськ, 2005) // Укр. мед. вісті.- 2005.- Т.6, №1-2.- С.395.
46. Коломоєць М.Ю., Хухліна О.С., Воєвідка О.С. Патогенетичні основи та ефективність застосування комбінації глутаргін-авандіа у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет типу 2 // Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики: Тези доп. науково-практич. конф.- Харків, 2005.- С.163.
47. Хухліна О.С. Спосіб лікування та профілактики прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності // Інформ. лист №92-2005 про нововведення в системі охорони здоров'я.- Укрмедпатентінформ МОЗ України.- Київ, 2005.- Вип. №1 з проблеми „Терапія”.- 2с.

АНОТАЦІЯ

Хухліна О.С. Клініко-патогенетичні особливості перебігу та прогресування стеатогепатозу та хронічного стеатогепатиту у хворих із синдромом інсулінорезистентності, обґрунтування диференційованого лікування”.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.- Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика.- Київ, 2006.

У дисертаційній роботі наведено результати комплексного вивчення клінічних та морфологічних особливостей, метаболічних, цитокінових, гормональних, гемостазіологічних, гемодинамічних аспектів патогенезу різних варіантів перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від ступеня синдрому інсулінорезистентності. Сформульована нова концепція патогенезу неалкогольної жирової хвороби печінки, розроблено критерії діагностики та протоколи диференційованої терапії. Обґрунтована доцільність застосування глутаргіну, ацетилцистеїну та

розиглїтазону з метою лікування та профілактики прогресування неалкогольного стеатогепатозу та стеатогепатиту.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, стеатогепатоз, інсулінорезистентність, клініка, патогенез, метаболічні розлади, гемостаз, лікування.

АННОТАЦІЯ

Хухлина О.С. Клинико-патогенетические особенности течения и прогрессирования стеатогепатоза и хронического стеатогепатита у больных с синдромом инсулинорезистентности, обоснование дифференцированного лечения. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни.- Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика.- Киев, 2006.

В диссертационной работе представлены результаты комплексного изучения клинических и морфологических особенностей, метаболических, цитокиновых, гормональных, гемостазиологических, гемодинамических аспектов патогенеза разных вариантов течения неалкогольной жировой болезни печени, интенсивности процессов апоптоза, пролиферации гепатоцитов, фиброзирования печеночной ткани в зависимости от степени тяжести синдрома инсулинорезистентности. Сформулирована новая концепция патогенеза неалкогольной жировой болезни печени, разработаны критерии диагностики и протоколы дифференцированной терапии.

Установлены клинические особенности неалкогольного стеатогепатита: низкая интенсивность клинической манифестации, олигосимптомность течения с преобладанием холестатического, диспептического синдромов, гепатомегалии, эндотоксикоза на фоне мягких проявлений цитолиза та мезенхимального воспаления. Характерными для неалкогольного стетогепатоза являются диспепсия, гепатомегалия, парциальный желчнокислотный холестаз, снижение дезинтоксикационной функции печени, преобладание макровезикулярного типа жировой дистрофии. Микровезикулярный тип преобладает при стеатогепатите. Признаками прогрессирования жировой болезни печени являются перипортальный, перисинусоидальный, перивенулярный фиброз печени с последующим развитием портального и септального фиброза.

Метаболическими предпосылками патогенеза неалкогольной жировой болезни печени являются постпрандиальная и базальная гипергликемия, гиперинсулинемия, усиление гликозилирования гемоглобина, первичная тканевая инсулинорезистентность, которые причинно-следственно связаны с гиперлептинемией, тканевой лептинорезистентностью, формированием гипер-, дислипидемии. Реализация глюкозо- и липотоксичности в условиях инсулинорезистентности приводит к неконтролируемому усилению процессов окислительной модификации липидов и белков, существенной активации протеиназо-ингибиторной системы, повышению интенсивности эндотоксикоза, что способствует усилению степени активности патологического процесса в печени.

Установлено, что дезинтеграция структурно-функциональных свойств эритроцитов, повышение скорости, степени спонтанной и индуцированной агрегационной способности тромбоцитов, а также синдром гиперкоагуляции на фоне угнетения фибринолиза, которые

углубляются пропорционально степени инсулинорезистентности, являются важными факторами риска прогрессирования неалкогольного стеатогепатита и стеатогепатоза.

Доказана роль эндотелиальной дисфункции (дефицит оксида азота, гиперпродукция эндотелина-1) в развитии и прогрессировании жировой болезни печени на фоне сахарного диабета типа 2 и ожирения, которая находится в прямой зависимости от степени инсулинорезистентности. Установлена роль гистопатологических изменений печени, нарушений системы гемостаза и дисфункции эндотелия в нарушениях кровообращения печени.

Установлено достоверные биохимические маркеры интенсивности фиброобразования, на основании которых разработано критерии неинвазивной диагностики фиброза печени. Приоритетным является установленная взаимозависимость между содержанием в крови TGF- β_1 , IGF-1, TNF- β , IL-1 β , продуктов ПОЛ, ОМБ, дисбалансом протеиназо-ингибиторной системы, коагуляционного гомеостаза, дисфункции эндотелия и степенью фиброобразования в печени.

Впервые доказана роль интенсификации процессов Fas-зависимого, Вах/Bcl-2-модулированного апоптоза и пролиферации гепатоцитов в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени, особенности их цитокинового и гормонального регулирования.

