

КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Дана стаття є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0112U003546.

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та GOLD відмічається неухильне зростання захворюваності та смертності серед хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке, за прогнозами GOLD, до 2020 року вийде на третє місце серед загальних причин смертності населення [7]. Водночас неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який розглядається як один з компонентів метаболічного синдрому (МС) [4], може часто поєднуватися із ХОЗЛ, у зв'язку із високою поширеністю серед цих хворих МС [5]. Спільні ланки патогенезу (оксидативний стрес, активація прозапальних процесів) можуть вплинути на перебіг даних захворювань.

Окрім того, у сучасній літературі жирову тканину розглядають як активний ендокринний орган з продукцією великої кількості біологічно активних речовин у кровотік [3]. Зокрема, під дією катехоламінів адипоцити секретують вільні жирні кислоти, які накопичуються у печінці і сприяють розвитку стеатозу [4]. Накопичення ліпідів у печінці спричиняє каскад прооксидативних процесів, які водночас із іншими чинниками призводять до формування неалкогольного стеатозу із подальшим прогресуванням хвороби до НАСГ та цирозу печінки [3, 6]. Встановлено, що накопичення жиру в печінці є незалежним фактором розвитку дисліпідемій, наслідком чого може бути розвиток атеросклерозу [1, 2]. Отже, актуальним є вивчення взаємозв'язку функціонального стану печінки та дисліпідемії у хворих на НАСГ із ХОЗЛ.

Мета дослідження: вивчити клінічні особливості, функціональний стан печінки і ліпідний профіль крові при НАСГ, поєднаному з ХОЗЛ.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 20 хворих на ХОЗЛ, 15 пацієнтів з НАСГ та 20 хворих на НАСГ у поєднанні з ХОЗЛ. Групу контролю склали 15 практично здорових осіб. Хворі за віком і статтю статистично не відрізнялися між собою. Діагноз НАСГ встановлений на підставі ультразвукових ознак жирової інфільтрації печінки у поєднанні з біохімічними маркерами: підвищення активностей аланінамінотрансферази (АлАт), аспаратаміно-трансферази (АсАт), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), співвідношення АсАт/АлАт, тимолової проби, вмісту загального білірубину та його фракцій у сироватці крові. Критеріями виключення із обстеження були зловживання алкоголем, а також виявлені позитивні маркери вірусних гепатитів. Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу встановлювали згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження протоколів надання допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». В обстеження включені хворі на ХОЗЛ із II та III стадією, які знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу загострення захворювання. Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного

Таблиця 1

Антропометричні дані та індекс маси тіла у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень

Показники	Здорові (n=15)	Неалкогольний стеатогепатит (n=15)	ХОЗЛ (n=20)	НАСГ, поєднаний з ХОЗЛ (n=20)
Вік, роки	60,53±3,48	60,27±3,30 p>0,05	66,5±1,96 p>0,05 p ₁ >0,05	60,82±1,63 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Вага, кг	78,00±2,55	91,5±3,36 p<0,05	65,40±2,47 p<0,001 p ₁ <0,001	99,77±2,62 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Ріст, см	168,00±2,00	165,13±1,49 p>0,05	168,91±1,65 p>0,05 p ₁ >0,05	170,32±1,55 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ІМТ	27,56±0,45	33,92±1,03 p<0,001	22,94±0,77 p<0,001 p ₁ <0,001	34,34±0,60 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001

Примітка: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність змін щодо контролю; p₁ – вірогідність змін щодо групи хворих на неалкогольний стеатогепатит; p₂ – вірогідність змін між групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень

Показники	Здорові (n=15)	Неалкогольний стеатогепатит (n=15)	ХОЗЛ (n=20)	НАСГ, поєднаний з ХОЗЛ (n=20)
ФЖЕЛ, % від належного значення	94,60±2,28	88,27±4,20 p>0,05	56,90±4,32 p<0,001 p ₁ <0,001	54,50±4,13 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ОФВ ₁ , % від належного значення	96,65±2,94	91,55±3,11 p>0,05	46,69±4,01 p<0,001 p ₁ <0,001	44,99±3,64 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % від належного значення	87,50±1,43	84,24±1,98 p>0,05	66,79±3,43 p<0,001 p ₁ <0,001	66,28±1,95 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність змін щодо контролю; p₁ – вірогідність змін щодо групи хворих на неалкогольний стеатогепатит; p₂ – вірогідність змін між групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Показники функціонального стану печінки, вмісту С-реактивного білка в сироватці крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень (M±m)

