

**ВМІСТ N-ТЕРМІНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТУ БІЛКА-ПОПЕРЕДНИКА
МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ЯК ПОКАЗНИК СЕРЦЕВОЇ
ДИСФУНКЦІЇ ПРИ СТЕАТОГЕПАТОЗІ**

Національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів)

natla@ukr.net

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Вплив професійних шкідливостей та надмірних доз алкоголю на особливості клінічного перебігу і лабораторні показники крові у хворих на токсичну кардіоміопатію та гострі форми ішемічної хвороби серця», № держреєстрації 0101U009230.

Вступ. Серцево-судинні захворювання є однією з основних причин передчасної смерті та інвалідності як у більшості європейських країн, так і в Україні. Неалкогольна жирова хвороба печінки або стеатогепатоз є одним із основних факторів розвитку метаболічного синдрому та прогресування ішемічної хвороби серця [3,7,13,16,18]. Потребує уточнення діагностика, особливості клінічного перебігу поєднаної патології [5,6,10]. Одним із важливих показників функціонального стану міокарда є підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду в крові хворих на ІХС.

Мета дослідження. Визначення концентрації N-термінального фрагменту білка-попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) як маркера функціональної здатності міокарда та ферментативної активності в сироватці крові хворих на ІХС та супутньому стеатогепатозі.

Об'єкт і методи дослідження.

Було обстежено 90 пацієнтів у віці 47-67 років (середній вік 56,17 ± 4,12 років), з них 56,4% чоловіків, які перебували на лікуванні в комунальній міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги. Всі пацієнти розподілені на 2 групи: перша група – хворі на стеатогепатоз (40 осіб), друга – 50 хворих на ІХС із супутнім стеатогепатозом. Контрольну групу склали 30 здорових донорів. Жирову інфільтрацію печінки діагностували, використовуючи УЗД черевної порожнини (EUB- 6000 сканер; Hitachi Medical Corporation, Японія).

Визначали вміст NTproBNP за допомогою набору реагентів фірми «Вектор-Бест», Україна. Для визначення активності ферментів використовували набори реактивів CRPLX «Roche Diagnostics» на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus.

Отримані результати представлені як M±m, оскільки розподіл даних в групах був нормальним (за критерієм Ньюмена-Кейлса), використовували пакет програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) [2].

Результати дослідження та їх обговорення. Розвиток стеатогепатозу в більшості випадків є пер-

винним процесом та наслідком метаболічного синдрому. Ця хвороба має тривалий безсимптомний перебіг [1,3,8,17].

Зв'язок стеатогепатозу з розвитком та прогресуванням ІХС виникає при асоціації стеатогепатозу з метаболічним синдромом та ожирінням. Хворі на стеатогепатоз звичайно мають критерії метаболічного синдрому: артеріальну гіпертензію, абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до глюкози, атерогенну дисліпідемію, які вважаються факторами ризику серцево-судинних захворювань [4,9,14,15,18].

У результаті досліджень були виявлені вірогідні зміни показників в групах (табл.).

Таблиця.

Показники серцевої дисфункції та ферментативної активності на тлі стеатогепатозу

	Контроль	Група 1 без ІХС	Група 2 з ІХС
Na-УП (пг/мл)	2,51 ± 0,24	4,82 ± 0,4	1074,41 ± 50,51**
Ліпаза (Од/л)	36,50 ± 0,45	68,85 ± 0,35*	29,90 ± 0,50**
ЛДГ (Од/л)	180,25 ± 10,0	288,25 ± 12,5*	275,17 ± 12,4**
ЛФ (Од/л)	69,50 ± 0,70	136,90 ± 0,69*	131,05 ± 0,56*
ГГТП (Од/л)	25,6 ± 0,12	79,47 ± 0,20*	103,40 ± 0,25**
АСТ (Од/л)	16,5 ± 0,15	45,17 ± 0,20*	42,50 ± 0,20*
АЛТ (Од/л)	15,0 ± 0,25	58,96 ± 0,27*	59,25 ± 0,30*
Коеф.де Рітіса	1,10 ± 0,08	0,77 ± 0,06*	0,72 ± 0,06*

Примітки:

1) * – вірогідність відмінності показників у порівнянні з показниками контрольної групи (p < 0,05);

2) # – вірогідність відмінності показників у порівнянні з показниками групи хворих на стеатогепатоз (p < 0,05).

В групі хворих на стеатогепатоз без проявів ІХС рівень NTproBNP не перевищував показники у контрольній групі (відповідно: 4,82 ± 0,4 пг/мл; 2,51 ± 0,24 пг/мл; p > 0,05).