Впервые установлено гипополипидемические свойства глутаргина, потенцирование эффектов гипогликемизирующих средств, нормализация реологических свойств крови, кровообращения печени, интенсивности апоптоза гепатоцитов и фиброобразования. Впервые в лечении неалкогольного стеатогепатита доказано эффективность ацетилцистеина, который способствует коррекции антиоксидантного гомеостаза, функций эндотелия, агрегации тромбоцитов, торможению фиброобразования. Разработан метод экстракорпоральной фармакотерапии глутаргином больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне сахарного диабета типа 2, а также дифференцированной комплексной терапии жировой болезни печени с помощью глутаргина, ацетилцистеина и розиглитазона, который способствовал устранению инсулинорезистентности, нормализации показателей углеводного, липидного обмена, обратному развитию стеатоза и фиброза печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, стеатогепатоз, инсулинорезистентность, клиника, патогенез, метаболические расстройства, гемостаз, лечение.

SUMMARY

Khukhlina O.S. Clinical and pathogenesis features of the current and progression of steatohepatitis and chronic steatohepatitis in patients with insulin resistance syndrome, substantiation of the differentiated treatment.- Manuscript.

Dissertation on competition of scientific degree of a Doctor of Medical Sciences in the speciality 14.01.02 - internal diseases.- Kyiv Medical Academy of Postgraduate Education by the name of P.L.Shupik.- Kyiv, 2006.

The main thesis of dissertation presents the results of a complex study of the clinical, morphological, metabolic, cytokine, hormonal, hemostasis, hemodynamic aspects of different variants of current of nonalcoholic fatty liver disease depending on the degree of insulin resistance. A new conception of pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, the criteria of diagnostics, programmes of

the differentiated therapy were developed. Expediency of using of glutargin, acetylcystein and rosiglitazon in the treatment of nonalcoholic steatohepatosis and chronic steatohepatitis was substantiated.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, steatohepatosis, insulin resistance, clinic, pathogenesis, metabolic disorders, hemostasis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКДНФГ НХ	– альдегід- та кетондинітрофенілгідрозони нейтрального характеру
АКДНФГ ОХ	– альдегід- та кетондинітрофенілгідрозони основного характеру
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АСГ	– алкогольний стеатогепатит
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
БЗОП	– білковозв'язаний оксипролін
ВВЕС	– відносна в'язкість еритроцитарної суспензії
ВОП	– вільний оксипролін
Г6ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
ГА	– гексозаміни
ГВ	– глутатіон відновлений
ГТТ	– глюкозотолерантний тест
ДК	– дієнові кон'югати
ДМУ	– державний медичний університет
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
Ер	– еритроцит
ЕТ-1	– ендотелін-1
ЖХП	– жирова хвороба печінки
ІАТ	– індукована агрегація тромбоцитів
ІДЕ	– індекс деформабельності еритроцитів
ІДФЕ	– інсуліндепонувальна функція еритроцитів
ІЛАА	– інтенсивність лізису азоальбуміну
ІЛАК	– інтенсивність лізису азоказеїну
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПЗ	– ізольовані подвійні зв'язки
ІР	– інсулінорезистентність
ІФ	– індекс фіброзу
КЛІА	– колагенолітична активність плазми крові
ЛПВГ	– ліпопротеїни високої густини
ЛПДНГ	– ліпопротеїни дуже низької густини
ЛФ	– лужна фосфатаза
МА	– малоновий альдегід
ММП	– матриксна металопротеїназа
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ м.а., п.а.	–	неалкогольний стеатогепатит м'якої та помірної активності
НАСП	–	неалкогольний стеатоз печінки
НМУ	–	національний медичний університет
НФА	–	неферментативна фібринолітична активність
ОМБ	–	окиснювальна модифікація білків
ПАП	–	потенційна активність плазміногену
ПЗК	–	перисинусоїдальні зірчасті клітини (клітини Іто)
ПЗО	–	практично здорові особи
ПКМ	–	позаклітинний матрикс
ПКН	–	печінковоклітинна недостатність
ПОЗ	–	система протиоксидантного захисту
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
ПТГ	–	порушення толерантності до глюкози
ПТЧ	–	протромбіновий час
САГ	–	спонтанна агрегація тромбоцитів
СЗЕ	–	сорбційна здатність еритроцитів
СК	–	сіалові кислоти
СМП	–	середньомолекулярні пептиди
СОД	–	мідь, цинк-супероксиддисмутаза
СОЩ	–	середня оптична щільність
СТ	–	сполучна тканина
СФА	–	сумарна фібринолітична активність плазми крові
ТГ	–	триацилгліцероли
ТІМП-1	–	тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1)
Тр	–	тромбоцити
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФНБ	–	фукоза, не зв'язана з білком
ФП	–	фіброз печінки
ФФА	–	ферментативна фібринолітична активність
ХС	–	холестерол
ЦД	–	цукровий діабет
ЦП	–	цироз печінки
б ₁ -ІІІ	–	б ₁ інгібітор протеїназ
б ₂ -МГ	–	б ₂ макроглобулін
γ-ГТ	–	γ-глутамілтрансфераза
HbA _{1c}	–	глікозильований гемоглобін
НОМА IR	–	модель оцінки гомеостазу інсуліну
IGF-1	–	інсуліноподібний фактор росту 1 типу
IL-1 _в	–	інтерлейкін-1 _в
NO	–	монооксид нітрогену

PCNA -	–	ядерний антиген клітинної проліферації
PPAR-γ	–	активований рецептор-проліфератор пероксисом-γ
TGF-β1	–	трансформуючий фактор росту-β ₁
TNF-β	–	фактор некрозу пухлин-β