Показники	Здорові (n=15)	Неалкогольний стеатогепатит (n=15)	ХОЗЛ (n=20)	НАСГ, поєднаний з ХОЗЛ (n=20)
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,37±0,84	22,15±0,86 p<0,001	13,77±0,88 p>0,05 p ₁ <0,001	23,15±1,09 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Зв'язаний білірубін, мкмоль/л	3,61±0,34	5,95±1,06 p<0,05	3,98±0,29 p>0,05 p ₁ >0,05	8,74±0,93 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Вільний білірубін, мкмоль/л	9,55±0,97	16,25±1,56 p=0,001	9,76±0,95 p>0,05 p ₁ <0,05	13,14±1,49 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
АлАт, ммоль/л. год	0,42±0,04	0,72±0,05 p<0,05	0,43±0,03 p>0,05 p ₁ <0,05	1,21±0,13 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
АсАт, ммоль/л. год	0,35±0,04	0,44±0,03 p>0,05	0,28±0,03 p>0,05 p ₁ <0,05	0,59±0,05 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
АсАт/АлАт	0,99±0,19	0,65±0,06 p=0,05	0,71±0,09 p>0,05 p ₁ >0,05	0,60±0,80 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ГГТП, Од/л	35,67±2,49	49,09±3,00 p<0,05	35,02±2,34 p>0,05 p ₁ >0,05	52,76±5,39 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Тимолова проба, од.	2,2±0,37	4,53±0,53 p=0,001	2,25±0,34 p>0,05 p ₁ <0,05	5,51±0,51 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
С-реактивний білок,	1,25±0,21	3,11±0,34 p>0,05	7,74±1,11 p<0,05 p ₁ <0,05	12,50±1,45 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Примітка: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність змін щодо контролю; p₁ – вірогідність змін щодо групи хворих на неалкогольний стеатогепатит; p₂ – вірогідність змін між групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Таблиця 2

спірографа “BTL-08 SpiroPro” (Великобританія).

Індекс маси тіла розраховували за формулою Кетле: маса тіла (кг)/ріст² (см²). Показники ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди) визначали за допомогою ензиматичного колориметричного методу. Вміст ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою ХС ЛПДНЩ = ТГ/22,2, індекс атерогенності (ІА) – за формулою А. М. Клімова: ІА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ (ХС ЛПВЩ). За допомогою латексного тесту визначали також рівень С-реактивного білка (СРБ) як одного з маркерів запалення. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою прикладних програм статистичного аналізу із використанням пакету ліцензійних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft) та «Statistica® 6.0» (StatSoftInc., США) з використанням дисперсійного аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення. Клінічна характеристика обстежених осіб наводиться у **табл. 1**. При аналізі клінічної симптоматики у хворих на ХОЗЛ із НАСГ виявилось, що в них частіше, ніж за НАСГ без супровідного ХОЗЛ спостерігалися больовий (в 60% та 46,7% випадків відповідно) та диспепсичний (в 75% та 60% випадків відповідно), а також наявність субіктеричності склер (в 50% та 33% випадків відповідно) і гепатомегалії (в 60% та 40% відповідно).

Наявність неалкогольного стеатогепатиту відзначена у хворих з підвищенням ІМТ. Водночас у хворих на ХОЗЛ без супровідної патології спостерігалось зниження ІМТ (**табл. 1**).

За даними ультразвукового обстеження органів черевної порожнини у хворих на НАСГ, незалежно від наявності ХОЗЛ, спостерігалось збільшення розмірів печінки, гіперехогенність її структури, нерівномірна щільність.

Показники ліпідного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень (M ± m)

Показники	Здорові (n=15)	Неалкогольний стеатогепатит (n=15)	ХОЗЛ (n=20)	НАСГ, поєднаний з ХОЗЛ (n=20)
Холестерин, ммоль/л	4,63 ± 0,12	5,41 ± 0,24 p < 0,05	5,15 ± 0,20 p > 0,05 p ₁ > 0,05	5,35 ± 0,20 p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	50,2 ± 1,04	62,00 ± 2,42 p < 0,001	54,30 ± 1,23 p > 0,05 p ₁ > 0,05	62,70 ± 1,69 p < 0,001 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,69 ± 0,20	1,16 ± 0,10 p > 0,05	1,65 ± 0,21 p > 0,05 p ₁ > 0,05	1,25 ± 0,15 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,76 ± 0,07	1,16 ± 0,11 p > 0,05	0,79 ± 0,06 p > 0,05 p ₁ > 0,05	1,33 ± 0,32 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
ІА, од.	2,15 ± 0,29	3,22 ± 0,37 p > 0,05	2,69 ± 0,28 p > 0,05 p ₁ > 0,05	3,90 ± 0,42 p = 0,001 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,47 ± 0,19	2,29 ± 0,25 p > 0,05	1,80 ± 0,11 p > 0,05 p ₁ > 0,05	2,89 ± 0,70 p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05

