

# ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТОЗ ТА СТЕАТОГЕПАТИТ

*Г.Д. Фадєєнко, В.А. Чернишов, І.Е. Кушнір, В.М. Чернова*

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, Харків

**Ключові слова:** вторинна дисліпопротеїдемія, порівняльна характеристика, стеатогепатоз, стеатогепатит.

Добре відомо, що печінка відіграє ключову роль у обміні ліпідів: у ній синтезуються холестерин (ХС), жирні кислоти, гормоноподібні речовини ліпідної природи, а також складні ліпіди та ліпопротеїди [1]. Отож порушення функціонального стану печінки може сприяти розвитку дисліпопротеїдемії (ДЛП) і, навпаки, ДЛП, котре виникає внаслідок впливу різних екзо- і ендогенних чинників, може негативно впливати на печінку, а саме призводити до жирової інфільтрації печінки (стеатогепатозу) і в подальшому — стеатогепатиту [7]. При жировій дистрофії печінки пошкоджуються мітохондрії та лізосоми гепатоцитів, порушується перетворення вільних жирних кислот (ВЖК), які згодом призводять до холестази і збільшення синтезу ліпідів [2]. Оскільки спочатку накопичення жиру в гепатоцитах може не спричиняти порушення їхніх функцій, а подальші морфофункціональні зміни можуть зумовити хронічний стеатогепатит, важливо дослідити стан ліпідного обміну при стеатогепатозі і стеатогепатиті.

Мета роботи — надати порівняльну характеристику стану ліпідного обміну у хворих на стеатогепатоз та стеатогепатит.

## Матеріали та методи дослідження

У клініці Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України обстежено 36 пацієнтів (33 чоловіки і 3 жінки) віком від 19 до 75 років, у середньому ( $45,4 \pm 2,8$ ) року. У 13 (36,1%) із них виявлено стеатогепатоз, у решти — 23 (63,9%) — стеатогепатит. Серед хворих на стеатогепатоз було 12 чоловіків і 1 жінка віком від 24 до 75 років, у середньому ( $47,3 \pm 3,5$ ) року. Стеатогепатит діагностовано у 21 чоловіка і 2 жінок віком від 19 до 61 року, в середньому ( $43,6 \pm 2,1$ ) року.

Для біохімічного дослідження кров брали з ліктьової вени вранці натще (не раніш як за 12 год після їди).

Для оцінки функціонального стану печінки в сироватці крові визначали рівні печінкових трансаминаз, лужної фосфатази, білірубину та його фракцій, а також показник тимолової проби. Вміст печінкових трансаминаз, тобто аспартат- і аланін-амінотрансфераз (АсАТ, АлАТ), білірубину та його фракцій, вивчали спектрофотометричним методом, лужної фосфатази (ЛФ) — ферментативним на автоаналізаторі, показник тимолової проби (ТП) — турбодиметричним методом [3].

У всіх пацієнтів ферментативним методом на автоаналізаторі «Humareader» (фірма «Human», Німеччи-

на) визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) з використанням набору реактивів фірми «Human» (Німеччина). Концентрацію холестерину в ліпопротеїдах низької щільності (ХС ЛПНЩ) вираховували за формулою W.T. Friedewald у ммоль/л:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22).$$

Концентрацію холестерину в ліпопротеїдах дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за співвідношенням ТГ/2,22. Холестериновий коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.М. Климова:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}.$$

Фенотип ДЛП встановлювали за класифікацією D.S. Fredrickson з доповненнями [4]. Для характеристики впливу змін у печінці на ліпідний обмін додатково вираховували коефіцієнти:

$$K_1 = \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ЗХС} \text{ та } K_2 = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ},$$

де  $K_1$  відображує холестеринацепторні властивості ЛПВЩ, а  $K_2$  — концентрацію в сироватці крові ХС не — ЛПВЩ.

Стеатогепатоз діагностували на підставі ультразвукового дослідження (апарат «Алока», Японія). Цей метод дає змогу не тільки оцінити стан печінки (як морфологію, так і акустичні властивості), а й виявити відхилення з боку жовчного міхура, судин печінки та підшлункової залози. Діагноз стеатогепатиту констатували за поєднання ультразвукових ознак жирової дистрофії печінки з підвищеним рівнем печінкових трансаминаз.