В групі хворих на ІХС на тлі стеатогепатоз рівень NTproBNP значно перевищував показники у контрольній групі у 75% обстежених (відповідно: 1074,41 ± 50,51 пг/мл; 2,51 ± 0,24 пг/мл; p < 0,05), що свідчить про порушення функціонального стану міокарда у обстежених пацієнтів.

Показники ферментативної активності в групах пацієнтів вірогідно відрізнялись.

Активність панкреатичної ліпази порівняно з контролем вдвічі підвищена у 1 групі (відповідно: 36,50 ± 0,45 Од/л та 68,85 ± 0,35 Од/л, p < 0,05). Панкреатична ліпаза є чутливим маркером захворювання підшлункової залози та відіграє роль у пе-

ретравленні жирів. Отримані результати вказують на те, що при стеатогепатозі виникають ознаки гострого панкреатиту. У пацієнтів 2 групи спостерігається зниження секреції ліпази (до $29,90 \pm 0,50$ Од/л), що сприяє проявам ліпідемії та є ще одним із факторів ураження судин. Наслідком чого є розвиток метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань. Виявлено, що при метаболічному синдромі з високою частотою розвивається діастолічна дисфункція лівого шлуночка [1,3,19]. За нашими даними саме у 2 групі виявлено значне зростання NTproBNP, що підтверджує дані інших дослідників.

Маркерами цитолітичного синдрому є підвищена активність ЛДГ, АСТ, АЛТ [11,12]. Спостерігається підвищення активності даних ферментів у хворих на стеатогепатоз та на ІХС на тлі стеатогепатозу, що пов'язане з підвищенням енергетичних затрат гепатоцитів. Співвідношення АСТ/АЛТ, яке ще називається коефіцієнтом де Рітиса, у хворих на стеатогепатоз та у хворих на ІХС на тлі стеатогепатозу є нижчим за 1, що вказує на запальний тип порушень.

Так звані екскреторними ферментами вважаються ЛФ та ГГТП [11,12]. У групах хворих на стеатогепатоз помірно підвищена активність ЛФ (у 2 рази) та ГГТП (у 3,1 рази) свідчить про ураження паренхіми печінки. У пацієнтів 2 групи активність ЛФ віро-

гідно не відрізняється від показників 1 групи. Активність ГГТП у пацієнтів 2 групи перевищує контроль у 4 рази ($p < 0,05$).

Висновки

1. У 75% хворих на ІХС на тлі стеатогепатозу виявлено багатократне підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду, що вказувало на дисфункцію міокарду.

2. При стеатогепатозі зростає активність ліпази, що свідчить про захворювання підшлункової залози; при судинних ускладненнях спостерігається зниження активності ліпази, що сприяє ліпемії.

3. Активність ферментів – маркерів цитолітичного синдрому підвищена у хворих на стеатогепатоз та при ускладненні ІХС, що свідчить про запальний тип патогенезу.

4. У хворих на стеатогепатоз та при ускладненні ІХС підвищена активність екскреторних ферментів свідчить про ураження паренхіми печінки.

Перспективи подальших досліджень. Патогенність змін ферментного спектру, що виявлені у хворих на стеатогепатоз та на ІХС у поєднанні зі стеатогепатозом вимагає пошуку патогенетичних механізмів їх взаємовпливу для удосконалення діагностики, оптимізації лікування і покращення прогнозу цих коморбідних захворювань.

