

логії, а саме ступенем бронхіальної обструкції та зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, рівнями С-РБ та гомоцистеїну. Отримані дані дозволяють припустити наявність підвищеного кардіоваскулярного ризику у даної категорії хворих.

Ключові слова: ХОЗЛ, хронічний панкреатит, I/D поліморфізм гена АПФ, С-РБ, гомоцистеїн.

Резюме

Железнякова Н.М. *Факторы интенсификации кардиоваскулярного риска в условиях коморбидности ХОЗЛ и хронического панкреатита.*

В статье представлены результаты исследования отдельных генетических, воспалительных и тромботических маркеров кардиоваскулярного риска у пациентов с изолированным ХОЗЛ и при его сочетании с хроническим панкреатитом. Показано, что при коморбидной патологии достоверно чаще наблюдается носительство патологического генотипа D/D гена АПФ. Выявлена ассоциация данных генных мутаций с тяжестью течения коморбидной патологии, а именно степенью бронхиальной обструкции и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, уровнями С-РБ и гомоцистеина. Полученные данные позволяют предположить наличие повышенного кардиоваскулярного риска у данной категории больных.

Ключевые слова: ХОЗЛ, хронический панкреатит, I/D полиморфизм гена АПФ, С-РБ, гомоцистеин.

Summary

Zhelezniakova N.M. *Factors of cardiovascular risk intensification in a comorbidity of COPD and chronic pancreatitis.*

The article presents the results of a study of certain genetic, inflammatory and thrombotic cardiovascular risk markers in patients with isolated COPD and when it is combined with chronic pancreatitis. It was shown that in case of comorbidity were significantly more often revealed pathological genotypes D/D of I/D polymorphism of ACE gene. It was revealed an association between these gene mutations and degree of bronchial obstruction, severity of exocrine pancreatic insufficiency, levels of C-PR and homocysteine. These data indicate the presence of increased cardiovascular risk in these patients.

Key words: COPD, chronic pancreatitis, I/D polymorphism of ACE gene, C-RP, homocysteine.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька

УДК 616.36 – 002 – 003.826 + 616.233 – 002.2

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У СПОЛУЧЕННІ З ОЖИРІННЯМ

**Л.М. Іванова, К.К. Налапко, Ю.В. Сидоренко,
К.М. Компанієць, М.В. Височин**

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Проблема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який належить до найбільш поширених дифузних захворювань печінки [3,5,6,9] та найчастіше розвивається у осіб, що страждають на ожиріння, цукровий діабет, гіперліпопротеїдемії, залишається актуальною у клінічній практиці [2, 8, 10]. Водночас в сучасних умовах часто зустрічається поєднана патологія. Так, в дослідженнях було показано, що ожиріння у хворих на НАСГ несприятливо впливає на перебіг захворювання та сприяє прогресуванню гепатобілярної патології [1, 4, 8].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: «Реабілітація хворих зі сполученою терапевтичною патологією» (№ держреєстрації 0106U0010837).

Мета дослідження: визначити клінічний перебіг та метаболічні ланцюги патогенезу неалкогольного стеатогепатиту, сполученого з ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 120 хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням (жінок 69 – 62%, чоловіків 45 – 38%), віком від 23 до 75 років, серед яких у віці 40-45 років було 63 особи (55,3%). Тривалість поєднаної патології складала від 1 до 12 років. Для визначення референтної норми було обстежено 35 практично здорових осіб, вік і стать яких відповідали аналогічним показникам хворих.

Верифікацію НАСГ здійснювали, виходячи з даних анамнезу, клінічного, лабораторного (біохімічного) та сонографічного дослідження органів черевної порожнини відповідно до вимог Наказу

МОЗ України від 13.06.2005 року № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». В дослідження не включали пацієнтів зі зловживанням алкоголю в анамнезі, навіть якщо вони не були на обліку у лікаря-нарколога. Також усі хворі були двічі обстежені методом імуноферментного аналізу (ІФА) на наявність у крові маркерів вірусних гепатитів В, С та D. При наявності у крові маркерів вірусних гепатитів хворі виключалися з подальшого дослідження.