Математичну обробку даних виконано з використанням статистичної програми «Statistica». Достовірність різниці оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

## Результати та їхнє обговорення

Аналіз поширення ДЛП у хворих на стеатогепатоз і стеатогепатит (табл. 1) свідчить, що досить часто спостерігається в обох групах ізольована гіперхолестеринемія (ГХС) або Іа тип ДЛП (30,8 та 52,2% відповідно). Змішаний варіант ДЛП (фенотипи ІІб, ІІа + гіпоальфахолестеринемія (ГАХС), ІІб + ГАХС, ІV + ГАХС) переважно спостерігався у пацієнтів зі стеатогепатозом (46,1%). У хворих на стеатогепатит змішану ДЛП виявлено в 39,1% випадків. Особливістю цієї групи пацієн-

Таблиця 1. Поширення дисліпопротеїдемії при стеатогепатозі й стеатогепатиті

Фенотип ДЛП	Група обстежених	
	Стеатогепатоз (n = 13)	Стеатогепатит (n = 23)
Нормоліпідемія	3 (23,0)	2 (8,7)
IIa тип	4 (30,8)	12 (52,2)
IIb тип	3 (23,0)	2 (8,7)
IV тип	—	2 (8,7)
IIa + ГАХС	1 (7,7)	—
IIb + ГАХС	1 (7,7)	2 (8,7)
IV + ГАХС	1 (7,7)	2 (8,7)
III + ГАХС	—	1 (4,3)

Примітка. В дужках наведено кількість пацієнтів у відсотках.

тів був один випадок рідкісного фенотипу ДЛП (III) в поєднанні з ГАХС, який виявлено у хворого з вторинним інсулінозалежним цукровим діабетом 2 типу.

Отже, найпоширенішими фенотипами ДЛП при стеатогепатозі та стеатогепатиті є ізольована ГХС та змішана дисліпопротеїдемія — ГАХС, що поєднується з ГХС і/або гіпертригліцеридемією (ГТГ). Змішана ДЛП частіше буває у хворих на стеатогепатоз, ізольована ж ГХС характерна для стеатогепатиту.

За даними літератури [8], гіперліпідемію (ГТГ і ГХС) виявляють приблизно у 20% хворих на неалкогольний стеатогепатит. Як свідчать результати нинішнього дослідження, ДЛП взагалі спостерігали у 10 (76,9%) із 13 пацієнтів зі стеатогепатозом та у 21 (91,3%) із 23 хворих на стеатогепатит. Можливо, що збільшення загальної частоти ДЛП та частоти поширення її окремих фенотипів зумовлено в цьому разі насамперед малою кількістю спостережень.

Відомо, що печінка відіграє велику роль у обміні ліпідів. Гепатоцити захоплюють ліпіди з кровоплину й піддають метаболічним змінам. У печінці утворюються й окиснюються ТГ, синтезуються фосфоліпіди, ХС, ефіри ХС, жирні кислоти, ліпопротеїди, катаболізуються 30—50% ЛПНЩ і 10% ЛПВЩ. Нагромаджується жир у цитоплазмі гепатоцитів за переважання швидкості утворення в печінці ТГ над швидкістю їхньої утилізації [5, 10].

Вище зазначалося, що порушення функціонального стану печінки позначається на метаболізмі і синтезі ліпідів, сприяючи появі вторинної ДЛП.

Аналіз показників функції печінки у хворих на стеатогепатоз (табл. 2) свідчить про достовірне підвищення рівнів АсАТ (в 3,9 разу;  $P < 0,001$ ) і АлАТ (в 4,3 разу;  $P < 0,001$ ) при стеатогепатиті порівняно зі стеатогепатозом. Отримані дані узгоджуються з точкою зору про найчастіше підвищення активності сироваткової АсАТ у 2—3 рази і АлАТ — у 2—10 разів при стеатогепатиті [6]. За активністю ЛФ групи хворих не відрізнялися. Незначна тенденція до її підвищення (на 6,1%;  $P > 0,05$ ) частіше спостерігалася при стеатогепатиті, що узгоджується з даними літератури про помірне збільшення вмісту ЛФ лише у 40—60% хворих на неалкогольний стеатогепатит [9].

Показник ТП мав тенденцію до підвищення (на 30,6%;  $P > 0,05$ ) при стеатогепатиті, хоча порушення білковосинтетичної функції печінки майже не характерне для неалкогольного стеатогепатиту [6].

За рівнями загального білірубину групи не відрізнялися. Ймовірно, це свідчить про зменшення в умовах жирової дистрофії потреби печінки в екзогенному ХС, який надходить із кровоплину в складі ЛПНЩ.