Література

1. Dyahnostyka y lechenye nealkoholnoi zhyrovoy bolezny pecheny / pod red. V.T. Yvashkyina. – M.: MEDnypress-mnform, 2012. – 32 s.
2. Zaitsev V.M. Prikladnaia medytynskaia statystyka / V.M. Zaitsev, V.H. Lyfliandskiy, V.Y. Marynkyn. – Astana: Folyant, 2006. – 432 s.
3. Radchenko O.M. Diahnostychnye ta prohnostychnye znachennia vyznachennia hlikozilovanoho hemoglobinu – metabolichnoho markera poshkodzhennia (ohliad literatury ta vlasni doslidzhennia) / O.M. Radchenko, O.Ia. Koroliuk // *Praktykuiuchy i likar.* – 2013. – № 2. – S. 58-60.
4. Abnormal glucose metabolism is common in NASH patients and associated with more severe hepatic and adipose tissue insulin resistance and hepatocyte necroinflammation / C. Ortiz-Lopez, B. Orsak, C. Darland, J. Finch, R. Lomonaco and K. Cusi // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59 (Suppl. 1). – P. A88.
5. Adams L.A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L.A. Adams, J.F. Lymp, J.St. Sauver // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 129 (1). – P. 113-121.
6. Bedogni G. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 42 (1). – P. 44-52.
7. Browning J.D. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J.D. Browning, L.S. Szczepaniak, R. Dobbins // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40 (6). – P. 1387-1395.
8. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease / B.A. Neuschwander-Tetri, J.M. Clark, N.M. Bass, M.L. Van Natta, A. Unalp-Arida, J. Tonascia [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52. – P. 913-924.
9. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis / K. Cusi // *Clin. Liver Dis.* – 2009. – № 13. – P. 545-563.
10. Dam-Larsen S. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients / S. Dam-Larsen, U. Becker, M.B. Franzmann // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44 (10). – P. 1236-1243.
11. Ekstedt M. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes / M. Ekstedt, L.E. Franzj n, U.L. Mathiesen // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44 (4). – P. 865-873.
12. Fraser A. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase (GGT) and all-cause mortality: results from a population-based Danish twins study alanine aminotransferase, GGT and mortality in elderly twins / A. Fraser, M. Thinggaard, K. Christensen // *Liver Int.* – 2009. – № 29. – P. 1494-1499.
13. Genest J. Canadian Cardiovascular Society/ Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations / J. Genest, R. McPherson, J. Frohlich // *Can. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 25 (10). – P. 567-579.
14. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors / N.C. Leite, C.A. Villela-Nogueira, V.L. Pannain, A.C. Bottino, G.F. Rezende, C.R. Cardoso [et al.] // *Liver Int.* – 2011. – № 31. – P. 700-706.
15. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome / G. Marchesini, E. Bugianesi, G. Forlani // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37 (4). – P. 917-923.
16. Matteoni C.A. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity / C.A. Matteoni, Z.M. Younossi, T. Gramlich // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 116 (6). – P. 1413-1419.

17. Misra V.L. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk / V.L. Misra, M. Khashab, N. Chalasani // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11 (1). – P. 50-55.
18. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Further Expression of the Metabolic Syndrome / G. Tarantino, G. Saldalamacchia, P. Conca, A. Arena // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22 (3). – P. 293-303.
19. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1341-1350.

УДК 616.12 – 008.46:616.36 – 003.826] – 07:577.112.6

ВМІСТ N-ТЕРМІНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТУ БІЛКА-ПОПЕРЕДНИКА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ЯК ПОКАЗНИК СЕРЦЕВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ СТЕАТОГЕПАТОЗІ

Ткачук С. О., Лаповець Л. Є., Мартьянова О. І., Башта Г. В.

Резюме. Стеатогепатоз є одним із основних факторів розвитку метаболічного синдрому та прогресування ішемічної хвороби серця. Одним із важливих показників функціонального стану міокарда є підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду в крові хворих на ІХС. У 75% хворих на ІХС на тлі стеатогепатозу виявлено багатократне підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду, що вказувало на дисфункцію міокарду. При стеатогепатозі зростає активність ліпази, що свідчить про захворювання підшлункової залози; при ІХС спостерігається зниження активності ліпази, що сприяє ліпідемії. Підвищена активність ферментів цитолізу у обстежених хворих свідчить про запальний генез. Підвищена активність екскреторних ферментів свідчить про ураження паренхіми печінки.

Ключові слова: стеатогепатоз, ішемічна хвороба серця, мозковий натрійуретичний пептид, ферменти: ліпаза, лактатдегідрогеназа, лужна фосфатаза, гама-глутамілтранспептидаза, аспартат-, аланінтрансфераза.

УДК 616.12 – 008.46:616.36 – 003.826] – 07:577.112.6

СОДЕРЖАНИЕ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СЕРДЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТЕАТОГЕПАТОЗЕ

Ткачук С. А., Лаповец Л. Е., Мартьянова О. И., Башта Г. В.

Резюме. Стеатогепатоз является одним из основных факторов развития метаболического синдрома и ишемической болезни сердца. Одним из важных показателей функционального состояния миокарда является повышение уровня мозгового натрийуретического пептида в крови больных на ИБС. У 75% больных с ИБС на фоне стеатогепатоза выявлено многократное повышение уровня мозгового натрийуретического пептида, что указывает на дисфункцию миокарда. При стеатогепатозе возрастает активность липазы, что свидетельствует о заболевании поджелудочной железы; при ИБС наблюдается снижение активности липазы, и как следствие липемия. Повышена активность ферментов цитолиза свидетельствует о воспалительном генезе. Повышена активность экскреторных ферментов свидетельствует о поражении паренхимы печени.

Ключевые слова: стеатогепатоз, ишемическая болезнь сердца, мозговой натрийуретический пептид, ферменты: липаза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, аспартат-, аланинтрансфераза.