Для визначення функціонального стану печінки за допомогою біохімічного аналізатора Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди) вивчали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП) в крові, рівень загального і прямого білірубину, загального білка крові, протеїнограму, а також показники ліпідного профілю крові: загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) (Пальчевский А.И. и соавт., 2006). При встановленні діагнозу НАСГ враховували дані сонографічного дослідження печінки (розміри, лунощільність, рівномірність луноструктури печінкової паренхіми, а також розміри, положення, товщину стінок жовчного міхура, характер вмісту його порожнини, стан підшлункової залози, селезінки тощо) за допомогою апарату «Aloka SSD 630-Японія» та абдомінальних датчиків. Всі обстежені пацієнти знаходились у стадії вираженого чи помірно вираженого загострення НАСГ.

Антропометричні дослідження включали вимірювання росту, маси тіла, окружності талії та об'єму стегон. Для оцінки маси тіла був використаний індекс маси тіла (ІМТ) – індекс Кетле, що розраховується як відношення маси тіла (у кілограмах) до зросту (у метрах), зведеного у квадрат. Згідно з критеріями ВООЗ (1998), у пацієнтів при ІМТ 25-29,9 кг/м² діагностували надлишкову вагу, при ІМТ 30-34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня, при ІМТ 35-39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня, а при ІМТ більше 40 кг/м² – ожиріння III ступеня [7]. У дослідження були включені пацієнти тільки з аліментарно-конституційним типом ожиріння (за МКХ-10 код Е 66.0).

Для оцінки вираженості синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ) вивчали концентрацію середніх молекул (СМ) у сироватці крові (Николайчик В.В. та співавт., 1991). Активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом в крові продуктів

ліпопероксидації: проміжних – дієнових кон'югат (ДК) (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983) та кінцевого – малонового діальдегіду (МДА) (Андреев Л.И., Кожемякин Л.А., 1988); активність ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) – супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) – вивчали спектрофотометрично та інтегральний індекс Ф як співвідношення СОД/МДА (С. Чеварі та співавт., 1991). Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica.

Отримані результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у всіх хворих на НАСГ у сполученні з ожирінням, які були під наглядом, простежувалася однотипна клінічна симптоматика з наявністю поєднання ознак ураження печінкової паренхіми та симптоматики астено-невротичного синдрому. Так, підвищена втомлюваність спостерігалася у 100% обстежених хворих, зниження толерантності до фізичного та розумового навантаження у – 114 (94,7%), загальна слабкість – у 103 (85,5%), емоційна лабільність у – 105 (87,4%), порушення сну – у 95 (79,1%), підвищена дратівливість – у 54 (44,8%). Больовий абдомінальний синдром проявлявся тяжкістю, помірним тупим або ниючим болем у правому підребер'ї у 106 (88,3%) хворих. Диспептичний синдром характеризувався гіркотою або металевим присмаком у роті у 50 (41,7%) хворих, зниженням апетиту – у 45 (37,6%), метеоризмом – у 103 (85,8%), порушеннями випорожнення у 99 (82,7%).

При фізикальному обстеженні у всіх пацієнтів з поєднаною патологією спостерігалися обкладеність язика білуватим або брудно-жовтим нальотом, у 100 (83,3%) хворих – субіктеричність склер, у 25 (20,8%) – їх блакитне забарвлення (ознака Високовича), у 67 (55,8%) – мармуровість долонь, у 57 (47,5%) – наявність телеангіектазій, у 75 (62,5%) хворих – пальмарна еритема. У всіх обстежених (100%) простежувалася гепатомегалія різного ступеня вираженості: при пальпації у 65 (54,2%) пацієнтів визначався тупий, закруглений край печінки, а також його помірна болісність, позитивний симптом Кера відмічався у 44 (36,9%) хворих, Ортнера – у 40 (33,6%) хворих. При антропометричному дослідженні було виявлено, що 57 (47,5%) пацієнтів мали I ступінь, 43 (35,8%) – II ступінь та 20 (16,7%) – III ступінь ожиріння.