Стан ліпідного обміну у хворих на стеатогепатит порівняно зі стеатогепатозом (табл. 3) характеризувався тенденцією до підвищення рівня ЗХС на 12,5% ( $P > 0,05$ ), достовірним зниженням сироваткового вмісту ХС ЛПВЩ (на 17,6%;  $P < 0,05$ ), достовірним підвищенням рівня ТГ (на 44,5%;  $P < 0,05$ ) та холестеринного КА (на 58,0%;  $P = 0,05$ ), достовірним зменшенням коефіцієнту  $K_1$  (на 22,2%;  $P = 0,05$ ), що свідчить на користь зниження ХС-акцепторних властивостей ЛПВЩ. Спостерігалася тенденція до підвищення концентрації в сироватці крові ХС не — ЛПВЩ (на 18,1%;  $P > 0,05$ ). Про це свідчила відповідна динаміка коефіцієнта  $K_2$ . За рівнем ХС ЛПНЩ групи па-

Таблиця 2. Функціональний стан печінки у хворих на стеатогепатоз і стеатогепатит ( $M \pm m$ )

Показник	Група обстежених		P
	Стеатогепатоз (n = 13)	Стеатогепатит (n = 23)	
АсАТ, ммоль/л	0,19 ± 0,03	0,74 ± 0,08	< 0,001
АлАТ, ммоль/л	0,35 ± 0,06	1,51 ± 0,2	< 0,001
ЛФ, нмоль/лхс	1775,8 ± 144,6	1884,3 ± 143,2	> 0,05
ТП, од.	2,35 ± 0,5	3,07 ± 0,6	> 0,05
Загальний білірубін, ммоль/л	10,5 ± 0,9	10,9 ± 0,8	> 0,05

Таблиця 3. Стан ліпідного обміну у хворих на стеатогепатоз і стеатогепатит (M ± m)

Показник	Група обстежених		P
	Стеатогепатоз (n = 13)	Стеатогепатит (n = 23)	
ЗХС, ммоль/л	5,6 ± 0,3	6,3 ± 0,3	> 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08 ± 0,08	0,89 ± 0,04	< 0,05
КА, од.	4,5 ± 0,3	7,11 ± 1,3	0,05
ТГ, ммоль/л	2,0 ± 0,1	2,89 ± 0,4	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,74 ± 0,2	3,64 ± 0,7	> 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,9 ± 0,05	1,3 ± 0,2	0,05
ХС ЛПВЩ/ЗХС (K <sub>1</sub> )	0,18 ± 0,01	0,14 ± 0,02	0,05
ЗХС — ХС ЛПВЩ (K <sub>2</sub> )	4,74 ± 0,3	5,6 ± 0,5	> 0,05

цієнтів не відрізнялися, що може вказувати на порушення рецепторного катаболізму як ЛПНЩ, так і ЛПДНЩ в умовах жирової дистрофії печінки. Підтвердженням цьому може бути також тенденція до зростання коефіцієнта  $K_2 = \text{ХС (ЛПДНЩ + ЛПНЩ)}$  за рахунок достовірного підвищення вмісту ХС у ЛПДНЩ (на 44,4%;  $P = 0,05$ ) на тлі аналогічного збільшення сироваткової концентрації ТГ (на 44,5%;  $P < 0,05$ ). Збільшення вмісту в сироватці крові ТГ при стеатогепатиті порівняно зі стеатогепатозом, певно, вказує на роль ВЖК як можливого патогенетичного чинника стеатогепатиту та ГТГ [10].

Помітніше зниження рівня ХС ЛПВЩ при стеатогепатиті можна пояснити як зменшенням продукції ЛПВЩ в умовах ГТГ унаслідок зниження кліренсу ЛПДНЩ, так і зниженням ХС-акцепторних властивостей ЛПВЩ, про що свідчать зміни коефіцієнта  $K_1$ .

На участь жирової дистрофії печінки в генезі вторинної ДЛП може вказувати наявність у обох групах залежності між рівнями АлАТ і ЗХС ( $r = 0,471$ ;  $P < 0,05$  для стеатогепатозу і  $r = 0,483$ ;  $P < 0,05$  — для стеатогепатиту), АлАТ і ХС не — ЛПВЩ ( $r = 0,443$ ;  $P < 0,05$  і  $r = 0,522$ ;  $P < 0,01$  відповідно). У хворих на стеатогепатит простежується зворотний зв'язок між рівнями АлАТ і ХС ЛПВЩ ( $r = -0,419$ ;  $P < 0,05$ ). Рівні ЛФ і загального білірубину корелювали з концентрацією ХС у складі ЛПНЩ лише при стеатогепатиті ( $r = 0,461$ ;  $P < 0,05$  і  $r = 0,423$ ;  $P < 0,05$  відповідно).

