



**І. Ю. Корнійчук<sup>1</sup>, О. С. Хухліна<sup>2</sup>,  
В. В. Вівсяник<sup>2</sup>, О. Я. Яцкевич<sup>1</sup>,  
І. М. Ковальська<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

## Особливості гомеостазу глюкози та ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня ожиріння

**Вступ.** Сучасна медицина розглядає ожиріння як самостійну багатобактерну, хронічну рецидивну хворобу, що потребує лікування з позиції доказової медицини під контролем лікаря. В економічно розвинутих країнах майже 50,0 % населення має надмірну масу тіла, з яких у 30,0 % спостерігається ожиріння. На цю недугу страждає 7,0 % населення земної кулі. Серед дорослого населення США кількість осіб із ожирінням зростає на 8,0 % через кожних 10 років. За прогнозами ВООЗ, якщо ожиріння зростатиме такими ж темпами, до 2030 р. 86,3 % населення США матиме надмірну масу тіла, а до 2048 р. 100,0 % дорослого населення потерпає від надмірної маси тіла чи ожиріння [3, 14]. Серед працездатного населення України надмірну масу тіла та ожиріння виявляють майже в 30,0 % випадків. Характерні для сучасного суспільства малорухливий спосіб життя, нераціональне харчування зі збільшенням кількості рафінованих продуктів, постійні психологічні стреси призводять до зростання частоти ожиріння серед осіб будь-якого віку, особливо молоді [4]. ВООЗ відзначає збільшення в Європі до 20,0 % дітей і підлітків із надмірною масою тіла та ожирінням. З'ясовано, що дитяче ожиріння є важливою патогенетичною ланкою виникнення ожиріння у дорослих [1, 3].

Серед ускладнень ожиріння істотне місце посідає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка суттєво знижує якість життя хворих, провокує порушення толерантності до глюкози, виникнення і наростання тяжкості печінково-клітинної недостатності [5, 10]. Частота виникнення НАЖХП у хворих на ожиріння становить 45,0–85,0 % [7].

Причиною НАЖХП у хворих на ожиріння є низка з'ясованих (інсулінорезистентність (ІР), порушення толерантності до глюкози, гіперглікозилювання структурних і транспортних білків, ліпідний дистрес-синдром, інтоксикація продуктами анаеробного гліколізу, оксидативний стрес, гепатотоксичність засобів подолання ІР) [2, 5, 8] і нез'ясованих чинників.

**Мета дослідження.** Дослідити особливості гомеостазу глюкози і ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня ожиріння.

**Матеріали й методи дослідження.** Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини [13], Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину [12] та відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю НАЖХП та ожиріння I–III ступенів обстежено (згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [6] і рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [9]) 120 хворих на НАЖХП на тлі ожиріння (62 жінки, 58 чоловіків, середній вік  $42,5 \pm 3,4$  року).

У 40 з них виявлено неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), який у 20 перебігав із коморбідним ожирінням I ступеня (група 1а), у 20 – з ожирінням II–III ступеня (група 1б), у 80 – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), із яких у 40 діагностовано ожиріння I ступеня (група 2), а в 40 – II–III ступеня (група 3). Групи хворих на НАСГ поділено на кластери: 2а і 3а – пацієнти з підвищеною активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ) крові до трьох норм (20 осіб), 2б і 3б – пацієнти, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) у яких перевищила верхню межу норми більш ніж утричі ( $p < 0,05$ ). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідних віку і статі.

Стан вуглеводного обміну визначали за показниками глікемії натще та через 2 год. після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест) –глюкозоокси-

дазним методом, за вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) – методом імуноферментного аналізу (ІФА), за вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) – за допомогою стандартних наборів реактивів Danush Ltd (м. Львів) за методом В. А. Корольова. Ступінь інсулінорезистентності визначали за величиною індексу маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг)/зріст<sup>2</sup> (м), співвідношення: обвід талії/обвід стегон; індексами ІР: співвідношення глюкози (ммоль/л) до інсуліну (мкОД/мл); індексом НОМА-ІР (D. R. Matthews et al.), показником чутливості периферійних тканин до інсуліну (S). Обчислення виконували за допомогою програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми Danush Ltd (м. Львів). Обчислювали також індекс атерогенності (ІА) за співвідношенням вмісту загального ХС/ЛПВГ.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Г. Хана – С. Шапіро – М. Уїлкі. Вірогідність різниці середнього арифметичного та похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною за показником значущості  $p < 0,05$ . t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок, яку перевіряли за допомогою F-критерію Р. Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Г. Манна – Д. Уїтні. Під час кореляційного аналізу визначали лінійний параметричний коефіцієнт кореляції К. Пірсона та непараметричний коефіцієнт кореляції рангів Ч. Спірмена. Математичну обробку отриманих результатів проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03 (S. Glantz, США).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для з'ясування патогенетичних механізмів виникнення і наростання тяжкості НАЖХП у хворих на ожиріння аналізували показники вуглеводного обміну, зокрема, гомеостазу глюкози, інсуліну та коефіцієнтів ІР у поєднанні з показниками ліпідного спектра крові через проведення бінарного кореляційного аналізу з маркерами основних біохімічних синдромів НАСП, стеатогепатиту залежно від ступеня ожиріння й активності цитолітичного синдрому.

