

УДК 616.36-003.826-099:547.262]-036

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЄДНАНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

О.Є. Самогальська, В.М. Мерецький, О.В. Баб'як

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Стаття присвячена дослідженню процесів ендотоксикозу та фіброгенезу, визначенню рівня лептину в умовах змішаної алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки. Встановлено, що наявність у хворих на алкогольний цирроз печінки супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки посилює інтенсивність процесів ендогенної інтоксикації фіброзування печінкової тканини, а рівень лептину в умовах змішаної патології може розглядатися як додатковий критерій несприятливого перебігу печінкової патології.

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, ендогенна інтоксикація, колаген, лептин.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

О.Е. Самогальская, В.М. Мерецкий, О.В. Бабьяк

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины, г. Тернополь, Украина

Статья посвящена исследованию процессов эндотоксикоза и фиброгенеза, определению уровня лептина в условиях сочетанной алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. Установлено, что наличие у больных алкогольным циррозом печени сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени усиливает интенсивность процессов эндогенной интоксикации, фиброзирование печеночной ткани, а уровень лептина в условиях комбинированной патологии может использоваться как дополнительный критерий неблагоприятного течения печеночной патологии.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, эндогенная интоксикация, коллаген, лептин.

PECULIARITIES OF THEN COURSE OF COMBINED ALCOHOLIC AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O.Y. Samogalskaya, V.M. Meretskoy, O.V. Babyak

Ternopil state medical university named after I.Y. Horbachevskyi, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

The article highlights the processes of endotoxemia and fibrogenesis, determination of leptin level in conditions of combined alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. Presence of accompanying non-alcoholic fatty liver disease in patients with alcoholic liver cirrhosis increases the intensity of endogenous intoxication, liver tissue fibrosis, and leptin levels under conditions of combined pathology can be regarded as an additional criterion of unfavorable liver disease course.

Key words: alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, endogenous intoxication, collagen, leptin.

Вступ. Алкогольна хвороба печінки (АХП) – це група захворювань із загальною етіологією, що протікають здебільшого субклінічно в певній послідовності (стеатоз, стеатогепатит та цироз). Алкогольне ураження печінки та його ускладнення залишаються однією з найчастіших в Європі та США причин смерті [1, 2]. Цій проблемі приділяється значна увага на щорічних конгресах Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the study of the liver, EASL) [3]. Відзначено, що алкоголь є головною причиною печінкової патології в Європі, при цьому було констатовано переважаючий ріст захворювань печінки алкогольного генезу в Східній Європі, хоча подібна динаміка спостерігається і в таких країнах, як Великобританія, Ірландія та Фінляндія. Простежена чітка і пряма кореляція кількості спожитого етанолу та смертності від

хвороб печінки в кожній країні Європейського Союзу [2-4].

Основними факторами ризику розвитку алкогольної хвороби печінки визнані: доза, характер і тривалість вживання алкоголю; генетичні фактори (активність ферменту алкогольдегідрогенази), жіноча стать, характер харчування, вживання гепатотоксичних препаратів, імунні фактори; а також соціально-побутові фактори, вік, початковий стан печінки [1, 4].

При дослідженні печінки осіб, які не зловживали алкоголем, в 1980 р. Ludwig J. і співавт. виявили гістологічну картину, ідентичну до алкогольного гепатиту. Динаміка цього етіологічного варіанта патології печінки, що отримав назву «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП), аналогічна алкогольному: жирова дистрофія печінки (неалкогольний стеатоз) – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – цироз печінки. Критеріями

діагнозу НАЖХП є [5]: дані пункційної біопсії - жирова дистрофія печінки або запальні зміни, подібні до алкогольного гепатиту; відсутність вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах; відсутність іншої патології печінки. Епідеміологічне співвідношення АБХ/НАЖХП становить 10-15:1. При пункційній біопсії з приводу дифузійної патології печінки НАСГ виявлений в 7-9% [6].