Отже, нагромадження жирів у печінці, яке призводить до запалення, а також запалення цього органа з будь-яких інших причин, зумовлюють порушення функції гепатоцитів і сприяють розвитку вторинної ДЛП.

Асоціація підвищення рівня АлАТ з тенденцією до збільшення сироваткового вмісту ЗХС за рахунок ХС не — ЛПВЩ поряд зі зниженням концентрації ХС у складі ЛПВЩ дає змогу припустити, що при стеатогепатиті більшою мірою, ніж при стеатогепатозі, порушується рецепторний катаболізм ЛПНЩ і ЛПДНЩ та зменшується продукція печінкою ЛПВЩ. Жирова дистрофія гепатоцитів у поєднанні із запальною реакцією, можливо, зменшує потребу печінки в ХС як субстраті для синтезу жовчних кислот, про що свідчать наявність в обох групах хворих ГХС та існування при стеатогепатиті кореляційного зв'язку між рівнями ЛФ, загального білірубину і сироватковим умістом ХС ЛПНЩ.

Таким чином, порівняльна характеристика стану ліпідного обміну у хворих на стеатогепатоз та стеатогепатит свідчить про те, що запальні зміни в гепатоцитах, уражених жировою дистрофією, сприяють посиленню вторинної ДЛП.

#### Висновки

1. Найпоширенішими фенотипами ДЛП при стеатогепатозі та стеатогепатиті є ізольована гіперхолестеринемія й змішана дисліпопротеїдемія (гіпоальфа-холестеринемія в поєднанні з гіперхолестеринемією і/або гіпертригліцеринемією). Змішана ДЛП частіше буває у хворих на стеатогепатоз, ізольована ж гіперхолестеринемія характерна для стеатогепатиту.

2. Запальні зміни в гепатоцитах, уражені жировою дистрофією, сприяють посиленню вторинної ДЛП, що виявляється тенденцією до збільшення сироваткового вмісту загального ХС за рахунок ХС не — ЛПВЩ поряд зі зниженням концентрації ХС у складі ЛПВЩ.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты и обмен липидов // Здоров'я України.— 2004.— № 10 (95).— С. 4.
2. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия // Практикующий врач.— 2002.— № 1.— С. 36—38.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике.— Элиста: АПП «Джангар», 1999.— 250 с.

4. Лутай М.І. Дисліпідемії: клінічне значення та класифікації // Нова медицина.— 2003.— № 4 (9).— С. 16—21.
5. Медведь В.І., Грицай І.М. Діабетична гепатопатія // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 1 (15).— С. 95—99.
6. Степанов Ю.М., Филлипова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 1 (15).— С. 17—24.
7. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія.— 2003.— № 3 (13).— С. 9—17.

8. Angulo P., Lindor K. Non-alcoholic fatty liver disease. Qu. adrenial review // J. Gastroenterol and Hepatol.— 2002.— Suppl. 17.— P. S 187—191.

9. James O.F.W. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. In Leuschner U., James O.F.W., Dancydier H. (eds). Steatohepa-

titis (NASH and ASH), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.— 2001.— P. 37—39.

10. Pessayre P., Mansouri A., Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanism // In: Hepatology.—2000.— P. 57—76.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ СО СТЕАТОГЕПАТОЗОМ И СТЕАТОГЕПАТИТОМ

**Г.Д. Фадеенко, В.А. Чернышов, И.Э. Кушнир, В.М. Чернова**

Цель работы — дать сравнительную характеристику состояния липидного обмена у больных стеатогепатозом и стеатогепатитом.

Обследовано 36 пациентов (33 мужчины и 3 женщины) в возрасте от 15 до 75 лет в Институте терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины. У 13 (36,1%) из них выявлен стеатогепатоз, у остальных 23 (63,9%) — стеатогепатит. Уровни печеночных трансаминаз (аспартат- и аланин-аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ)), билирубина и его фракций определяли спектрофотометрическим методом, щелочной фосфатазы (ЩФ) — ферментативным методом на автоанализаторе, показатель тимоловой пробы — турбодиметрическим методом. У всех больных ферментативным методом на автоанализаторе определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по стандартным формулам. Для диагностики стеатогепатоза использовали ультразвуковой метод.