Аналіз отриманих результатів показав вірогідне підвищення показників натщесерцевої глікемії у хворих на НАСП, причому показники глікемії зростали зі збільшенням ступеня ожиріння: на 19,9 % ( $p < 0,05$ ) у хворих групи 1а порівняно з групою контролю та на 24,1 % ( $p < 0,05$ ) у хворих групи 1б (табл. 1). Водночас у хворих групи 1а констатовано вірогідно вищі

показники постпрандіальної глікемії, які перевищували показники контролю на 21,9 % ( $p < 0,05$ ). У хворих групи 1б зареєстровано зростання глікемії натще на 46,5 % порівняно з показниками ПЗО ( $p < 0,05$ ), що також свідчить про залежність ступеня порушення толерантності до глюкози від ступеня ожиріння. Аналіз результатів дослідження вмісту HbA1c в сироватці крові як маркера тривалості персистенції та інтенсивності гіперглікемії показав вірогідне підвищення відносного вмісту HbA1c у хворих груп 1а і 1б відповідно на 21,9 і 26,0 % порівняно з ПЗО ( $p < 0,05$ ) (табл. 1), підтвердивши роль хронічної постпрандіальної гіперглікемії та посиленого глікозилювання транспортних білків у патогенезі НАСП у хворих на ожиріння.

Таблиця 1

**Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатоз печінки залежно від ступеня ожиріння (n; M ± m; p)**

| Показник                            | ПЗО,<br>n = 20 | НАСП, ож. I,<br>n = 20<br>(група 1а) | НАСП,<br>ож. II–III,<br>n = 20<br>(група 1б) |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------------------|--|
| Глюкоза натще, ммоль/л              | 5,13 ± 0,12    | 5,67 ± 0,12*                         | 5,89 ± 0,13*                                 |
| Глюкоза ПП, ммоль/л                 | 7,12 ± 0,32    | 7,97 ± 0,13*                         | 9,21 ± 0,12*/**                              |
| Інсулін натще, мкОД/л               | 9,85 ± 2,13    | 19,21 ± 0,13*                        | 23,73 ± 0,13*/**                             |
| Індекс ІР: глюкоза/інсулін          | 0,52 ± 0,01    | 0,29 ± 0,01*                         | 0,25 ± 0,01*/**                              |
| HbA1c, %                            | 5,07 ± 0,15    | 5,68 ± 0,15*                         | 6,05 ± 0,12*                                 |
| Індекс НОМА IR                      | 1,30 ± 0,02    | 2,60 ± 0,01*                         | 3,20 ± 0,02*/**                              |
| Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> | 24,09 ± 1,22   | 31,51 ± 2,13*                        | 35,38 ± 2,16*                                |

**Примітки:** \* – відмінності вірогідні порівняно з показниками здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих на НАСП групи 1а ( $p < 0,05$ ).

У результаті дослідження вмісту інсуліну в крові у хворих групи 1а виявлено вірогідну гіперінсулінемію, вищу за показник ПЗО в 1,9 разу ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих групи 1б вміст інсуліну в крові був вірогідно вищим (у 2,4 разу ( $p < 0,05$ )) (див. табл. 1), що вказує на роль гіперінсулінемії у виникненні НАСП.

Результати дослідження вмісту інсуліну в крові у хворих груп 2 і 3 показали вірогідну гіперінсулінемію, вищу за показник ПЗО у 2,2 разу ( $p < 0,05$ ) у хворих кластера 2а, тоді як у хворих кластера 2б вміст інсуліну в крові був вірогідно вищим (у 2,7 разу ( $p < 0,05$ )), 3а – у 3,3 разу ( $p < 0,05$ ), кластера 3б – у 4,0 разу ( $p < 0,05$ ) (табл. 2), що вказує на роль відносної інсулінової недостатності у виникненні НАСП у хворих на ожиріння.