При біохімічному дослідженні у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням було виявлено цитолітичний, холестатичний та імунозапальний синдроми. Синдром цитолізу проявлявся підвищенням у

сироватці крові обстежених рівня АлАТ до $67,8 \pm 4,0$ Од/л, що було в 2,56 рази вище за показник референтної норми; АсАТ – до $54,3 \pm 3,8$ Од/л, що було в середньому в 2,53 рази вище показника норми ($21,4 \pm 2,3$ Од/л). Також підвищувався рівень загального білірубину до $33,6 \pm 3,8$ мкмоль/л при нормі $16,4 \pm 2,0$ мкмоль/л, в основному за рахунок прямого, який дорівнював в середньому $7,1 \pm 1,0$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При цьому коефіцієнт де Рітиса складав $0,9 \pm 0,05$, що свідчило про неалкогольне ураження печінки.

Про синдром холестазу свідчило підвищення рівня ЛФ до $305,3 \pm 15,9$ Од/л, що було вище за показник норми в середньому в 1,77 рази ($187,8 \pm 9,2$ Од/л; $p < 0,05$), та ГТП до $92,7 \pm 5,2$ Од/л, що в середньому в 1,52 рази вище за норму ($40,5 \pm 3,6$ Од/л; $p < 0,05$). У 44 (36,7%) хворих спостерігалася гіпоальбумінемія як ознака печінково-клітинної недостатності. Водночас у більшості пацієнтів (59,3%) визначалося підвищення показника тимолової проби до 4,70,5 од. ($p < 0,05$).

При дослідженні ліпідного профілю крові хворих на поєднану патологію виявлена дисліпідемія, найбільш поширеною формою якої були гіпертригліцеридемія та/або низький рівень ХС ЛПВЩ (104 пацієнти – 86,7%). Рівень ЗХС складав $5,26 \pm 0,32$ ммоль/л (норма – $4,42 \pm 0,57$ ммоль/л; $p < 0,05$) ХС ЛПНЩ – $3,19 \pm 0,31$ ммоль/л (норма – $2,51 \pm 0,35$ ммоль/л; $p < 0,05$); ХС ЛПВЩ – $0,88 \pm 0,21$ ммоль/л (норма – $1,23 \pm 0,20$ ммоль/л; $p > 0,05$), ТГ – $3,29 \pm 0,7$ ммоль/л (норма – $1,71 \pm 0,15$ ммоль/л; $p < 0,05$), тобто відмічалась атерогенна дисліпідемія Іа та Іб типу за D.Fredrickson (1970).

При проведенні сонографічного обстеження у хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням були виявлені наступні ознаки: помірне збільшення розмірів печінки у всіх пацієнтів (100%), підвищення її ехогенності (100%) або нерівномірна ехогенність (91 пацієнт – 75,8%). Стеатоз печінки І ступеня спостерігався у 42 (35,0%), ІІ – у 54 (45%) та ІІІ – у 24 (20,0%) хворих.

І ступінь стеатозу печінки проявлявся незначним збільшенням розмірів печінки (асиметричним, симетричним, дифузним), гіперехогенністю (рівномірною або нерівномірною), звичайною звукопровідністю, гарною візуалізацією органів над печінкою. Ознаками ІІ ступеню стеатозу були значна гепатомегалія, «біла печінка», нормальна звукопровідність, гарна візуалізація органів під печінкою, утруднена візуалізація v. portae, протоків та судин усередині печінки, капсули та меж печінки, збережена еластична властивість печінки. При ІІІ ступені виявлялися виражена гепатомегалія, «біла печінка», звукопровідність

печінки була збережена, добре візуалізувалися органи і тканини під печінкою, утруднена візуалізація судин усередині печінки, капсули, меж печінки, еластична властивість печінки зберігалася.