Примітка: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність змін щодо контролю; p₁ – вірогідність змін щодо групи хворих на неалкогольний стеатогепатит; p₂ – вірогідність змін між групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Виявлені антропометричні особливості обстежених хворих свідчать про переважання надмірної маси тіла та відповідно високого показника ІМТ серед хворих на НАСГ, а також за його поєднання із ХОЗЛ. Відомо, що частота надмірної ваги тіла та ожиріння серед хворих на ХОЗЛ зустрічається частіше ніж в загальній популяції, особливо на ранніх стадіях хвороби [5].

Показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ та при поєднанні із НАСГ були нижчими за такі показники у практично здорових осіб та хворих на НАСГ, проте міжгрупової відмінності не встановлено (табл. 2).

При аналізі показників функціонального стану печінки (табл. 3) встановлено вірогідне підвищення вмісту кон'югованого білірубину в сироватці хворих на НАСГ та при його поєднанні із ХОЗЛ, але суттєвіші зміни відбувалися в останній групі хворих (p₁ < 0,05).

Встановлено, що в групах хворих на НАСГ та при його поєднанні із ХОЗЛ активності АлАт, ГГТП та тимолова проба перевищували відповідні показники у практично здорових осіб на в 1,7 та 2,9 раза, в 1,4 та 1,6 раза, в 2,1 та 2,5 раза відповідно. Отже, активності трансаміназ та тимолова проба були вищими при поєднанні ХОЗЛ та НАСГ (p₁ < 0,05). Індекс де Рітиса зазнавав змін у хворих на ХОЗЛ із НАСГ (вірогідно був нижчим на 40% у порівнянні з відповідним показником у практично здорових осіб).

Отже, у хворих на НАСГ, поєднаний із ХОЗЛ, спостерігаються більш виражені синдроми цитолізу і холестази. Низький індекс де Рітиса у даного контингенту хворих вказує на більш суттєві зміни в печінці ніж за окремого перебігу НАСГ і ХОЗЛ.

Рівень СРБ у хворих на ХОЗЛ та при поєднанні НАСГ із ХОЗЛ вірогідно зростав у 6,2 раза та 10 разів відповідно в порівнянні із практично здоровими особами. Отже, при НАСГ із супровідним ХОЗЛ його рівень був вищим, ніж у хворих на ХОЗЛ.

При вивченні стану ліпідного обміну (табл. 4) у хворих на НАСГ та при його поєднанні із ХОЗЛ виявлено ознаки гіперліпідемії а саме зростання рівня ЗХ, ХС ЛПНГ. За поєднання НАСГ і ХОЗЛ спостерігається також вірогідне зростання вмісту тригліцеридів та ІА (p₁ < 0,05).

Чисельними дослідженнями продемонстровано наявність дисліпідемії у хворих на НАСГ [3,4,6], проте істотніше порушення ліпідного обміну спостерігалися у хворих на НАСГ із ХОЗЛ.

Отримані дані свідчать, що порушення ліпідного обміну призводить до більш суттєвих змін функціонального стану печінки при поєднанні НАСГ та ХОЗЛ, а наявність ознак системного запалення може свідчити про взаємозв'язок патологічних процесів, які спостерігаються при цих захворюваннях.

Висновки.

1. Неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень супроводжується частішим розвитком больового (60%) і диспепсичного синдромів (60%), більш вираженими цитолітичним і холестатичним синдромами.

2. Ліпідний спектр крові при неалкогольному стеатогепатиті із супровідним хронічним обструктивним захворюванням легень характеризується суттєвішим підвищенням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та індексу атерогенності на тлі істотного збільшення вмісту С-реактивного білка в крові.

Перспективи подальших досліджень. Більш детальне вивчення питань розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та пошук шляхів корекції виявлених порушень за допомогою медикаментозних та немедикаментозних методів лікування.