Таблиця 2

Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від ступеня ожиріння (n; M ± m; p)

| Показник                            | ПЗО, n = 20  | НАСГ (кластер 2а), n = 20 | НАСГ (кластер 2б), n = 20 | НАСГ (кластер 3а), n = 20 | НАСГ (кластер 3б), n = 20 |
|-------------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Глюкоза натще, ммоль/л              | 5,13 ± 0,12  | 5,42 ± 0,12*              | 5,64 ± 0,15*              | 5,73 ± 0,15*              | 5,92 ± 0,14*              |
| Глюкоза ПП, ммоль/л                 | 7,12 ± 0,32  | 8,11 ± 0,13*              | 9,25 ± 0,12***            | 9,79 ± 0,11***            | 10,31 ± 0,11***/#         |
| Інсулін натще, мкОД/л               | 9,85 ± 2,13  | 21,21 ± 1,14*             | 26,43 ± 1,13***           | 32,14 ± 1,25***           | 39,09 ± 1,34***/#         |
| Індекс ІР: глюкоза/інсулін          | 0,52 ± 0,02  | 0,26 ± 0,01*              | 0,21 ± 0,01***            | 0,18 ± 0,01***            | 0,15 ± 0,01***/#          |
| НьА1с, %                            | 5,07 ± 0,15  | 5,71 ± 0,25*              | 6,09 ± 0,32***            | 6,12 ± 0,26***            | 6,34 ± 0,18***            |
| Індекс НОМА ІR                      | 1,30 ± 0,02  | 2,80 ± 0,01*              | 3,50 ± 0,02***            | 4,20 ± 0,02***            | 5,10 ± 0,02***/#          |
| Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> | 24,09 ± 1,22 | 32,30 ± 1,33*             | 35,13 ± 1,16*             | 32,52 ± 1,06*             | 36,21 ± 1,02*             |

**Примітки:** \* – відмінності вірогідні порівняно з показниками здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих на НАСГ кластера 2а ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих на НАСГ кластера 2б ( $p < 0,05$ ); # – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих на НАСГ кластера 3а ( $p < 0,05$ ).

Обчислення індексів ІР у хворих груп 2 і 3 показало наявність істотної периферійної ІР тканин, вищої, ніж у хворих на НАСП. Показник ІМТ у хворих кластера 2а перевищував контроль на 34,0 % ( $p < 0,05$ ), 2б – на 46,4 % ( $p < 0,05$ ), 3а – на 35,5 % ( $p < 0,05$ ), 3б – на 50,9 % ( $p < 0,05$ ).

За результатами обчислення індексу F. Саго у хворих кластера 2а індекс ІР був нижчим за показник ПЗО в 1,8 разу ( $p < 0,05$ ), а індекс НОМА ІR був вищим у 2,2 разу порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). У хворих кластера 2б індекс F. Саго знижувався удвічі ( $p < 0,05$ ), а індекс НОМА ІR перевищив показник у контролі у 2,7 разу ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2). У хворих групи 3 індекс F. Саго був нижчим у хворих кластера 3а порівняно з показником ПЗО у 2,7 разу ( $p < 0,05$ ), а індекс НОМА ІR – вищим у 3,2 разу порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). У хворих кластера 3б індекс F. Саго був нижчим від ПЗО у 3,1 разу ( $p < 0,05$ ), а індекс НОМА ІR перевищив показник у контролі у 3,9 разу ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2). Бінарний кореляційний аналіз між показниками гомеостазу глюкози та ступенем ожиріння показав наявність сильного кореляційного взаємозв'язку між показниками постпрандіальної глюкози та ІМТ ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом у крові Нь А1с та ІМТ ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом у крові

