

rospective study of 144 clinical cases of histologically verified PTM at the State Research Institution "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine", Kyiv, for 2012-2016. An average age of patients was 50,4 (ranged from 18 to 77). Statistical analysis of clinical material was carried out using the «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp. », USA) package analysis statistics. Results. Out of all 144 clinical cases, 46 patients were diagnosed to have no concomitant pathology of thyroid (30,5±7,5%). 98 patients were verified to have proliferative and nodular thyroid lesions (69,5±7,5%). Concomitant thyroid pathologies detected were the following: goiter (multinodular, diffuse, nontoxic, colloid) – 37,7±9,6 %, *Hürthle Cell adenoma*– 3±3,4%, chronic thyroiditis (Hashimoto, Riedel's, De Quervain's) – 29,6±9,0%. Clinical observations of PTM associated with oxyphilic adenoma, nodular goiter and chronic thyroiditis made up 29,7±9,0%. An average size of PTM by PTM/nAPT was smaller than by PTM/wAPT: 3,3±0,8mm and 6,2±1,4 mm (p<0,05). Adjacent tissue invasion by PTM/wAPT was diagnosed more often than by PTM/nAPT (35±9,4 and 32±13,5%). However, significance of tumour capsular invasion (41±14,2 and 20±7,9%), paratracheal lymph nodes (Group VI) invasion (17±10,9% and 13±6,7%), and multifocal tumour growth (46±14,4% and 35±9,4%) were prevalent in PTM/nAPT patients. According to descriptive statistics, odds ratio (OR) for PTM/nAPT was following: tumour capsular invasion made up 1,7; paratracheal lymph nodes invasion made up 1,3. The results obtained were considered OR to be a predictor. Conclusions. The research of PTM clinical cases points to more aggressive characteristics of PTM/nAPT. Proliferative and nodular lesions of thyroid are considered to be prognostic features. Nevertheless, associated pathology of thyroid is an important reason that can complicate a verification of hidden signs of cancer.

УДК 616-003.8:616.361-002.17-036-008.6:613.25:591.134.5

Філіппова О.Ю.

СТАН ФІБРОЗУВАННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОЗ ТА СТЕАТОГЕПАТИТ З КОМОРБІДНИМ ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Мета – дослідити зміни показників фіброзування у хворих з неалкогольним стеатозом (НАСП) та неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) в поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ) залежно від індексу маси тіла (ІМТ). Матеріали і методи. Обстежено 200 хворих з неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) у поєднанні з ОЖ і патологією БТ, у яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки, в тому числі у 100 хворих – НАСП, у 100 – неалкогольний НАСГ. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО). ІМТ визначали за формулою Кетле. Залежно від ступеня збільшення ІМТ кожна з груп хворих з НАСП (n=100) та НАСГ (n=100) і супутнім ОЖ була розподілена на три підгрупи: з ІМТ 25-29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла (НМТ); з ІМТ 30-34,9 кг/м² – ОЖ I ступеня; з ІМТ 35-39,9 кг/м² – ОЖ II ступеня. Процеси фіброзування оцінювали за вмістом оксипроліну вільного (ОПВ), оксипроліну загального (ОПЗ) та оксипроліну білковозв'язаного (ОПБ). У крові вміст міді (Cu) досліджували, використовуючи набори біотесту "Lachema", вміст гексозамінів (ГА) – за Рімінгтоном. Результати та їх обговорення. Встановлено, що при розгляді показників обміну сполучної тканини у хворих з груп НАСП і НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ були відзначені характерні зміни більшості показників обміну колагену порівняно з групою ПЗО та їх залежність від ІМТ. При міжгруповому порівнянні показників фіброзування у хворих з груп НАСП та НАСГ більш істотні зміни ОПБ, ОПВ, ОПЗ, ГА, Cu спостерігалися у хворих з супутнім ОЖ I та II ступеню. Підвищення вмісту ГА, Cu на тлі зниження ОПЗ і ОПВ з підвищенням ОПБ підтверджує наявність розладів між процесами ана- та катаболізму білкової частини позаклітинного матриксу з формуванням фіброзу печінки у хворих з НАЖХП. Висновки. У хворих з НАСП та НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ коморбідний перебіг захворювання було асоційовано з суттєвими змінами показників фіброзування, які були залежні від збільшення параметрів ІМТ.

