

Короткоручко Анатолій Олександрович — кандидат медичних наук, доцент кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Муравський Андрій Володимирович — доктор медичних наук, доцент кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Макеєва Тетяна Іванівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Виваль Микола Богданович — старший лаборант кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Перекопайко Юрій Миколайович — лікар-нейрохірург, аспірант кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Снігірєва Вікторія Олександрівна — завідувач діагностичним відділенням Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Адреса: м. Київ, вул. Братиславська, 3.

УДК 616.36–018–07:001.8

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ, ЯК ОБ'ЄКТ ДЛЯ ОНТОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ

В. В. Харченко, Н. О. Носко

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме. В статті розглянуті питання створення онтологічної моделі знань з неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), як складової метаболічного синдрому. Показано, що вона збільшує можливість фахівців для більш раннього вияв-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лення метаболічного синдрому, як кластеру факторів ризику серцево-судинних захворювань та цукрового діабету 2 типу, та оптимізації вибору профілактики прогресування даної патології та лікування. Це досягається саме шляхом упорядкування накопичених знань з подальшою їх систематизацією.

Ключові слова: онтологічна модель, неалкогольна жирова хвороба печінки, оптимальний метод ведення пацієнтів, систематизація.

Вступ. Створення онтологічних моделей, з метою упорядкування і подальшою систематизацією медичних знань що до НАЖХП, як складової метаболічного синдрому, для оптимізації діагностики захворювань, оцінки стану пацієнтів, прогнозування можливих ускладнень під час лікування, може мати принципове значення для подальшого удосконалення клінічної медицини.

Мета: створення технології побудови онтологічних моделей, як принципово нового підходу що до допомоги практикуючим лікарям для вибору оптимального методу діагностики, профілактики та лікування хворих з НАЖХП, як складової метаболічного синдрому для розуміння багатофакторності проблеми НАЖХП.

Матеріали та методи дослідження. Вивчення багатофакторності розвитку НАЖХП. Вивчення банку даних *PubMed*.

Результати та їх обговорення. Неалкогольна жирова хвороба печінки характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці, асоціюється з інсулінорезистентністю і визначається при наявності стеатозу в більш ніж 5 % гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження або при протонній густині жирової фракції більше 5.6 % за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії або кількісної оцінки співвідношення жиру та води при МРТ (магнітно-резонансної томографії). Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний стеатоз (НАЖГ) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Діагноз ставлять за умови виключення інших причин та значного вживання алкоголю. [1]. Велика увага, що до питання НАЖХП обумовлена широким розповсюдженням, а також постійно зростаючим числом випадків захворювання. Саме через це, у всьому

світі існує значна кількість наукової літератури та рекомендацій присвячених проблемі НАЖХП. При виконанні пошуку в *PubMed* на пошуковий запит «неалкогольна жирова хвороба печінки» отримали 12219 посилань на статті, які були надруковані в проміжку 1975–2018 рр. При деталізації пошукового запиту «причини НАЖХП» — в *PubMed* знайдено 1354 посилання в проміжку часу 1985- 2018рр. Зміна параметрів пошуку не призводила до зменшення посилань, а навпаки — призводила до плутанини через перехресність ряду наукових робіт. Тому використання великих масивів знань щодо НАЖХП досі зазнає певних обмежень через відсутність упорядкування та систематизації отриманих результатів проведених досліджень.

Одним з найбільш «свіжих» (2018 року) фундаментальних публікацій — є практичне керівництво від Американської асоціації по вивченню захворювань печінки [7] в якій достатньо змістовно представлені данні що до епідеміології, частоти зустрічаємості, діагностики та лікуванню НАЖХП. Так, у світовій літературі НАЖХП розглядається як мультиетіологічна проблема з декількома причинно-наслідковими складниками. Так, наприклад є досить змістовна публікація щодо ролі статі та репродуктивного статусу в розвитку та прогресуванні НАЖХП та пов'язаного з цим ризику серцево–судинних захворювань. [4].