інсуліну натще та ІМТ ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ), показником НОМА ІR та ІМТ ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ), а також між показниками гомеостазу глюкози й активністю цитолітичного синдрому стеатогепатиту (АсАТ): зі вмістом у крові постпрандіальної глюкози та ІМТ ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом у крові Нь А1с та ІМТ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом у крові інсуліну натще та ІМТ ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ), показником НОМА ІR та ІМТ ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналіз проведених досліджень ліпідного спектра крові показав, що у хворих груп 1а і 1б вміст загальних ліпідів крові збільшувався у середньому в 1,7 і 2 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з ПЗО (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатоз печінки залежно від ступеня ожиріння (n; M ± m; p)

| Показники                | ПЗО, n = 20 | НАСП (група 1а), n = 20 | НАСП (група 1б), n = 20 |
|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| Загальні ліпіди, ммоль/л | 5,23 ± 0,12 | 9,36 ± 0,02*            | 10,21 ± 0,05***         |
| Загальний ХС, ммоль/л    | 4,72 ± 0,10 | 8,17 ± 0,10*            | 8,52 ± 0,25*            |
| ТГ, ммоль/л              | 1,45 ± 0,03 | 2,97 ± 0,11*            | 3,45 ± 0,13*            |
| ЛПВГ, ммоль/л            | 1,40 ± 0,05 | 1,060 ± 0,009*          | 0,94 ± 0,02***          |
| ЛПНГ, ммоль/л            | 2,47 ± 0,03 | 6,14 ± 0,03*            | 7,28 ± 0,05***          |
| ІА                       | 3,37 ± 0,03 | 7,71 ± 0,03*            | 9,06 ± 0,05***          |

**Примітки:** \* – відмінності вірогідні порівняно з групою здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих на НАСП групи 1а ( $p < 0,05$ ).

Водночас у хворих кластерів 2а і 2б зареєстровано загальну гіперліпідемію, що перевищувала показник у контролі в 1,8 і 1,9 разу ( $p < 0,05$ ) і вірогідно відрізнялася між собою (табл. 4). У хворих кластерів 3а і 3б зареєстровано вірогідне зростання вмісту у крові загальних ліпідів у 1,5 та 1,6 разу порівняно з ПЗО ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці. Дослідження вмісту у крові загального ХС натще виявило достовірну гіперхолестеролемію у всіх групах порівняння ( $p < 0,05$ ), яка у групах 1а і 1б перевищувала вміст ПЗО у 1,7 і 1,8 разу ( $p < 0,05$ ), хворих кластера 2а – у 1,6 разу ( $p < 0,05$ ), у хворих кластера 2б – у 1,7 разу ( $p < 0,05$ ), а у хворих кластера 3а – в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ), хворих кластера 3б – в 1,6 разу з наявністю вірогідної міжгрупової різниці між кластерами 2а і 2б, 2а і 3а, 3а і 3б ( $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни були зареєстровані в групах щодо показників вмісту в крові ТГ, які перевищували показник норми у 2,0 та 2,4 разу відповідно у хворих груп 1а і 1б, в 1,9 і 2,1 разу – у хворих кластера 2а ( $p < 0,05$ ) і 2б ( $p < 0,05$ ) та в 1,8 і 1,9 разу – у хворих кластера 3а ( $p < 0,05$ ) і 3б ( $p < 0,05$ ) (табл. 3, 4). Подібні закономірності спостеріга-

лися щодо вмісту ЛПНГ: у хворих груп 1а і 1б вміст ЛПНГ перевищував показник ПЗО відповідно у 2,4 і 2,9 разу ( $p < 0,05$ ), у хворих кластерів 2а і 2б – у 2,4 і 2,7 разу ( $p < 0,05$ ), у хворих кластерів 3а і 3б – в 1,8 і 2,2 разу ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідних змін між групами 1а і 1б, кластерами 2а і 2б, 3а і 3б ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4

**Показники ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від ступеня ожиріння ( $n$ ;  $M \pm m$ ;  $p$ )**

| Показники                   | ПЗО,<br>$n = 20$ | НАСГ<br>(кластер<br>2а),<br>$n = 20$ | НАСГ<br>(кластер<br>2б),<br>$n = 20$ | НАСГ<br>(кластер<br>3а),<br>$n = 20$ | НАСГ<br>(кластер 3б),<br>$n = 20$ |
|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Загальні ліпіди,<br>ммоль/л | 5,23 ± 0,12      | 9,29 ± 0,02*                         | 9,78 ± 0,05 **                       | 7,59 ± 0,13 ***                      | 8,24 ± 0,34 **/#                  |
| Загальний ХС,<br>ммоль/л    | 4,62 ± 0,10      | 7,32 ± 0,25 *                        | 8,05 ± 0,10 **                       | 6,48 ± 0,11 ***                      | 7,43 ± 0,24 */#                   |
| ТГ,<br>ммоль/л              | 1,45 ± 0,03      | 2,74 ± 0,11*                         | 3,04 ± 0,13*                         | 2,57 ± 0,08*                         | 2,77 ± 0,04*                      |
| ЛПВГ,<br>ммоль/л            | 1,40 ± 0,05      | 1,060 ± 0,009*                       | 0,84 ± 0,02 **                       | 0,750 ± 0,005 ***                    | 0,680 ± 0,007 **/#                |
| ЛПНГ,<br>ммоль/л            | 2,47 ± 0,03      | 5,84 ± 0,03*                         | 6,58 ± 0,05 **                       | 4,38 ± 0,07 ***                      | 5,36 ± 0,02 **/#                  |
| ІА                          | 3,37 ± 0,03      | 6,91 ± 0,03*                         | 9,58 ± 0,05 **                       | 8,64 ± 0,05 ***                      | 10,93 ± 0,03 **/#                 |