Традиційно виділяють 2 етапи (2 «поштовхи») патогенезу НАЖХП. Перший обумовлений порушенням вуглеводного і ліпідного обміну. При цьому відзначають високу роль інсулінорезистентності в патогенезі НАЖХП і НАСГ. Відзначено, що НАЖХП часто супроводжує метаболічний синдром, при якому інсулінорезистентність є провідною ланкою. Відповідно до етапів патогенезу виділяють первинну і вторинну НАЖХП. При первинній НАЖХП, коли етіологічними факторами є ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, дисліпідемія, виявляють високий вміст тригліцеридів, ліпопротеїнів і вільних жирних кислот (ВЖК) у крові та печінці. Накопичення ВЖК в печінці сприяє високому рівню інсуліну в крові; гіперінсулінізм, що супроводжує ожиріння, ЦД 2-го типу та метаболічний синдром, є патогенетичним фактором, оскільки інсулін стимулює синтез ВЖК, тригліцеридів, а також знижує швидкість β -окислення ВЖК і евакуації ліпідів з печінки. Передбачається, що «першим поштовхом» при первинному варіанті НАСГ стає нагромадження ВЖК в гепатоциті. ВЖК

є високореактивним субстратом перекисного окиснення ліпідів. Цей процес з утворенням активних радикалів призводить до пошкодження мітохондрій і клітинних мембран, розвитку ендотоксикозу.

Сформульовано уявлення про «другий поштовх», що приводить до НАСГ, і про вторинний варіант НАЖХП. В ролі індукторів, додаткових факторів «другого поштовху» розглядають вплив ліків, дефіцит в їжі антиоксидантів, гормональний дисбаланс. Список захворювань і ситуацій, при якому виникають «вторинні» НАЖХП і НАСГ, включає: синдром порушеного всмоктування, особливо при операціях з приводу ожиріння; інтенсивне зниження маси тіла; тривалі, незбалансовані парентеральні харчування; хвороби накопичення. Визначено також ліки, вживання яких вельми часто супроводжується розвитком НАСГ: аміодарон, глюкокортикостероїди, тетрациклін, нестероїдні протизапальні препарати, метотрексат, синтетичні естрогени, тамоксифен [3, 7, 8].

Науковими дослідженнями в гепатології останніх років доведена профіброгенна дія деяких факторів росту фібробластів, адипоцитокінів (лептин, адипонектин) та інших [9-12]. Зокрема, в низці робіт доведена роль лептину в розвитку алкогольної залежності, печінкової патології, ожиріння, метаболічного синдрому, що спонукало до вивчення його ролі при НАЖХП, особливо при неалкогольному стеатогепатиті [10, 13, 14]. Дослідження ролі лептину у прогресуванні печінкової

патології різної етіології, зв'язок з процесами ендогенної інтоксикації та фіброгенезом викликає значний інтерес і становить мету даної роботи.

Матеріали та методи досліджень.

У дослідженні брали участь 53 хворих зі встановленим алкогольним цирозом печінки. Умовою відбору хворих була відсутність важких супутніх захворювань, вірусної патології печінки, ВІЛ-інфікування і незначна тривалість ЦП (не більше 2 років від встановлення діагнозу). Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб.

У всіх хворих анамнестично встановлений чинник токсичного ураження. Всім хворим визначали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, проводили його інтерпретацію згідно з рекомендаціями ВООЗ. Серед обстежених хворих виділена перша група з нормальною масою тіла, яку вважали основною групою – пацієнти з «чистим» АЦП (n=24). Друга група – хворі на АЦП з надлишковою масою тіла за ІМТ, яких зараховували до групи порівняння – АЦП+НАЖХП (n=29). З метою формування однорідних груп за нозологічною формою захворювання для інтерпретації біохімічних та інструментальних методів обстеження нами у дослідження були включені хворі на ЦП в стадії субкомпенсації з мінімально або помірно вираженим ступенем активності.

Середній вік обстежених хворих становив $48,2 \pm 7,33$ років, тобто переважали пацієнти працездатного віку, що підкреслює не тільки медичне, а і соціальне значення проблеми діагностики і лікування захворювань печінки.

В обстежених хворих аналіз характеру клінічних проявів захворювання показав наявність астено-вегетативного, диспепсичного, больового, набряково-асцитичного синдромів, тощо. За умов поєднаної патології спостерігали найбільшу вираженість диспепсичного та набряково-асцитичного синдромів.