Наприклад, раннє менархе може підвищити ризик розвитку НАЖХП в зрілому віці, частково опосередкований надмірним ожирінням [19,20,25]. Більш того, старіння яєчників через дефіцит естрогену може в кінцевому підсумку сприяти як масивному стеатозу печінки, так і його фібротичній еволюції через дисметаболичні особливості, включаючи діабет 2 типу, гіпертригліцеридемію і вісцеральне ожиріння, які часто виявляються в постменопаузі [27, 8, 18].

Можливість кореляції між інфекційними причинами (*Helicobacter pylori*) та НАЖХП висвітлили в своїй роботі японські дослідники [21]. Завдяки аналізу отриманих даних, зроблено висновок, що індекс маси тіла, рівень аланінамінотрансферази у сироватці крові та кількість тромбоцитів суттєво корелювали з НАЖХП, тоді як кореляції з *Helicobacter pylori* не було визначено.

На пильну увагу заслуговує систематичний огляд щодо генетичного зв'язку гістологічно підтвердженої НАЖХП [28]. В

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

роботі було проаналізовано 85 наукових оглядів щодо взаємозв'язку генетичних змін в ряді генів та НАЖХП. При цьому було виділено підгрупи генів (біля 40), які мають відношення до ліпідного обміну: *PNPLA3*, *PPAR*; відповідальні за транспорт та переробку ліпопротеїдів — *APOC3*, *APOE*, *ORL1*, *PEMT*, *MTTP*; синтезу холестеролу — *SREBP*, оксидантного стресу — *SOD2*, *UCP3*, *GCLC*; запальну відповідь — *TNF*, *гени IL*, *MIF*, *гени, які кодують LPS рецептори*; та багато інших. Отримані результати демонструють невеликий, але постійний зв'язок *PNPLA3* з НАЖХП а саме з стеатогепатитом, що потребує подальшого вивчення та систематизації.

Іншою групою авторів було виконано спробу визначити молекулярні шляхи в виникненні НАЖХП [5]. Вони запропонували модель пошкодження гепатоцитів у «жировій печінці», а саме припустили, що у вразливому гепатоциті циркулюючі вільні жирні кислоти (ВЖК), які можуть активувати стрес ендоплазматичного ретикулуму і апоптоз. Та хоча, як видається, накопичення печінкових тригліцеридів (ТГ) є доброякісним симптомом стеатозу печінки, метаболіти жирних кислот (ЖК) можуть сприяти прогресуванню НАЖХП. Інсулінова резистентність (ІР) сприяє залученню ВЖК з сироватки, а також внутрішньопечінкового накопичення ЖК через зміни печінкового ліпідного обміну, який, нарешті, індукує апоптоз та формування реактивних форм кисню.

Актуальність проблеми НАЖХП пов'язана не тільки з розвитком серцево-судинних захворювань (ССЗ), а й з підвищенням ризику виникнення гепатоцелюлярної карциноми (ГКС); але останні докази викликають стурбованість тим, що НАЖХП може бути новим та додатковим фактором ризику для поза-печінкових злоякісних новоутворень.

Наприклад, взаємозв'язок між НАЖХП та колоректальним раком найкраще досліджений в літературі. При цьому, майже всі дослідження показали більш високу поширеність колоректальних уражень у пацієнтів з НАЖХП, порівняно з пацієнтами без такого. Так в 2010 році групою співавторів було представлено перші докази взаємозв'язку НАЖХП з підвищеною частотою колоректальних аденоматозних поліпів [11]. Проте наявність НАЖХП не мала впливу на прогноз колоректального раку та, зокрема, на рецидив захворювання під час спостереження [17].

Щодо раку молочної залози, то зв'язок між ризиком розвитку цієї патології у жінок в постменопаузі та метаболічним синдромом, як компонентом НАЖХП був наданий кількома великими дослідженнями [10, 16, 23, 3].