**Примітки:** \* – відмінності вірогідні порівняно з показниками здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих на НАСГ кластера 2а ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих на НАСГ кластера 2б ( $p < 0,05$ ); # – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих на НАСГ кластера 3а ( $p < 0,05$ ).

Вміст у крові протиатерогенних ліпопротеїнів – ЛПВГ у хворих групи 1а був вірогідно нижчим на 24,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником у ПЗО, у хворих групи 1б – на 32,9 % ( $p < 0,05$ ), у хворих кластера 2а – на 24,3 % ( $p < 0,05$ ), у хворих кластера 2б – на 40,0 % ( $p < 0,05$ ), у хворих кластера 3а – на 46,4 % ( $p < 0,05$ ), максимальне зниження спостерігалось у хворих кластера 3б – на 51,4 % ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці між показниками в групах порівняння ( $p < 0,05$ ).

Обчислення індексів, які вказують на дисліпідемію, показало вірогідне зростання показника співвідношення ЛПНГ/ЛПВГ: у хворих групи 1а – у 3,2 разу ( $p < 0,05$ ), у хворих групи 1б – в 4,3 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником у ПЗО, що свідчить про об'єктивно значну роль дисліпідемії у патогенезі НАСП.

Максимальне зростання коефіцієнта дисліпідемії спостерігалось у хворих кластера 3б – в 4,4 разу ( $p < 0,05$ ) та 3,2 разу ( $p < 0,05$ ) у хворих кластера 3а порівняно з показником коефіцієнта дисліпідемії у ПЗО. У хворих групи 2 коефіцієнт зростав відповідно у 3,1 і 4,3 разу ( $p < 0,05$ ). Виявлені зміни є найбільш агресивними чинниками ризику атеросклеротичного ураження

судин, тканинної гіпоксії, ішемії гепатоцитів та їх апоптозу. Наявність статистично значущої різниці показників гіперхолестеролемії, підвищення вмісту в крові ЛПНГ та зниження вмісту в крові ЛПВГ доводить їх важливе значення у виникненні НАСП і НАСГ та їх наростанні.

Підтвердженням ролі гіпер- і дисліпідемії в патогенезі НАСП та НАСГ у хворих на ожиріння стало вірогідне зростання показника ІА (див. табл. 3, 4). Так, у хворих групи 1а цей показник перевищив показник ПЗО у 2,3 разу ( $p < 0,05$ ), хворих групи 1б – у 2,7 разу ( $p < 0,05$ ). Максимальний показник ІА виявили у хворих кластерів 2б і 3б – у 2,8 і 3,2 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з ПЗО на протигагу зростанню у 2,1 і 2,6 разу ( $p < 0,05$ ) у хворих кластерів 2а і 3а. Отже, у хворих на НАСП вміст у крові компонентів ліпідного спектра зростає з підвищенням ступеня ожиріння. У хворих на НАСГ ступінь гіперліпідемії за всіма показниками ліпідного спектра зростає з підвищенням ступеня ожиріння (ІМТ) і знижувався зі зростанням ступеня активності цитолітичного синдрому (АсАТ) НАСГ.

Проведений бінарний кореляційний аналіз між показниками ліпідного гомеостазу та ступенем ожиріння (ІМТ) доводить наявність щільного кореляційного взаємозв'язку з показниками вмісту у крові ТГ ( $r = 0,69, p < 0,05$ ), ХС ( $r = 0,71, p < 0,05$ ), ЛПНГ ( $r = 0,76, p < 0,05$ ), ЛПВГ ( $r = -0,78, p < 0,05$ ), а також між показниками ліпідного гомеостазу й активністю цитолітичного синдрому стеатогепатиту (АсАТ): зі вмістом у крові ТГ ( $r = -0,62, p < 0,05$ ), ХС ( $r = -0,77, p < 0,05$ ), ЛПНГ ( $r = -0,79, p < 0,05$ ), ЛПВГ ( $r = -0,72, p < 0,05$ ).