Ключові слова: фіброз печінки, показники фіброзування, неалкогольний стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, індекс маси тіла.

Актуальність дослідження фіброзувальних реакцій при коморбідному перебігу неалкогольної жирної хвороби печінки (НАЖХП) у хворих з ожирінням (ОЖ) та патологією біліарного тракту (БТ) обумовлена каскадом реакцій взаємообтяження, що призводять до прогресування усіх захворювань [1]. Найбільш універсальною захисною реакцією організму на ушкодження є фіброз. НАЖХП – одна з головних причин фіброзу

печінки (ФП), який є результатом хронічного ушкодження, що супроводжується накопиченням компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) [2]. Порушення балансу між синтезом і розпадом основних структур ПКМ формує основу фіброзних змін у печінці [10]. У нормі процес фіброгенезу врівноважується процесами фібринолізу, тобто видалення надлишку компонентів ПКМ відбувається за допомогою протеолітичних фер-

ментів. При НАЖХП спостерігається зміщення цієї рівноваги, виникає порушення балансу між процесами синтезу і розпаду компонентів ПКМ з переважанням процесів фіброгенезу, які поступово призводять до кінцевої стадії ФП – цирозу. Прогресування НАЖХП залежить від активності запального процесу та інтенсивності фібротворення [1,3]. Визначення ФП є одним із найважливіших аспектів у курації пацієнтів з НАЖХП [10].

Пошук методів неінвазивної діагностики ФП, в останні роки, став предметом багатьох наукових досліджень [2], оскільки саме фіброзним змінам, а не вираженості запалення в тканині печінки приділяється сьогодні найбільша увага, оскільки саме ФП служить зв'язуючою ланкою між запаленням і прогресуванням НАЖХП [8]. Згідно із сучасним уявленням ні один з відомих способів визначення фіброзу не може вважатися оптимальним [8,10].

Останнім часом результати досліджень свідчать про здібність надлишкової маси тіла і ожиріння впливати на перебіг НАЖХП і таким чином прискорювати розвиток запальних та фібротичних змін в печінці [3]. У зв'язку з цим представляє інтерес порівняльний аналіз показників фіброзування у хворих на НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ залежно від індексу маси тіла (ІМТ), що і визначило мету дослідження.

Матеріали і методи

Обстежено 200 хворих з НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ, у яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки, в тому числі у 100 хворих – неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), у 100 – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Серед хворих було 59 (29,5%) чоловіків та 141 (70,5%) жінка. Середній вік пацієнтів – (52,57±0,79) року. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО), порівняних за віком (середній вік – 48,7±3,28 років) і статтю (4 чоловіки, 16 жінок) з пацієнтами основних груп ($p > 0,05$).

Діагноз НАЖХП та патології БТ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. [4], уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» [5]. Діагноз ОЖ встановлено згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої Гастроентерологічної Організації (WGO Global Guideline Obesity) [9]. ІМТ визначали за формулою Кетле. Залежно від ступеня збільшення ІМТ кожна з груп хворих з НАСП ($n=100$) та НАСГ ($n=100$) і супутнім ОЖ була розподілена на три підгрупи: з ІМТ 25-29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла (НМТ); з ІМТ 30-34,9 кг/м² – ОЖ I ступеня; з ІМТ 35-39,9 кг/м² – ОЖ II ступеня.

Хворі, залучені в дослідження, не зловжива-

ли алкоголем (споживання <50 г етанолу/тиждень для чоловіків, <30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року). В обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, аутоімунних та спадкових захворювань печінки.

Всі хворі мали супутню патологію з боку БТ: хронічний некалькульозний холецистит – 69 пацієнтів, хронічний калькульозний холецистит – 63, післяхолецистектомічний синдром після проведення лапароскопічної холецистектомії – 68.

Процеси фіброзування оцінювали за вмістом оксипроліну вільного (ОПВ), оксипроліну загального (ОПЗ) та оксипроліну білковозв'язаного (ОПБ) [6]. У крові вміст міді (Cu) досліджували, використовуючи набори біотесту "Lachema", вміст гексозамінів (ГА) – за Римінгтоном [7].