Деякі складові метаболічного синдрому, такі як ожиріння та гіпертонія, були визнані як такі, що пов'язані з факторами розвитку раку нирок поряд з курінням та особливостями дієтичних звичок та перелічені в спеціальних рекомендаціях Європейських спільнот [18, 9]. Перелік поза-печінкових злов'язисних новоутворень, фактором розвитку яких є НАЖХП та його складники, значно ширший, але не є темою даної публікації. Основне — це розуміння багатофакторності проблеми НАЖХП. Вчені світу намагаються визначити шляхи корекції та лікування НАЖХП. Велику роботу в цьому напрямку щодо різноманітних аспектів харчових та дієтичних втручань викладено в змістовному огляді науковців з Чілі [11]. Ними зауважено, що спосіб життя, що включає дієту та фізичні вправи, залишаються першою лінією лікування НАЖХП, проте втрата ваги в довгостроковій перспективі має низький рівень успішності. Ця ситуація спонукала до вивчення нових терапевтичних засобів для профілактики стеатозу печінки та прогресування захворювання. Наукових доказів потенційних терапевтичних агентів все ще бракує, частково через відсутність клінічних випробувань з урахуванням даних про дані гістопатології печінки, а також через те, що НАЖХП є багатофакторним захворюванням.

Чому ж така важлива дієтична корекція, та навіщо їй приділено стільки уваги в контексті НАЖХП? В останнє десятиріччя спостерігаються різні зміни в споживанні їжі, які характеризуються збільшенням споживання енергії (24 %) внаслідок збільшення споживання борошна, злакових продуктів, додавання цукру та жирів та/або загального вживання жирів та фруктів [26]. Використання кукурудзяного сиропу або високої кількості фруктози як підсолоджувачів у напоях збільшилося до 41 % загальних підсолоджувачів, що безсумнівно, сприяло поширенню НАЖХП у зв'язку з посиленням ожиріння та через споживання фруктози з безалкогольними напоями [2]. Крім того, враховуючи високу поширеність НАЖХП у підлітків та його тісний зв'язок із ССЗ, необхідно втілити в життя стратегію орієнтовану

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

на профілактику через дієту та зміни способу життя, а також підтвердження ефективних методів лікування [13].

Так, дієти обмежені калоріями та вуглеводами із додаванням соєвого білка показали, що ці зміни позитивно впливають на рівень ферментів печінки, малональдегіду та фібриногену в сироватці крові у пацієнтів з НАЖХП [14]. Також низькокалорійна дієта, багата білками пов'язана з поліпшенням ліпідного профілю, гомеостазу глюкози та поліпшенням ферментів печінки при НАЖХП, незалежно від зменшення індексу маси тіла (ІМТ) або маси жиру в організмі [6].

Багато обговорюється середземноморська дієта, яка широко вивчалась з точки зору переваг щодо зниження ризику серцево-судинних захворювань та підвищення чутливості до інсуліну. Проте є дефіцит досліджень щодо наслідків цієї дієти для НАЖХП. Один з існуючих мета-аналізів показав, що омега-3 поліненасичені жирні кислоти, якими збагачена дієта середземноморського регіону, були корисними для зниження стеатозу печінки [22]. Середземноморська дієта знижує стеатоз печінки та покращує чутливість до інсуліну у людей з інсулінорезистентністю та НАЖХП порівняно з діючими дієтичними рекомендаціями [24].

Найбільш відомими та зручними для використання в повсякденній роботі лікаря є «Клінічні рекомендації EASL-EASD-EASO що до діагностики та лікуванню неалкогольної жирової хвороби печінки» від 2016 року[1].

Вищенаведені дані дозволяють зрозуміти, що різнопланові аспекти НАЖХП можна описувати ще досить довго та тим самим ми бачимо, що є дуже важливим та актуальним саме упорядкувати та систематизувати інформацію, що до будь якої теми, та теми НАЖХП безпосередньо. Одним із шляхів для систематизації та упорядкування накопиченої інформації є створення онтології — концептуальної схеми. За допомогою цієї онтологічної моделі наглядно видно, що НАЖХП є окремою нозологією, в той же час, НАЖХП є діагнозом виключення. Для цього в онтологічній моделі чітко представлені всі методи діагностики захворювань печінки що дає можливість провести всеохоплюючий диференційний діагноз.

Також, за допомогою онтологічної моделі можна побачити, що НАЖХП є додатковим критерієм метаболічного синдрому.