Проведений бінарний кореляційний аналіз показників виявленого у хворих на ожиріння ліпідного дистрес-синдрому з універсальним показником периферійної тканинної ІР – НОМА ІР показав істотно вищий ступінь щільності визначених кореляційних взаємозв'язків. Зокрема, констатовано взаємозалежність високої сили між НОМА ІР та вмістом у крові ТГ ( $r = 0,88, p < 0,05$ ), загального ХС ( $r = 0,85, p < 0,05$ ), ЛПНГ ( $r = 0,89, p < 0,05$ ), ЛПВГ ( $r = -0,83, p < 0,05$ ). Це, по-перше, доводить, що ліпідний дистрес-синдром є наслідком і провідним проявом ІР як основного компонента метаболічного синдрому, по-друге, вказує на причинно-наслідковий зв'язок із наростанням НАЖХП.

**Висновки.** У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки показник постпрандіальної гіперглікемії, гіперінсулінемії, ступені глікозилювання гемоглобіну та інсулінорезистентності (НОМА ІР) зростали прямо пропорційно до ступеня ожиріння (НОМА ІР та індекс маси тіла ( $r = 0,71, p < 0,05$ )) й активності цитолізу (аспартатамінотрансфераза та НОМА ІР ( $r = 0,67, p < 0,05$ )). Показники вмісту продуктів посиленого ліполізу вісцеральних жирових депо: гіпертріацилгліцеролемії, гіперхолестеролемії, холестеролу ліпопротеїнів низької густини, а також дефіциту вмісту в крові холестеролу ліпопротеїнів високої густини зростали з підвищенням ступеня ожиріння (індекс маси тіла зі вмістом у крові тріацилгліцеролів ( $r = 0,69, p < 0,05$ ), холестеролу ( $r = 0,71, p < 0,05$ ), ліпопротеїнів низької

густини ( $r = 0,76, p < 0,05$ ), ліпопротеїнів високої густини ( $r = -0,78, p < 0,05$ ) і знижувалися зі зростанням ступеня активності цитолітичного синдрому неалкогольного статогепатиту (аспартатамінотрансфераза зі

вмістом у крові триацилгліцеролів ( $r = -0,62, p < 0,05$ ), холестеролу ( $r = -0,77, p < 0,05$ ), ліпопротеїнів низької густини ( $r = -0,79, p < 0,05$ ), ліпопротеїнів високої густини ( $r = -0,72, p < 0,05$ )).