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1. З урахуванням закону розподілу (критерій Колмогорова-Смірнова), кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього ($M \pm m$) або медіани та інтерквартильного розмаху ($Me [25\%; 75\%]$). Для порівняння середніх показників у всіх підгрупах використовували параметричні і непараметричні критерії Стюдента, Манна-Уїтні, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Краскела-Уолліса; для відносних показників – критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s).

Результати дослідження та їх обговорення

При розгляді показників обміну сполучної тканини у хворих з груп НАСП і НАСГ у поєднанні з ОЖ були відзначені характерні зміни більшості показників обміну колагену порівняно з групою ПЗО та їх залежність від ІМТ. В таблицях 1 та 2 наведена порівняльна характеристика показників фіброзування. Як видно із наведених даних, показники фіброзування у пацієнтів з НАСП були змінені в усіх групах спостереження і здебільшого залежали від параметрів ІМТ. Рівень ОПБ був вірогідно підвищеним в усіх підгрупах НАСП відносно групи ПЗО ($p < 0,001$), в тому числі у 80,6% хворих з НМТ, 89,5% хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м² і 96,8% хворих з ІМТ 35-39,9 кг/м². При міжгруповому порівнянні середніх рівнів ОПБ відзначалось пропорційне зростання показників при збільшенні ІМТ. Найвищий рівень ОПБ був у хворих з супутнім ОЖ II ступеня (200,6 мкмоль/л), який у 1,3 рази перевищував дані хворих з НМТ (152,0 мкмоль/л; $p < 0,001$) і у 1,15 рази – хворих з ОЖ I ступеня з рівнем ОПБ – 174,4 мкмоль/л ($p < 0,05$), що свідчило про високу активність процесів анаболізму колагену в цього контингенту хворих з вираженою залежністю від значень ІМТ (за критерієм Краскела-Уолліса $p < 0,001$).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників фіброзування у хворих на неалкогольний стеатоз печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від ІМТ (M±t або Me [25%; 75%])

| Показники | ПЗО, n=20 | НАСП, n=100 | | | p _F / p _H |
|---------------|----------------------|--|--|--|---------------------------------|
| | | ІМТ-1.1 (25-29,9 кг/м ²), n=31 | ІМТ-2.1 (30-34,9 кг/м ²), n=38 | ІМТ-3.1 (35-39,9 кг/м ²), n=31 | |
| ОПБ, мкмоль/л | 137,4 [130,1; 140,3] | 152,0** [142,3; 192,3] | 174,4***# [151,2; 200,6] | 200,6***## [170,3; 352,3] | <0,001 |
| ОПВ, мкмоль/л | 10,68 [9,35; 12,74] | 7,60 [2,40; 17,40] | 7,60 [5,32; 13,40] | 7,40* [2,40; 9,40] | 0,508 |
| ОПЗ, мкмоль/л | 21,73 [19,79; 22,73] | 20,90 [10,31; 26,31] | 16,15* [11,31; 23,58] | 12,10**# [11,21; 19,0] | 0,170 |
| ГА, ммоль/л | 5,10±0,17 | 5,45±0,28 | 6,25±0,23**# | 6,73±0,25***## | 0,003 |
| Си, ммоль/л | 19,71±0,53 | 23,15±0,58** | 23,04±0,51** | 25,31±0,58***## | 0,007 |

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,001 порівняно з групою ПЗО; # – p<0,05; ## – p<0,001 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9; " – p<0,05; "" – p<0,01 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9; p_F (p_H) – рівень значимості відмінностей показників між групами з різним ІМТ в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (Краскела-Уолліса).