Саме розуміння та можливість бачити ці зв'язки за допомогою онтологічної моделі, збільшує можливість фахівців для більш раннього виявлення метаболічного синдрому, як кластеру факторів ризику серцево-судинних захворювань та цукрового діабету 2 типу, та оптимізації вибору профілактики прогресування даної патології. Також, в залежності від наявності або відсутності тих чи інших лабораторних та клінічних проявів онтологічна модель допомагає обрати оптимальний метод ведення конкретного пацієнта, згідно клінічних рекомендацій, які також систематизовані та упорядковані в онтологічній моделі та можуть постійно оновлюватися, по мірі виходу (публікацій) результатів новітніх клінічних досліджень що до цього питання.

Висновки. Онтологічна модель НАЖХП збільшує можливість фахівців для більш раннього виявлення метаболічного синдрому, як кластеру факторів ризику серцево-судинних захворювань та цукрового діабету 2 типу, та оптимізації вибору методів діагностики, лікування та профілактики прогресування даних патологій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клінічні рекомендації EASL-EASD-EASO що до діагностики та лікуванню неалкогольної жирової хвороби печінки//*Journal of Hepatology*. — 2016. — Т. 64. — С. 1388–1402.
2. Abid, A., Taha O., Nseir [et al.]. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome// *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 51. — P. 918–924.
3. Agnoli, C., Berrino F., Abagnato C.A. [et al.]. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: A nested case-control study// *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2010. — Vol. 20. — P. 41–48.
4. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E. [et al.]. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk// *Adv Ther.* — 2017. -№ 34(6). — P. 1291–1326.
5. Berlanga A., Guiu-Jurado E., Porras J. A. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease// *Clin Exp Gastroenterol.* — 2014. — № 7. — P. 221–239.
6. Bezerra Duarte S.M., Faintuch J., Stefano J.T. [et al.]. Hypocaloric high-protein diet improves clinical and biochemical markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)// *Nutr. Hosp.* — 2014. — № 29. — P. 94–101.
7. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. [et al]. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. // *Hepatology*. — 2018.-№ 67(1).- P. 328–357.
8. Chung G.E., Yim J.Y., Kim D., [et al.]. The influence of metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease in women// *Biomed Res Int.* — Vol. 2015, Article ID 131528, 8 pages.
9. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. [et al.] Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines// *Ann. Oncol.* — 2014. — № 25. — P. 49–56.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

10. Esposito K., Chiodini P., Colao A. [et al.] Metabolic syndrome and risk of cancer.// *Diabetes Care*. — 2012. — № 35. — P. 2402–2411.
11. Hernandez-Rodas M.C., Valenzuela R., Videla L. A. Relevant Aspects of Nutritional and Dietary Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease// *Int J Mol Sci*. — 2015. — № 16(10). — P. 25168–98.
12. Hwang S.T., Cho Y.K., Park J.H. [et al.] Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps.// *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2010. — № 25. — P. 562–567.
13. Jin R., Welsh J.A., Le N.A. [et al.] Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD.// *Nutrients* — 2014. — № 6. — P. 3187–3201.
14. Kani A.H., Alavian S.M., Esmailzadeh A. [et al.] Effects of a novel therapeutic diet on liver enzymes and coagulating factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A parallel randomized trial.// *Nutrition* — 2014. — № 30. — P. 814–812.
15. Kavanagh K., Espeland M.A., Sutton-Tyrrell K., [et al.] Liver fat and SHBG affect insulin resistance in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN).// *Obesity (Silver Spring)*. — 2013. — № 21. — P. 1031–1038.
16. Lawlor D.A., Smith G.D., Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: Findings from the British Women's Heart and Health Study.// *Cancer Causes Control*. — 2004. — № 15. — P. 267–275.
17. Lee Y.I., Lim Y.S., Park H. S. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: A retrospective cohort study.// *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2012. — № 27. — P. 91–95.
18. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. [et al.] EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update.// *Eur. Urol*. — 2015. — № 67. — P. 913–924.
19. Lu J., Zhang J., Du R. [et al.] Age at menarche is associated with the prevalence of NAFLD later in life.// *J Diabetes*. — 2017. — № 9. — P.53–60.
20. Mueller N.T., Pereira M.A., Demerath E.W., [et al.] Earlier menarche is associated with fatty liver and abdominal ectopic fat in midlife, independent of young adult BMI: the CARDIA study.// *Obesity (Silver Spring)*. — 2015. — № 23. — P. 468–74.
21. Okushin K., Takahashi Y., Yamamichi N., [et al.] Helicobacter pylori infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan.// *BMC Gastroenterol*. — 2015. — № 19. — P. 15–25.
22. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon. [et al.] Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis.// *J. Hepatol*. — 2012. — № 56. P. 944–951.
23. Rosato V., Bosetti C., Talamini R. [et al.] Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women.// *Ann. Oncol*. — 2011. — № 22. — P.2687–2692.
24. Ryan M.C., Iftsiopoulos C., Thodis T., [et al.] The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease.// *J. Hepatol*. — 2013. — № 59. — P.138–143.
25. Ryu S., Chang Y., Choi Y. [et al.] Age at menarche and non-alcoholic fatty liver disease.// *J Hepatol*. — 2015. — № 62. — P. 1164–1170.
26. Tappy L., Lê K.A., Tran C. [et al.] Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions.// *Nutrition* — 2010. — № 26. — P.1044–1049.
27. Turola E., Petta S., Vanni E. [et al.] Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis.// *Dis Model Mech*. — 2015. — № 8. — P. 1037–1046.
28. Wood K.L., Miller M.H., Dillon J. F. Systematic review of genetic association studies involving histologically confirmed non-alcoholic fatty liver disease.// *BMJ Open Gastroenterol*. — 2015 — № Feb 17; 2(1). — P.e000019. doi: 10.1136/bmjgast-2014-000019.