### Список літератури

1. Беловол АН, Князькова ИИ. Ожирение: терапевтические подходы к ведению пациентов. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013;2(65):30–38 (Belovol AN, Knyazkova II. Obesity: therapeutic approaches to patient management. Medical Aspects of Women's Health. 2013;2(65):30-38). (Russian).
2. Гриневич ВВ, Сас ЕИ. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-социальные аспекты проблемы. Российские медицинские вести. 2010;15(1):54–62 (Grinevich VB, Sas EI. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical and social aspects of the problem. Russian Medical News. 2010;15(1):54-62). (Russian).
3. Єрмоленко НО, Зарунда ОІ, Голик ІВ. Ожиріння – проблема сучасності. Медсестринство. 2016;1:23–26 (Yermolenko NO, Zarunda OI, Golik IV. Obesity is a problem of the present. Nursing. 2016;1:23-26). (Ukrainian).
4. Москаленко ВФ, Грузева ТС, Галієнко ЛІ. Особливості харчування населення України та їх вплив на здоров'я. Науковий вісник Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. 2009;3:64–73 (Moskalenko VF, Gruziev TS, Galienko LI. Features of nutrition of the population of Ukraine and their impact on health. Scientific Herald NMU them. O. O. Bohomolets. 2009;3:64-73). (Ukrainian).
5. Павлов ЧС, Кузнецова ЕА, Арсланян МГ, Семенович МЧ, Глушенков ДВ, Николенко ВН. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные концепции этиологии, патогенеза, диагностики, лечения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017;12(2):230–234 (Pavlov ChS, Kuznetsova EA, Arslanian MG, Semenistaya MCh, Glushenkov DV, Nikolenko VN. Non-alcoholic fatty liver disease: modern concepts of etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. Medical Vesnik of the North Caucasus. 2017;12(2):230-234). (Russian). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12066>
6. Хобзей МК, Харченко НВ, Ліщишина ОМ та ін. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [Інтернет]. Режим доступу: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20141106\\_0826.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20141106_0826.html) (Hobsey MK, Kharchenko NV, Lyshyshyn OM et al. Unified clinical protocol "Nonalcoholic steatohepatitis". Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated 06.11.2014. [Internet]. Available from: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20141106\\_0826.htm](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20141106_0826.htm)). (Ukrainian).
7. Фадєєнко ГД, Нікіфорова ЯВ. Профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Здоров'я України XXI сторіччя. 2016;2:51–53 (Fadeenko GD, Nikiforova YaV. Prevention of progression of non-alcoholic fatty liver disease. Health of Ukraine XXI Century. 2016;2:51-53). (Ukrainian).
8. Angulo P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. Hepatology. 2011;53(6):1792-1794. <https://doi.org/10.1002/hep.24403>
9. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Am J Gastroenterol. 2012;107(6):811-826. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.128>
11. Khukhlina OS, Antoniv AA, Dudka IV, Dudka TV, Mandryk OE. The state of blood lipid spectrum and the indicators of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and hypertensive disease. World of Medicine and Biology. 2018;2(64):85-88. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-2-64-85-88>
12. Portaluppi F, Touitou Y, Smolensky MH. Ethical and methodological standards for laboratory and medical biological rhythm research. Chronobiol Int. 2008;25(6):999-1016. <https://doi.org/10.1080/07420520802544530>
13. Schoukens P. The right to access health care: health care according to European social security law instruments. Med Law. 2008;27(3):501-533.
14. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic, Obesity. 2008;16(10):2323-2330. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.351>

Стаття надійшла до редакції журналу 15.02.2019 р.

## Особливості гомеостазу глюкози та ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня ожиріння

І. Ю. Корнійчук, О. С. Хухліна, В. В. Вівсяник,  
О. Я. Яцкевич, І. М. Ковальська

**Вступ.** Кількість хворих із ожирінням невпинно зростає як в Україні, так і у світі. Серед ускладнень ожиріння істотне місце посідає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка суттєво знижує якість життя хворих, провокує порушення толерантності до глюкози, виникнення й наростання тяжкості печінково-клітинної недостатності.

**Мета.** Дослідити особливості гомеостазу глюкози і ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня ожиріння.

**Матеріали й методи.** Обстежено 120 хворих на НАЖХП з коморбідним ожирінням. У 40 з них виявлено неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), який у 20 перебігав з коморбідним ожирінням I ступеня (група 1а), у 20 – з ожирінням II–III ступенів (група 1б). Обстежено 80 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Усім хворим поставлено фоновий діагноз ожиріння: 40 – I ступеня (група 2), 40 – II–III ступеня (група 3). Групи хворих на НАСГ своєю чергою поділено на кластери: 2а і 3а – пацієнти із НАСГ з підвищенням активності АсАТ крові до трьох норм (20 осіб), 2б і 3б – пацієнти, в яких активність АлАТ перевищила верхню межу норми більш ніж утричі ( $p < 0,05$ ). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідних віку і статі.

**Результати.** Отримані результати свідчать, що у більшості обстежених хворих на НАЖХП з коморбідним ожирінням однією з найбільш метаболічно значимих передумов виникнення є ліпідний дистрес-синдром. Максимальне зростання коефіцієнта дисліпідемії спостерігається у хворих на НАСГ п.а. із ожирінням II–III ступенів (у 4,4 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з ПЗО). Високий ступінь сили взаємозв'язку між показниками імунорезистентності (ІР) та вмістом у крові ХС, ТГ, ЛПНГ вказує на метаболічну залежність виникнення НАЖХП та ІР: між НОМАІР і вмістом у крові ТГ ( $r = 0,88, p < 0,05$ ), ХС ( $r = 0,85, p < 0,05$ ), ЛПНГ ( $r = 0,89, p < 0,05$ ), ЛПВГ ( $r = -0,83, p < 0,05$ ). Це, по-перше, доводить, що ліпідний дистрес-синдром є наслідком і провідним проявом ІР, як основного компонента метаболічного синдрому, по-друге, підтверджує причинно-наслідковий зв'язок із наростанням тяжкості НАЖХП.