Відповідно до поставленої мети здійснювали визначення показників ендогенної інтоксикації за вмістом середніх молекул у сироватці крові за методом Н.І. Габрієлян і В.І. Ліпатової (1985) шляхом прямої спектрофотометрії при довжині хвилі 254 (MCM₁) та 280 нм (MCM₂); еритроцитарний індекс ендогенної інтоксикації (EIEI) – за методикою А.А. Тогайбаєва (1988). За допомогою методу імуноферментного аналізу (аналізатор «StatFax 303 Plus») визначали рівень колагена IV в сироватці крові за допомогою набору для імуноферментного аналізу фірми BSM Diagnostics; рівень лептину в сироватці крові – за допомогою набору реагентів для визначення лептину людини виробництва DBC, Канада, згідно з інструкцією виробника.

Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали з використанням двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною за рівня значущості $p < 0,05$. t-критерій Стьюдента застосовували лише в випадку нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою Р-критерію Фішера. В інших випадках для порів-

няння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Прогресування хронічної печінкової патології асоціюється з наростанням ендотоксикозу [15]. У результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих на АЦП та НАЖХП має місце формування синдрому «метаболічного» ендотоксикозу, що проявляється вірогідним підвищенням рівня його маркерів у сироватці крові, більш вираженим при наявності НАЖХП ($p < 0,05$) (табл. 1).

При аналізі рівня ІЕІЕ виявлено, що у хворих з НАЖХП він вірогідно відрізняється як від показника здорових осіб, так і пацієнтів з АХП ($p < 0,05$). Що стосується рівнів середньомолекулярних пептидів, вони виявилися підвищеними за умов обох

досліджуваних патологій у порівнянні з контролем, проте не встановлено вірогідної відмінності між показниками залежно від етіології патологічного процесу (табл. 1).

Враховуючи результати міжнародних мультицентрових досліджень, що виявили високу достовірність кореляції між активністю процесів фіброгенезу та рівнем колагена IV у сироватці крові [16, 17], дослідження і аналіз даного показника є важливим для оцінки стану хворих з патологією печінки (табл. 2).

При аналізі рівня колагена IV у хворих залежно від етіології не виявлено статистично вірогідної різниці, хоча показники в обох досліджуваних групах достовірно перевищували значення контролю. Проте при наявності НАЖХП у хворих зафіксовано найбільше зростання значення цього

Таблиця 1.

Рівень показників ендотоксикозу у хворих на АЦП та НАЖХП ($M \pm m$)

Група хворих	Показник		
	ІЕІЕ, %	СМП ₁ , ум. од.	СМП ₂ , ум. Од.
Здорові, n=20	27,25±1,22	334,12±2,46	147,50±1,23
АЦП, n=24	60,32±2,59*	565,25±15,32*	294,42±10,20*
НАЖХП+АЦП, n=29	68,84±1,69**/**	567,57±24,29*	300,73±8,28*

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з показником у здорових осіб ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на АЦП ($p < 0,05$).

Таблиця 2.

Рівень колагена IV у хворих на АЦП та НАЖХП ($M \pm m$)

Група хворих	Колаген IV, нг/мл
Здорові, n=20	85,47±6,78
АЦП, n=24	633,71±10,08*
НАЖХП+АЦП, n= 29	657,61±10,10*

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у здорових осіб ($p < 0,05$).

показника, що може свідчити про відповідні більш глибокі фібротичні процеси в печінковій тканині.

Дані про роль лептину у прогресуванні АХП та НАЖХП у доступній науковій літературі практично відсутні. Враховуючи це, нами проведено дослідження його рівня у хворих з патологією печінки різної етіології (табл. 3).

Аналіз рівня лептину у хворих виявив, що показник у пацієнтів за наявності НАЖХП вірогідно перевищував такий у хворих з АЦП ($p < 0,05$). Враховуючи те, що у здорових осіб рівень лептину залежить від статі, вважали доцільним провести інтерпретацію даних окремо в чоловіків та жінок. Аналізуючи отримані результати, встановили вірогідну різницю показника у чоловіків і жінок в обох групах хворих. Разом з тим рівень лептину за умов поєднаної патології статистично перевищував показники при «чистому» АЦП та показники здорових осіб як у чоловіків, так і у жінок ($p < 0,05$) (табл. 3).