Таблиця 2

Частота виявлення відхилень показників фіброзування від норми у хворих на неалкогольний стеатоз у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією біліарного тракту в залежності від ІМТ (абс.%)

| Показник | НАСП, n=100 | | | | | | | | | p _{χ²} |
|---------------|--|------------|----------|--|------------|----------|--|------------|----------|----------------------------|
| | ІМТ-1.1 (25-29,9 кг/м ²), n=31 | | | ІМТ-2.1 (30-34,9 кг/м ²), n=38 | | | ІМТ-3.1 (35-39,9 кг/м ²), n=31 | | | |
| | нор-ма | підвищення | зниження | нор-ма | підвищення | зниження | норма | підвищення | зниження | |
| ОПБ, мкмоль/л | 4/12,9 | 25/80,6 | 2/6,5 | 2/5,3 | 34/89,5 | 2/5,3 | – | 30/96,8* | 1/3,2 | 0,273 |
| ОПВ, мкмоль/л | 5/16,1 | 12/38,7 | 14/45,2 | 19/50** | 9/23,7 | 10/26,3 | 12/38,7* | 6/19,4 | 13/41,9 | 0,043 |
| ОПЗ, мкмоль/л | 6/19,4 | 13/41,9 | 12/38,7 | 9/23,7 | 8/21,0 | 21/55,3 | 6/19,4 | 4/12,9 | 21/67,7* | 0,083 |
| ГА, ммоль/л | 4/12,9 | 14/45,2 | 13/41,9 | 9/23,7 | 24/63,2 | 5/13,1** | 3/9,7 | 24/77,4** | 4/12,9** | 0,011 |
| Си, ммоль/л | 5/16,1 | 26/83,9 | – | 4/10,5 | 33/86,9 | 1/2,6 | 1/3,2 | 29/93,6 | 1/3,2 | 0,448 |

Примітки: p_{χ²} – рівень значимості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ²;

* – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м².

Водночас, показник вмісту в крові ОПВ, який є біохімічним маркером катаболізму колагену, був приблизно однаково зниженим відносно ПЗО в усіх підгрупах НАСП (p_H=0,508), проте у хворих з супутнім ОЖ II ступеня ці зміни були вірогідними (p<0,05).

Аналіз змін вмісту ОПЗ в крові хворих, який разом з ОПВ відображає процеси катаболізму колагену, показав його вірогідне зниження до 16,15 мкмоль/л у 21 (55,3%) при супутньому ОЖ I ступеня та до 12,10 мкмоль/л у 21 (67,7%) при ОЖ II ступеня, зі зниженням у 1,3 (p<0,05) та 1,8 (p<0,001) рази відповідно по відношенню до ПЗО (21,73 мкмоль/л), що демонструє тенденцію до залежності показників ОПЗ від параметрів ІМТ.

Важливим аспектом, що сприяє істотному дисбалансу між процесами ана- та катаболізму білкової частини ПКМ печінкової тканини при НАСП є підвищення показника ГА плазми крові, який був вірогідно збільшеним у 1,2 та 1,3 рази відповідно у 24 (63,2%) при супутньому ОЖ I ступеня та у 24 (77,4%) ОЖ II ступеня по відношенню до ПЗО (p<0,001). Найвищий міжгруповий

рівень ГА спостерігався у пацієнтів з ОЖ II ступеня (6,73±0,25 ммоль/л), який у 1,2 рази перевищував дані хворих з НМТ (5,45±0,28 ммоль/л; p<0,001). Отримані дані вказують на залежність показників ГА від параметрів ІМТ (за ANOVA p_F=0,003).

Підвищення змісту ГА на тлі зниження ОПЗ і ОПВ з підвищенням ОПБ підтверджує наявність розладів між процесами ана- та катаболізму білкової частини ПКМ з формуванням ФП у хворих з НАСП.

Аналогічний напрямок змін був встановлений у хворих з підгруп НАСП відносно вмісту в крові Си, рівень якої було підвищено у 1,2 рази у 26 (83,9%) хворих з НМТ і у 33 (86,9%) з ОЖ I ступеня та у 1,3 рази у 29 (93,6%) при ОЖ II ступеня (p<0,001 при всіх порівняннях). Найвищий рівень Си спостерігався у хворих з супутнім ОЖ II ступеня (25,31±0,58 ммоль/л) зі збільшенням у 1,1 рази щодо пацієнтів з НМТ (23,15±0,58 ммоль/л; p<0,05) та ОЖ I ступеня (23,04±0,51 ммоль/л; p<0,01), що свідчить про наявність залежності показників Си від параметрів ІМТ.