При біохімічному обстеженні у хворих на НАСГ у сполученні з ожирінням було виявлено підвищення вмісту СМ у сироватці крові, що свідчить про високу інтенсивність ендогенної інтоксикації з розвитком клініко-біохімічного синдрому метаболічної інтоксикації, а також зсуви показників, які характеризують стан ПОЛ та АОЗ, а саме: підвищення концентрації метаболітів пероксидації (МДА і ДК), зниження активності СОД та КТ. Так, концентрація СМ у сироватці крові хворих перевищувала показник норми в середньому в 4,19 рази та складала $2,18 \pm 0,12$ г/л ($p < 0,001$). Водночас спостерігалася підвищення у крові кінцевого продукту ПОЛ – МДА, рівень якого був вище норми в середньому в 2,37 рази ($p < 0,001$), дорівнюючи $8,1 \pm 0,22$ мкмоль/л. Концентрація ДК дорівнювала в середньому $16,7 \pm 0,38$ мкмоль/л, що було в 1,8 рази вище норми ($9,23 \pm 0,19$ мкмоль/л; $p < 0,01$). Показник ПГЕ, що віддзеркалює вплив процесів перекисного окислення ліпідів на стан біомембран еритроцитів, у пацієнтів був підвищеним в середньому в 3,1 рази щодо показника норми ($3,5 \pm 0,17\%$) та дорівнював $10,8 \pm 0,55\%$ ($p < 0,001$). У хворих з поєднаною патологією відмічалася зниження активності СОД та КТ, що свідчить про пригнічення функціонального стану системи АОЗ. Так активність СОД була нижче показника норми в середньому в 1,98 рази ($p < 0,001$) та складала $14,9 \pm 1,1$ МО/мг НЬ.; КТ була вірогідно нижче за норму в середньому в 1,6 рази, дорівнюючи $244 \pm 8,9$ МО/мг НЬ ($p < 0,001$). Інтегральний індекс Ф, який відображає співвідношення про- та антиоксидантних властивостей крові, був знижений в середньому в 7,6 рази ($p < 0,001$).

Таким чином, наведені дані свідчать про виражене пригнічення антиоксидантних властивостей крові на тлі підвищеної продукції вільних радикалів у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням.

Висновки

1. У хворих з НАСГ у сполученні з ожирінням клінічний перебіг характеризувався поєднанням астено-невротичного (100%), больового абдомінального (88,3%), диспептичного (41,7%) синдромів та гепатомегалії (100%).

2. У фазі загострення НАСГ, сполучений з ожирінням, проявляється гіпоальбумінемією (переважно за рахунок прямого білірубину), помірною гіпербілірубінемією (рівень прямого білірубину збільше-

ний в 2,8 рази), підвищенням активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ – в 1,9 рази, АсАТ – в 1,6 рази), екскреторних ферментів (ЛФ – $305,3 \pm 15,9$ Од/л; ГГТП – $92,7 \pm 5,2$ Од/л). Крім того, у 35,0% хворих виявлявся стеатоз печінки I ступеня, у 45% – II, а у 20,0% хворих – III ступеня ($p < 0,001$). Ці патологічні зміни додавались наявністю атерогенної дисліпідемії з гіпертригліцеридемією та зниженим вмістом ЛПВЩ, що відповідає Іа і Іб типу дисліпідемій ($p < 0,001$).

3. У хворих з поєднаною патологією спостерігалось накопичення в крові продуктів ПОЛ (кінцевого МДА та проміжного ДК), показника ПГЕ та пригнічення функціональних спроможностей ферментної ланки АОЗ (СОД, КТ) при суттєвому зниженні інтегрального індексу Ф, що супроводжувалось підвищенням концентрації СМ у сироватці крові.