**Неалкогольная жировая болезнь печени,
как объект онтологической модели**

В. В. Харченко, Н. А. Носко

**Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П. Л. Шупика, г. Киев**

Резюме. В статье рассмотрены вопросы создания онтологической модели знаний по неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как составляющей метаболического синдрома. Показано, что она увеличивает возможность специалистов для более раннего выявления метаболического синдрома, как кластера факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, и оптимизации выбора профилактики прогрессирования данных патологий и лечения. Это достигается путем упорядочения накопленных знаний с последующей её систематизацией.

Ключевые слова: онтологическая модель, неалкогольная жировая болезнь печени, оптимальный метод ведения пациентов, систематизация.

**Non-alcoholic fatty liver disease as an object
for an ontological model**

V. V. Kharchenko, N. O. Nosko

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
Kyiv**

Summary. The article deals with the issues of creating an ontological model of knowledge on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a component of metabolic syndrome. It has been shown that it enhances the specialists' capability of earlier detection of metabolic syndrome as a cluster of risk factors for cardiovascular disease and type 2 of diabetes mellitus, and to optimize the choice of prophylaxis for the progression of this pathology and treatment. This is achieved by organizing accumulated knowledge with subsequent systematization.

Key words: ontological model, non-alcoholic fatty liver disease, optimal method of patient management, systematization.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомості про авторів:

Харченко В'ячеслав Вікторович — доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 432-04-73.

Носко Наталя Олексіївна — лікар-терапевт вищої категорії, гастроентеролог клініки «INTO-SANA». Адреса: м. Київ, вул. Дніпровська набережна, 25.

УДК:616.831-001-036.11-009.12

СУДОМНИЙ СИНДРОМ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

А. А. Шкіряк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Вступ. Проаналізовано роль судомного синдрому, як фактору розвитку внутрішньочерепних ускладнень в гострому періоді ЧМТ.

Мета. Оцінити прогностичну значимість судомного синдрому в гострому періоді ЧМТ як фактору ризику розвитку внутрішньочерепних ускладнень для оптимізації діагностики і лікування цієї категорії пацієнтів.

Матеріали та методи. Проведено детальне клінічне, інструментальне обстеження та проаналізовано наслідки захворювання 779 пацієнтів з ЧМТ у яких при поступленні та/або перебуванні в стаціонарі мав місце судомний синдром, що склало 8,4 % від загальної кількості потерпілих (9272 спостережень). Осіб чоловічої статі було 624 (80,1 %), жіночої — 155 (19,9 %). Вік пацієнтів коливався від 25 до 75 років, в середньому склав 39,2±9,7 років. КТ була обов'язковим методом обстеження хво-