Згідно з літературними даними, посилене на-

копичення Си в печінці призводить до фіброзу з подальшим прогресуванням до цирозу печінки [8]. Надлишок міді в організмі – неспецифічна гіперкупринемія - з'являється при гострих та хронічних запальних захворюваннях в гепатобіліарній системі, а паралельне підвищення Си, разом зі змінами інших показників фіброзування може призводити до розвитку фібротичних змін з подальшим їх прогресуванням [8,10].

За результатами кореляційного аналізу було підтверджено вказані вище припущення про те, що підвищення ІМТ у хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ призводить до вірогідного

збільшення рівнів ОПБ ($r_s=0,388$, $p<0,001$), ГА ($r_s=0,327$, $p<0,001$) і Си ($r_s=0,279$, $p<0,01$) та тенденції до зниження вмісту в крові ОПЗ ($r_s=-0,189$, $p=0,060$).

Про можливий дисбаланс між процесами анаболізму та катаболізму компонентів ПКМ з переважуванням процесів фіброгенезу свідчили й зміни показників фіброзування у хворих на НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ (таблиця 3 та 4), які зазнавали більших змін, ніж аналогічні показники у пацієнтів з НАСП.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників фіброзування у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від ІМТ ($M \pm t$ або Me [25%; 75%])

| Показники | ПЗО, n=20 | НАСГ, n=100 | | | P_F / P_H |
|---------------|----------------------|--|--|--|--------------|
| | | ІМТ-1.2 (25-29,9 кг/м ²), n=40 | ІМТ-2.2 (30-34,9 кг/м ²), n=37 | ІМТ-3.2 (35-39,9 кг/м ²), n=23 | |
| ОПБ, мкмоль/л | 137,4 [130,1; 140,3] | 258,5** [150,7; 648,4] | 401,3** [188,5; 649,7] | 577,3**# [220,6; 740,3] | 0,080 |
| ОПВ, мкмоль/л | 10,68 [9,35; 12,74] | 4,90 [1,70; 17,40] | 4,36** [2,30; 6,84] | 4,10**# [2,40; 6,08] | 0,721 |
| ОПЗ, мкмоль/л | 21,73 [19,79; 22,73] | 20,70 [7,11; 26,57] | 9,40** [5,54; 26,12] | 8,20**# [6,52; 18,24] | 0,218 |
| ГА, ммоль/л | 5,10±0,17 | 6,08±0,26 * | 6,58±0,31 ** | 7,42±0,32 ***# | 0,014 |
| Си, ммоль/л | 19,71±0,53 | 25,64±0,67 ** | 26,90±0,72 ** | 28,41±1,01 **# | 0,059 |

Примітки: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$ порівняно з групою ПЗО; # – $p<0,05$; ## – $p<0,001$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9; " – $p<0,05$; "" – $p<0,001$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9; $P_F (P_H)$ – рівень значимості відмінностей показників між групами з різним ІМТ в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (Краскела-Уолліса).

Зростання колагенолітичної активності, що спостерігалось нами у пацієнтів в усіх підгрупах НАСГ, свідчить про активацію процесів катаболізму колагену. Надмірна деградація може бути тригером нерегульованого утворення компонентів ПКМ, характерного для розвитку ФП, що виражається у суттєвому збільшенні рівня ОПБ у хворих з НАСГ відносно групи ПЗО. Як видно з даних табл. 3 і 4, рівень ОПБ був підвищеним у 1,9 рази у 39 (97,5%) хворих в підгрупі з НМТ, у 2,9 рази у 37 (100%) при ОЖ I ступеня та у 4,2 рази у 23 (100%) хворих при ОЖ II ступеня

($p<0,001$ при всіх порівняннях). Найвищий міжгруповий рівень ОПБ відзначався у хворих з супутнім ОЖ II ступеня (577,3 мкмоль/л), який у 2,2 рази перевищував такий показник у пацієнтів з НМТ (258,5 мкмоль/л; $p<0,05$). Посилення процесів фібрилоутворення, мабуть, пов'язано з підвищенням функціональної активності клітин сполучної тканини у відповідь на можливе пошкодження гепатоцитів вільними радикалами, яке відбувається при оксидативному стресі та запаленні у хворих з НАСГ.