UDC 616.12 – 008.46:616.36 – 003.826] – 07:577.112.6

CONTENTS OF THE NTproBNP AS AN INDICATOR OF HEART DYSFUNCTION IN STEATOHEPATOSIS

Tkachuk S. O., Lapovets L. E., Martyanova O. I., Bashta G. V.

Abstract. Cardiovascular disease is one of the main causes of premature death and disability in most European countries and in Ukraine. Non-alcoholic fatty liver disease or steatohepatosis is one of the major factors in the development of metabolic syndrome and progression of coronary heart disease. One of the important indicators of the functional state of the myocardium is an increase of brain natriuretic peptide in the blood of patients with coronary artery disease. The marker of the brain natriuretic peptide is the concentration of the N-terminal fragment of its precursor protein (NTproBNP).

A total of 90 patients aged 47-67 years old who were treated at the municipal emergency clinical hospital were examined. All patients are divided into 2 groups: the first group – patients with steatohepatosis (40 people), the second – 50 patients with coronary artery disease with concomitant steatohepatosis. The control group consisted of 30 healthy donors. Liver infiltration of the liver was diagnosed using ultrasonography of the abdominal cavity (EUB-6000 scanner, Hitachi Medical Corporation, Japan). The content of NTproBNP was determined using a set of reagents from the Vector-Best company, Ukraine. To determine the activity of enzymes, CRPLX “Roche Diagnostics” reagents kits were used on the COBAS INTEGRA 400 plus automatic analyzer. The results obtained are presented as $M \pm m$, since the data distribution in the groups was normal (according to the Newman-Keuls criterion), they used the STATISTICA 6.0 software package (StatSoft, USA).

The development of steatohepatosis in most cases is the primary process and the consequence of metabolic syndrome. Connection of steatohepatosis with development and progress of coronary heart disease arises up

during the association of steatohepatosis with a metabolic syndrome and obesity. As a result of the research, probable changes in the indicators in the groups were found. In the group of patients with steatohepatosis without manifestations of coronary heart disease, NTproBNP level did not exceed the values in the control group (respectively: 4.82 ± 0.4 pg/ml; 2.51 ± 0.24 pg/ml; $p > 0.05$). In the group of patients with coronary heart disease on the background of steatohepatosis, the NTproBNP level significantly exceeded the values in the control group in 75% of the subjects (respectively: 1074.41 ± 50.51 pg/ml; 2.51 ± 0.24 pg/ml; $p < 0.05$), which indicates a violation of the functional state of the myocardium in the examined patients. Indicators of enzyme activity in patient groups were significantly different. The activity of pancreatic lipase compared to control was twice raised in group 1 (36.50 ± 0.45 U/l and 68.85 ± 0.35 U/l, respectively, $p < 0.05$). Pancreatic lipase is a sensitive marker of pancreatic disease and plays a role in digestion of fats. The obtained results indicate that there are signs of acute pancreatitis in steatohepatic disease. Patients in group 2 have a decrease in lipase secretion (up to 29.90 ± 0.50 U/l), which contributes to lipid manifestations and is another factor in vascular lesions. The consequence of this is the development of metabolic syndrome and cardiovascular disease. It was revealed that in the metabolic syndrome with high frequency, diastolic dysfunction of the left ventricle is developing. According to our data, in group 2, a significant increase of NTproBNP level was found, which was confirmed by other researchers.

Markers of cytolytic syndrome are increased activity of LDH, AST, ALT. There is an increase in the activity of these enzymes in patients with steatohepatosis and coronary heart disease in the context of steatohepatosis, which is associated with an increase in energy expenditure of hepatocytes. The ratio of AST/ALT, which is also called the de Rithis factor, in patients with steatohepatosis and in patients with coronary heart disease in the presence of steatohepatose is lower than 1, indicating an inflammatory type of disorder. So-called excretory enzymes are ALP and GGT. In groups of patients with steatohepatosis, moderate increase in ALP activity (2 times) and GGT (3.1 fold) indicates a lesion of the liver parenchyma. In patients of group 2, ALP activity is not significantly different from that of group 1. GGT activity in patients of group 2 exceeds control by 4 times ($p < 0.05$).

In 75% patients with coronary heart disease complicated by steatohepatosis multiple increases in brain sodium natriuretic peptide was found, that indicating on dysfunction of myocardium. In case of steatohepatosis, the activity of lipase increases, which testifies on pancreatic disease; in case of coronary heart disease there is a decrease in the activity of lipase, which promotes lipemia. The activity of the enzymes of cytolysis increased in the examined patients testifies to the inflammatory type of pathogenesis. Increased activity of excretory enzymes indicates a defeat of liver parenchyma.

Keywords: steatohepatosis, coronary heart disease, brain natriuretic peptide, enzymes: lipase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, aspartate transferase, alanine transferase.

Рецензент — проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 06.06.2017 року