Література

1. Бабак О. Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №4 (54). – С. 816.
2. Бабак О. Я. Проблема неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №4. – С. 4-10.
3. Бабак О. Я. Профилактические мероприятия при неалкогольной болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. А. Сытник // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №3, Т. 71. – С. 103-109.
4. Боброннікова Л. Р. Механизмы прогрессирования дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Л. Р. Боброннікова, А. К. Журавлева // Укр. терапев. журнал. – 2013. – №13. – С. 83-88.
5. Barnes P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – V. 33. – P. 1165-1185.
6. Donnelly K. L. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K. L. Donnelly // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 1343-1351.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (updated 2011) URL: <http://www.gold.copd.org>; 2011.

УДК 616. 24-07-06:616. 36-002

КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Цинтар Т. П., Федів О. І.

Резюме. Стаття присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу, функціонального стану печінки, ліпідного профілю крові та вмісту С-реактивного білка в сироватці крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень супроводжується частішим розвитком больового (60%) і диспепсичного синдромів (60%), більш вираженими цитолітичними і холестатичними синдромами.

Ліпідний спектр крові при неалкогольному стеатогепатиті із супровідним хронічним обструктивним захворюванням легень характеризується суттєвішим підвищенням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та індексу атерогенності на тлі істотного збільшення вмісту С-реактивного білка в крові.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, ліпідний спектр крові, функціональний стан печінки.

УДК 616. 24-07-06:616. 36-002

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Цинтар Т. П., Федив А. И.

Резюме. Стаття посвящена изучению особенностей клинического течения, функционального состояния печени, липидного профиля крови и содержания С-реактивного белка в сыворотке крови у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.

Неалкогольный стеатогепатит в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких сопровождается более частым развитием больового (60%) и диспепсического синдромов (60%), более выраженными цитолитическим и холестатическим синдромами.

Липидный спектр крови при неалкогольном стеатогепатите с сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких характеризуется более существенным повышением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицерида и индекса атерогенности, на фоне существенного увеличения содержания С-реактивного белка в крови.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническое обструктивное заболевание легких, липидный профиль крови, функциональное состояние печени.

UDC 616. 24-07-06:616. 36-002

The Clinical-Laboratory Course Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Tsyntar T. P, Fediv O. I.

Summary. According to the World Health Organization and GOLD is observed a steady increase in morbidity and mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is projected GOLD by the 2020 to come in third place among the common causes of mortality. At the same time, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which is regarded as one of the components of metabolic syndrome (MS), can often be combined with COPD, due to the high prevalence of metabolic syndrome among these patients. Common pathogenesis (oxidative

stress, activation of inflammatory processes) may affect the course of these diseases. The study involved 20 patients with COPD, 15 patients with NASH and 20 patients with NASH combined with COPD. The control group were 15 healthy individuals. Patients by age and sex were not statistically different among themselves.

In the analysis of clinical symptoms in patients with COPD with NASH was found that they frequently than NASH without accompanying COPD were observed pain (60% and 46.7% of cases, respectively) and dyspeptic (75% and 60% of cases, respectively) and the presence of subicteric sclera (50% and 33% of cases, respectively) and hepatomegaly (60% and 40% respectively). The presence of nonalcoholic steatohepatitis was observed in patients with higher BMI. At the same time, in COPD patients without concomitant diseases decreased BMI.

In addition, nonalcoholic steatohepatitis combined with chronic obstructive pulmonary disease is accompanied by more severe cytolytic and cholestatic syndromes, which is confirmed by the increase of transaminases and gamma-glutamyltranspeptidase activity and content of conjugated bilirubin in the serum.

The level of CRP in patients with COPD and in combination NASH with COPD significantly increased in 6.2 times and 10 times, respectively, compared with practically healthy persons. So in NASH with COPD accompanying its level was higher than in patients with COPD.

In the study of lipid metabolism in patients with NASH and when it is combined with COPD were showed signs of hyperlipidemia, such as increase in E, LDL cholesterol. By combining NASH and COPD noticed also the likely increase in triglyceride content and atherogenic index ($p_1 < 0.05$).

These data suggest that lipid metabolism leads to more significant changes in the functional state of the liver in conjunction with NASH and COPD, and signs of systemic inflammation may indicate a relationship of pathological processes that occur in these diseases.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic obstructive pulmonary disease, blood lipid profile, the liver functional status.

Рецензент – проф. Волошин О. І.

Стаття надійшла 15.08.2013 р.