Как свидетельствуют результаты исследования, дислипидопропротеидемия (ДЛП) была у 10 (76,9%) из 13 пациентов со стеатогепатозом и у 21 (91,3%) больной из 23 со стеатогепатитом. Смешанная ДЛП чаще встречалась при стеатогепатозе, в то время как изолированная гиперхолестеринемия — при стеатогепатите. При стеатогепатите в сравнении со стеатогепатозом наблюдалась тенденция к повышению уровня ОХС на 12,5% ( $P > 0,05$ ) и ХС не-ЛПВП — на 18,1% ( $P > 0,05$ ). Выявлено достоверное снижение содержания в сыворотке крови ХС ЛПВП (на 17,6%;  $P < 0,05$ ), повышение уровней ТГ и ХС ЛПОНП (на 44,5%;  $P < 0,05$ ), холестеринного КА (на 58,0%;  $P = 0,05$ ), снижение соотношения ХС ЛПВП / ОХС (на 22,5%;  $P = 0,05$ ).

В обеих группах больных прослеживалась прямая зависимость между уровнями АлАТ и ОХС ( $r = 0,471$ ;  $P < 0,05$  при стеатогепатозе и  $r = 0,483$ ;  $P < 0,05$  — при стеатогепатите), АлАТ и ХС не — ЛПВП ( $r = 0,443$ ;  $P < 0,05$  и  $r = 0,522$ ;  $P < 0,01$  соответственно). У больных со стеатогепатитом уровень АлАТ обратно коррелировал с содержанием в сыворотке ХС ЛПВП ( $r = -0,471$ ;  $P < 0,05$ ), а уровни ЩФ и общего билирубина прямо коррелировали с ХС ЛПНП ( $r = 0,461$ ;  $P < 0,05$  и  $r = 0,423$ ;  $P < 0,05$  соответственно).

Таким образом, воспалительные изменения в гепатоцитах, пораженных жировой дистрофией, способствуют усилению вторичной ДЛП, что проявляется тенденцией к увеличению в сыворотке крови ОХС за счет ХС не-ЛПВП наряду со снижением содержания ХС в составе ЛПВП.

## THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF LIPID EXCHANGE STATE IN PATIENTS WITH STEATOHEPATOSIS AND STEATOHEPATITIS

**G.D. Fadeenko, V.A. Chernyshov, I.E. Kushnir, V.M. Chernova**

The aim of work is to give comparative characteristics of lipid exchange state in patients with steatohepatosis and steatohepatitis.

36 patients (33 males and 3 females) aged 19 to 75 years old (average age  $45.4 \pm 2.8$  years) were examined at the clinics of Research Institute of Therapy named after L.T. Malaya. Steatohepatosis was revealed in 13 (36.1%) of cases and steatohepatitis in the rest of 26 (63.9%) cases. Hepatic aminotransferases (AsAT, AlAT), bilirubin fractions were detected by spectrophotometric method, level of alkaline phosphatase — by enzyme assay and timole test — by turbodimetric method. Serum concentrations of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high — density lipoprotein cholesterol (HDL — C) were measured by enzyme method on the autoanalyser. Low — density lipoprotein cholesterol (LDL — C), very low — density lipoprotein cholesterol (VLDL — C) and coefficient of atherogenity (CA) were evaluated by standard formulas. Ultrasound method was used for diagnostics of fatty liver. The results show that dyslipoproteinemia (DLP) was in 10 (76.9%) of 13 patients with steatohepatosis and in 21 (91.3%) patients of 23 with steatohepatitis. Mixed DLP was more often at steatohepatosis, while isolated hypercholesterolemia — at steatohepatitis. At steatohepatitis in comparison with steatohepatosis the trend was observed to the increase of TCI level by 12.5% ( $P > 0.05$ ) and non- HDL — C — by 18.1% ( $P > 0.05$ ). The significant decrease of blood serum levels of HDL — C (by 17.6%;  $P < 0.05$ ), increase of TG and (by 44.5%;  $P < 0.05$ ), cholesterol KA (by 58.0%;  $P = 0.05$ ), decrease of HDL — C / TC (by 22.5%;  $P = 0.05$ ) have been established.

Thus inflammatory changes in hepatocytes, injured with fatty dystrophy, favor the enhancement of secondary DLP, that becomes apparent in the trend to the increase of blood serum TCI in account of non-HDL and CI level in composition of HDL.