**Висновки.** У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з коморбідним ожирінням зафіксовано істотне підвищення показників постпрандіальної гіперглікемії, гіперінсулінемії, ступеня глікозильовання гемоглобіну та інсулінорезистентності (НОМА ІР) гіпертріацилгліцеролемії, гіперхолестеролемії, холестеролу ліпопротеїнів низької густини, а також дефіцит вмісту в крові холестеролу ліпопротеїнів високої густини, що збільшувалися прямо пропорційно до ступеня ожиріння й активності цитолізу і зменшувались зі зростанням ступеня активності цитолітичного синдрому неалкогольного стеатогепатиту.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, індекс маси тіла, індекс атерогенності, інсулінорезистентність.

## Features of Glucose Homeostasis and Blood Lipid Spectrum in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Depending on the Obesity Degree

I. Korniiichuk, O. Khukhlina, V. Vivsyannuk, O. Yatskevych, I. Kovalska

**Introduction.** The increase of the number of obese patients is growing steadily not only in Ukraine but also in the world. In the economically developed countries, almost 50.0 % of the population are overweight, including 30.0 % - obese. Among the able-bodied population of Ukraine, overweight and obesity are detected in almost 30.0 % of cases. Typical for a modern society, sedentary lifestyle, inappropriate nutrition with an increase in the number of refined products, constant psychological stress lead to an increase in the incidence of obesity among people of all ages, especially young people. WHO notes the increase in the amount of children and adolescents with overweight and obesity to 20.0 % in Europe. It has been found that childhood obesity is an important pathogenic component of obesity in adults. Among the complications of obesity, non-alcoholic fatty liver disease, the occurrence of which significantly reduces the life quality of patients, contributes to the development of glucose tolerance disorders, development and progression of hepatic-cellular insufficiency.

**The aim of the study.** To study the features of glucose homeostasis and blood lipid spectrum in patients with nonalcoholic liver disease depending on the obesity degree.

**Materials and methods.** After obtaining a written consent for conducting the comprehensive survey in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and relevant laws of Ukraine, 120 patients (62 women, 58 men, mean age -  $42.5 \pm 3.4$  years) with NAFLD and obesity were screened in a randomized manner with the preliminary stratification by the presence of NAFLD and obesity of I-III degrees. Among them, 40 patients have non-alcoholic liver steatosis (NALS), of which 20 people have I degree obesity (1a), another 20 patients - II-III obesity (1b). 80 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) were examined. In all the patients the diagnosis of obesity was established: 40 patients have I degree (2<sup>nd</sup> group), 40 people - II-III degree (3<sup>rd</sup> group). Groups of patients with NASH, in turn, were divided into clusters: 2a and 3a - patients with NASH and the increased AST activity in blood up to 3 times higher than norm (20 people), 2b and 3b – patients, AST activity in which exceeded the upper limit of norm more than in 3 times ( $p < 0.05$ ). The control group consisted of 20 practically healthy persons (PHPs) of the corresponding age and gender.

**Results.** The obtained data testify that the lipid distress syndrome in the majority of the examined patients with NAFLD and obesity is one of the most metabolically important prerequisites for the development. The maximum increase of the dyslipidemia coefficient is observed in patients with NASH with the highest increase of AST activity in case of II-III degree obesity (in 4.4 times ( $p < 0.05$ ) compared to the PHP. The high degree of correlation between the IR indices and the content of cholesterol, TG, and LDL indicates the metabolic dependence of the development of NAFLD and IR: between HOMA IR and the content of TG in the blood ( $r = 0.88, p < 0.05$ ), cholesterol ( $r = 0.85, p < 0.05$ ), LDL ( $r = 0.89, p < 0.05$ ), HDL ( $r = -0.83, p < 0.05$ ), which proved firstly, that the lipid distress syndrome is the consequence and the leading manifestation of IR as a main component of the metabolic syndrome, and secondly, indicates a causal relationship with the development of NAFLD.

**Conclusions.** In patients with non-alcoholic fatty liver disease comorbid with the obesity, the significant increase of the levels of postprandial glycemia, insulinemia, hemoglobin glycosylation degree and insulin resistance (HOMA IR), hypertriacylglycerolemia, hypercholesterolemia, cholesterol content in low density lipoproteins, and a lack of cholesterol content in high-density lipoproteins, which increase directly in proportion to the degree of obesity, with the progression of NALS to NASH and the increase of the cytolytic syndrome activity in case of non-alcoholic steatohepatitis.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, non-alcoholic liver steatosis, obesity, body mass index, atherogenicity index, insulin resistance.