Виявлені високі рівні лептину корелюють з більш високим рівнем показників ендотоксикозу, вмістом колагену, коефіцієнтом де Рітиса, що може використовуватися як додатковий

критерій несприятливого перебігу печінкової патології.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що поєднання патологій за умов надлишкової маси тіла спричиняє більш швидке прогресування патологічного процесу та поглиблює ступінь ураження (більш глибокі фібротичні процеси в печінковій тканині), що вимагає відповідно більш інтенсивного лікування і тривалого періоду спостереження. Виділення окремої групи хворих на АЦП з надлишковою масою тіла у поєднанні з високим рівнем лептину може бути доцільним у плані ефективної фармакотерапевтичної корекції алкогольної хвороби печінки.

Висновок. Наявність у хворих на АЦП супутньої НАЖХП посилює інтенсивність процесів ендогенної інтоксикації, пришвидшує фіброзування печінкової тканини. Раннє визначення рівня лептину в крові пацієнтів з ураженням печінки різної етіології може використовуватися як додатковий критерій несприятливого перебігу печінкової патології та слугувати підґрунтям для призначення адекватного лікування та профілактики ускладнень.

Таблиця 3.

Рівень лептину у хворих на АЦП та НАЖХП (M±m)

Група хворих	Лептин, нг/мл	
	Чоловіки	Жінки
Здорові, n=20	3,84±1,79	7,36±3,73
АЦП, n=24	4,02±0,16#	7,61±1,34**/#
НАЖХП+АЦП, n= 29	26,76±0,98*	75,32±2,47*/**

Примітки: * – різниця вірогідна, порівняно з показником у здорових осіб ($p < 0,05$);
 ** – різниця вірогідна, порівняно з показником у чоловіків ($p < 0,05$);
 *** – різниця вірогідна порівняно з показником хворих за наявності НАЖХП ($p < 0,05$).

Література

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н. В. Харченко, Н. Б. Губергриц. - Киев: Новый друк, 2009. - 180 с.
2. Эпидемиология алкогольной болезни печени / С. П. Сернов, В. Б. Лифшиц, В. Г. Субботина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - Т. 5, № 4. - С. 564-568.
3. Махов В.М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия [Электронный ресурс] / В. М. Махов // Лечащий врач. - 2012. - № 7. - Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/07/15435467/>
4. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит /Д. Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. - 2008. - № 4 (2). - С. 3–10.
5. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Consilium medicum. Гастроэнтерология. - 2012. - № 1. - С. 35–40.
6. Вовк Е. И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? / Е. И. Вовк // РМЖ. - 2011. - № 11. - С. 1038–1046.
7. Бабак О.Я. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии [Электронный ресурс] / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Новости медицины и фармации. - 2012. - № 8 (410). - Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29397>
8. Зайченко О.Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени / О. Е. Зайченко // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 1 (75). - С. 130-138.
9. Бабак М.О. Вміст адипоцитарних гормонів у хворих на ерозивну форму гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби залежно від індексу маси тіла / М. О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - № 1. - С. 38-43.
10. Бабак О.Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - № 5. - С. 5-12.
11. Бабак О.Я. Вплив сироваткового рівня адипонектину на вираженість неалкогольного стеатозу печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла / О. Я. Бабак, О. В. Колеснікова, І. В. Шуть // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - № 1. - С. 5-11.
12. Diagnosis of liver fibrosis / A. Di Sario, G. Feliciangeli, E. Bendia, A. Benedetti // Eur. RevMed. Pharmacol. Sci. - 2004. - Vol. 8, № 1. - P.11-18.
13. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, L.M. Alba, L.M. Petrovic [et al.] // J. Hepatol. - 2004. - Vol. 41, № 6. - P. 943-949.
14. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors / C. Yang, M. Zeisberg, B. Mosterman [et al.] // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 124, № 1. - P. 47-59.
15. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Карякина, С.В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - № 3. - С. 3-8.
16. Діагностичне значення показників фіброзування печінки хворих на алкогольну хворобу печінки / Н.Г. Вірстюк, О.І. Дельцова, А.Д. Захараш, С.Б. Герашенко // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник – Дніпропетровськ: Журфонд, 2011. – Випуск 45. - С.212-217.
17. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч. С. Павлов // Российский медицинский журнал. - 2007. - № 1. - С. 11-15.