Таблиця 4

Частота виявлення відхилень показників фіброзування від норми у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією біліарного тракту в залежності від ІМТ (абс./%)

| Показ-ник | НАСГ, n=100 | | | | | | | | | P_{χ^2} |
|---------------|------------------------------------|------------|-----------|------------------------------------|------------|-----------|------------------------------------|------------|-----------|--------------|
| | ІМТ 25-29,9 кг/м ² n=40 | | | ІМТ 30-34,9 кг/м ² n=37 | | | ІМТ 35-39,9 кг/м ² n=23 | | | |
| | норма | підвищення | зни-ження | норма | підвищення | зни-ження | норма | підвищення | зни-ження | |
| ОПБ, мкмоль/л | 1/ 2,5 | 39/ 97,5 | – | – | 37/ 100 | – | – | 23/ 100 | – | 0,469 |
| ОПВ, мкмоль/л | 3/ 7,5 | 15/ 37,5 | 22/ 55,0 | 8/ 21,6 | 6/ 16,2* | 23/ 62,2 | 3/ 13,0 | 3/ 13,0* | 17/ 73,9 | 0,068 |
| ОПЗ, мкмоль/л | 5/ 12,5 | 16/ 40,0 | 19/ 47,5 | 1/ 2,7 | 11/ 29,7 | 25/ 67,6 | 1/ 4,4 | 5/ 21,7 | 17/ 73,9* | 0,156 |
| ГА, ммоль/л | 11/ 27,5 | 22/ 55,0 | 7/ 17,5 | 6/ 16,2 | 26/ 70,3 | 5/ 13,5 | 2/ 8,7 | 19/ 82,6* | 2/ 8,7 | 0,237 |
| Си, ммоль/л | 2/ 5,0 | 38/ 95,0 | – | 2/ 5,4 | 34/ 91,9 | 1/ 2,7 | – | 22/ 95,7 | 1/ 4,3 | 0,599 |

Примітки: P_{χ^2} – рівень значимості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 ;

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м².

Діаметрально протилежний напрямок змін був встановлений при аналізі вмісту в крові ОПВ і ОПЗ у хворих в підгрупах НАСГ з супутнім ОЖ I та ОЖ II ступеня (табл. 3, 4). Так, у цієї категорії пацієнтів рівні ОПВ і ОПЗ були значно зменшеними в співставленні з ПЗО та хворими з НМТ. Показники ОПВ в підгрупах з ОЖ I та ОЖ II ступеня мали тенденцію до зниження у 23 (62,2%) і 17 (73,9%) пацієнтів відповідно (таблиця 4) при збільшенні параметрів ІМТ та були більш ніж удвічі нижчими щодо ПЗО ($p < 0,001$). Найнижчий міжгруповий рівень ОПВ був у хворих з супутнім ОЖ II ступеня (4,10 мкмоль/л) зі зменшенням у 1,2 рази по відношенню до підгрупи з НМТ з рівнем ОПВ – 4,90 мкмоль/л ($p < 0,05$). Рівень ОПЗ був зниженим у 2,3 рази у 25 (67,6%) в підгрупі хворих з ОЖ I ступеня та у 2,7 рази у 17 (73,9%) хворих в підгрупі з ОЖ II ступеня щодо значень ПЗО ($p < 0,001$). Найнижчий міжгруповий рівень ОПЗ також спостерігався при супутньому ОЖ II ступеня (8,20 мкмоль/л) зі зменшенням у 2,5 рази по відношенню до пацієнтів з НМТ (20,70 мкмоль/л; $p < 0,05$), що демонструє залежність цього показника від збільшення значень ІМТ.

Показники ГА, навпаки, збільшилися щодо ПЗО у 1,2 рази у 22 (55,0%) пацієнтів в підгрупі з НМТ ($p < 0,05$) та у 1,3 і 1,5 рази відповідно при супутньому ОЖ I ступеню у 26 (70,3%) хворих та у 19 (82,6%) при ОЖ II ступеню ($p < 0,001$). Найвищий міжгруповий рівень ГА спостерігався у хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ II ступеню і дорівнював $7,42 \pm 0,32$ ммоль/л зі збільшенням у 1,2 рази щодо підгрупи з НМТ та рівнем ГА – $6,08 \pm 0,26$ ммоль/л ($p < 0,001$). У хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ продемонстрована наявність до збільшення показників ГА, яка вірогідно залежала від значень ІМТ ($r_n = 0,014$). Таким чином, при ФП відбувається посилення розпаду вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини – гексозамінів, підвищення їх складу, що найімовірніше свідчить про активність запального процесу, тривалість якого призводить до деструкції тканин печінки.

При оцінці показників Си у хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ також виявлено підвищення значень, які мали тенденцію до зростання при збільшенні ІМТ в усіх групах спостереження ($r_F = 0,059$) (табл. 3 і 4). Так, в групі хворих з НМТ це збільшення було у 1,3 рази у 38 (95,0%) хворих, а при ОЖ I ступеню у 34 (91,9%) пацієнтів та при ОЖ II ступеню у 1,4 рази у 22 (95,7%) хворих в співставленні з ПЗО ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Найвищий міжгруповий рівень Си дорівнював $28,41 \pm 1,01$ ммоль/л і спостерігався у хворих з супутнім ОЖ II ступеню зі збільшенням у 1,1 рази щодо групи пацієнтів з НМТ з рівнем міді $25,64 \pm 0,67$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При аналізі даних кореляційного аналізу було підтверджено, що підвищення ІМТ у хворих з

НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ призводить до вірогідного збільшення рівнів ОПВ ($r_s = 0,274$, $p < 0,01$), ГА ($r_s = 0,345$, $p < 0,001$) і Си ($r_s = 0,286$, $p < 0,01$) та тенденції до зниження вмісту в крові ОПЗ ($r_s = -0,172$, $p = 0,088$).

Узагальнюючи аналіз показників фіброзування у хворих з НАЖХП в поєднанні з ОЖ і патологією БТ, слід відзначити зсуви усіх параметрів, які залежали від збільшення маси тіла, що підтверджують дані кореляційного аналізу.

Висновки

1. У хворих з НАСП та НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ коморбідний перебіг захворювання було асоційовано з суттєвими змінами показників фіброзування.

2. Встановлені зміни показників фіброзування в більшості випадків були залежні від збільшення показників ІМТ в усіх групах спостереження НАСП і НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ. Отримані дані свідчили про значний дисбаланс між процесами ана- та катаболізму білкової частини ПКМ печінкової тканини зі зменшенням деградації колагену, накопиченням агрегатів колагенових фібрил у хворих з НАСП та НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

Перспектива подальших досліджень

Дослідження змін показників фіброзування у хворих з неалкогольним стеатозом та неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ОЖ і патологією БТ залежно від наявності різної патології з боку біліарного тракту.

Література

1. Голованова Е.В. Механізми фіброзообразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии / Е.В. Голованова // *Consilium Medicum*. – 2014. – №8. – С. 52-59.
2. Винницкая Е. В. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени / Е. В. Винницкая, В. Н. Дроздов, Ю. М. Юнусова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2013. – №2. – С. 27-31.
3. Чеснокова Л.В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом / Л.В. Чеснокова, И.М.Петров, И.А.Трошина // *Ожирение и метаболизм*. – 2014. – №2. – С. 17-23.
4. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 №271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальністю Гастроентерологія».
5. Наказ МОЗ України від 06.08.2014 № 826 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит».
6. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев // *Лабор. дело*. – 1981. – № 5. – С. 284–285.
7. Macdonald G.A., Lucey M.K. Editorial: diet and liver disease – a glimpse in to the future / G.A. Macdonald, M.K. Lucey // *G. Clin. Gastroenterology*. – 1994. – P. 274 – 276.
8. Sowa J.P. Novel Algorithm for Non-Invasive Assessment of Fibrosis in NAFLD / J.P. Sowa, D. Heider, L.P. Bechmann, G. Gerken // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(4). – e62439.
9. Toouli James Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Toouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan // 2009. – 30p. – Access mode: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/22_obesity.pdf
10. Argo C.K. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M. Al-Osaimi [et. al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – V. 51. – P. 371–379.

Реферат

СОСТОЯНИЕ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ И СТЕАТОГЕПАТИТОМ С КОМОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ПАТОЛОГИЕЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА.

Филиппова А.Ю.

Ключевые слова: фиброз печени, показатели фиброзирования, неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, ожирение, индекс массы тела.

Цель – исследовать изменения показателей фиброзирования у больных с неалкогольным стеатозом (НАСП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Материалы и методы. Обследовано 200 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с ОЖ и патологией БТ, у которых во время сонографического или морфологического исследования биоптата печени были выявлены признаки стеатоза печени, в том числе у 100 больных – НАСП, у 100 – НАСГ. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ). ИМТ определяли по формуле Кетле. В зависимости от степени увеличения ИМТ каждая из групп больных с НАСП ($n=100$) и НАСГ ($n=100$) и сопутствующим ОЖ была распределена на три подгруппы: с ИМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – избыточная масса тела; с ИМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ОЖ I степени; с ИМТ 35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ОЖ II степени. Процессы фиброзирования оценивали по содержанию свободного оксипролина (ОПС), общего оксипролина (ОПО) и белковосвязывающего оксипролина (ОПБ). В крови содержание меди (Cu) исследовали, используя наборы биотеста “Lachema”, содержание гексозаминов (ГА) – по Римингтону. Результаты и их обсуждение. Установлено, что при рассмотрении показателей обмена соединительной ткани у больных из групп НАСП и НАСГ в сочетании с ОЖ и патологией БТ были отмечены характерные изменения большинства показателей обмена коллагена по сравнению с группой ПЗЛ и их зависимость от ИМТ. При межгрупповом сравнении показателей фиброзирования у больных из групп НАСП и НАСГ более существенные изменения ОПБ, ОПС, ОПО, ГА, Cu наблюдались у больных с сопутствующим ОЖ I и II степени. Повышение содержания ГА, Cu на фоне снижения ОПО и ОПС и повышения ОПБ подтверждает наличие расстройств между процессами ана- и катаболизма белковой части внеклеточного матрикса с формированием фиброза печени у больных с НАЖБП. Выводы. У больных с НАСП и НАСГ в сочетании с ОЖ и патологией БТ коморбидное течение заболевания было ассоциировано с существенными изменениями показателей фиброзирования, которые были зависимы от увеличения параметров ИМТ.

Summary

LIVER FIBROSIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF COMORBID OBESITY AND PATHOLOGY OF BILIARY TRACT

Filippova A. Yu.

Key words: liver fibrosis, indicators of fibrosis development, non-alcoholic hepatic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, obesity, body mass index.

The aim of this study is to explore changes indicating the development of fibrosis in patients with non-alcoholic steatosis (NAHS) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) against comorbid obesity (OB) and pathology of the biliary tract (PBT), depending on the body mass index (BMI). Materials and methods. The study involved 200 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and comorbid obesity and pathology of biliary tract who passed through ultrasound scanning and liver biopsy, and showed signs of hepatic steatosis, including 100 patients with NAHS, 100 with NASH. The control group consisted of 20 healthy individuals. BMI was calculated according to the Quetelet formula. Depending on the degree of increase in BMI, each groups of patients with NAHS ($n=100$) and NASH ($n=100$) and concomitant obesity were divided into three groups: overweight patients with BMI of 25-29.9 kg/m^2 , the patients with BMI of 30-34.9 kg/m^2 (obesity of I degree); the patients with BMI of 35-39.9 (obesity of II degree). The process of fibrosis development was evaluated according to the content of free oxypoline (OPF), total oxypoline (OPT) and protein-binding oxypoline (OPB). The blood content of copper (Cu) was investigated using Biotest “Lachema”, the content of hexosamines (HA) by using Rimington. Results. The analysis of indicators of connective-tissue metabolism in the patients NAHS and NASH and comorbidity of obesity and biliary tract pathology demonstrated marked characteristic changes in the most indicators of collagen metabolism. The cross-group comparison of indicators of the fibrosis development in patients NAHS and NASH shoed more substantial changes in OPF, OPT, OPB, HA, Cu, which were observed in the patients with concomitant obesity of I and II degree. The increase in the content of HA, Cu was registered against the decrease in OPF and OPT. An increase in OPB confirms the imbalance between ana- and catabolism of the protein portion of the extracellular matrix with the formation of liver fibrosis in the patients with NAFLD. Conclusions. In patients with NAHS and NASH and obesity and biliary tract pathology the comorbidity course was associated with significant changes in indicators of fibrosis that depends on the increase in the BMI parameters.