4. В подальшому ми плануємо вивчити стан імунітету у хворих з поєднаною патологією з перспективою подальшого удосконалення лікування та медичної реабілітації цих пацієнтів.

Література

1. Бабак О.Я. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Український терапевтичний журнал*. – 2006. – № 3. – С. 4-9.
2. Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпенкова // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2004. – № 3. – С. 20-27.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: рук-во для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – [2-е изд.]. – М.: М-Вести, 2005. – 536 с.
4. Браценкова А.В. Неалкогольная болезнь печени: факторы прогрессирования и критерии выбора терапии больных сахарным диабетом 2-го типа / А.В. Браценкова, С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2008. – № 1. – С. 3-10.
5. Бугеверов А.О. Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики) / А.О. Бугеверов // *РМЖ*. – 2001. – № 3 (1). – Р. 16-18.
6. Бугеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А. О. Бугеверов // *Врач*. – 2006. – № 7. – С.1-4.
7. Грузева Т.С. Ожиріння як глобальна проблема громадського здоров'я / Т.С. Грузева, Г.В. Інішаківа // *Главный врач*. – 2008. – № 11. – С. 34-36.
8. Ивашкин В.Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // *РЖГГК*. – 2010. – Т.20, № 1. – С. 4-13.
9. Cheung O. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease / O. Cheung, A.J. Sanyal // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 25. – P. 230-237.

10. Elevated alanine aminotransferase activity is not associated with dyslipidemias, but related to insulin resistance and higher disease grades in non-diabetic non-alcoholic fatty liver disease / M.E. Ghamar-Chehreh, Mohsen Amini, Hossein Khedmat [et al.] // *Asian Pac. J Trop. Biomed.* – 2012. – Vol. 2 (9). – P. 702-706.

Резюме

Іванова Л.М., Налапко К.К., Сидоренко Ю.В., Компанієць К.М., Височин М.В. Клініко-лабораторні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту у сполученні з ожирінням.

У хворих з неалкогольним стеатогепатитом у сполученні з ожирінням клінічний перебіг характеризувався поєднанням астено-невротичного, больового абдомінального, диспептичного синдромів та гепатомегалії, які супроводжувались гіпоальбумінемією, помірною гіпербілірубінемією, дисліпідемією, підвищенням активності сироваткових амінотрансфераз, екскреторних ферментів. накопиченням в крові продуктів ПОЛ, пригніченням функціональних спроможностей ферментної ланки АОЗ та підвищенням концентрації середніх молекул, наявністю стеатозу печінки.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, клініка, лабораторні показники.

Резюме

Іванова Л.Н., Налапко К.К., Сидоренко Ю.В., Компанієць К.Н., Височин М.В. Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольного стеатогепатита в сочетании с ожирением.

У больных с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ожирением клиническое течение характеризовалось сочетанием астено-невротического, болевого абдоминального, диспептического синдромов и гепатомегалии, которые сопровождалась гипоальбуминемией, умеренной гипербилирубинемией, дислипидемией, повышением активности сывороточных аминотрансфераз, экскреторных ферментов. накоплением в крови продуктов ПОЛ, угнетением функциональных возможностей ферментного звена АОЗ и повышением концентрации средних молекул, наличием стеатоза печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, клиника, лабораторные показатели.

Summary

Ivanova L.N., Nalapko R.R., Sydorenko Y.V., Kompaniets K.N., Vysochin M.V. Clinical and laboratory features of the flow of non-alcoholic steatohepatitis in combination with obesity.

In patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with obesity clinical course was characterized by a combination of asthenoneurotic, abdominal pain, dyspeptic syndromes and hepatomegaly, accompanied by hypoalbuminemia, mild hyperbilirubinemia, dyslipidemia, transpose the activity of serum transaminases, excretory enzymes. The accumulation of lipid peroxidation products in the blood, inhibition of the enzyme-level functionality of antioxidant protection and increased concentration of middle molecules, the presence of hepatic steatosis.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, obesity, clinical, laboratory parameters.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак