



О.Я. Бабак, О.В. Колесникова,
К.О. Просоленко, І.В. Шуть

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України»,
Харків

Особливості метаболічних порушень та зміни маркерів фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу на тлі метаболічного синдрому

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, фіброз печінки, метаболічні порушення.

На сьогодні спостерігається зростання кількості пацієнтів із хронічними гепатитами, що неминуче призводить до збільшення кількості пацієнтів з цирозом печінки (ЦП) і гепатоцелюлярною карциномою [1, 8]. При цьому одне з провідних місць у структурі хронічних захворювань печінки займає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка часто асоціюється з метаболічним синдромом (МС) [3]. Результати досліджень свідчать, що майже 20 % населення потерпають від НАЖХП та 3 % — від неалкогольного стеатогепатиту. При цьому ця група пацієнтів є групою високого ризику щодо розвитку ЦП [4]. Популяційні дослідження дають змогу зробити висновок, що майже 80 % криптогенних ЦП є наслідком НАЖХП [1, 7]. Прогресування неалкогольного стеатогепатиту як одного з виявів НАЖХП залежить від активності запального (дистрофічного) процесу та інтенсивності фібротворення [4]. Визначення та моніторинг фіброзу печінки (ФП) є одним із найважливіших аспектів у терапії пацієнтів з НАЖХП на тлі МС [1]. Згідно із сучасним уявленням серологічні маркери ФП поділяють на прямі, що відображують метаболізм позаклітинного матриксу, і непрямі, які свідчать про порушення функції печінки при виразному ФП або ЦП [4, 6, 8]. При цьому серед непрямих маркерів перевагу надають оцінці співвідношення АСТ/АЛТ, визначенню кількості тромбоцитів та протромбінового часу (ПЧ) [5]. Серед великої кількості прямих марке-

рів добре досліджені гіалуронова кислота (ГК) та тканинний інгібітор металопротеїназ-1 (ТІМР-1) [2, 5, 9].

Мета роботи — дослідити особливості метаболічних порушень та стан фібротворення в печінці пацієнтів з НАЖХП на тлі МС.

Матеріали та методи

Обстежено 40 хворих на НАЖХП на тлі МС. Вивчали клініко-біохімічні особливості основних варіантів НАЖХП, неалкогольного стеатозу (НАСЗ) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), показники ліпідного, вуглеводного, ферментативного обміну, стан інсулінорезистентності та оцінювали ФП за допомогою непрямих (співвідношення АСТ/АЛТ, кількість тромбоцитів та ПЧ) і прямих (вміст ГК та ТІМР-1) маркерів фіброзу у хворих на НАЖХП.

Діагностику МС проводили згідно з критеріями IDF, 2005. Для верифікації діагнозу НАЖХП застосовували біохімічні, імуноферментні та інструментальні методи дослідження, які давали змогу оцінити функціональний стан печінки. Біохімічні показники крові визначали за стандартними методиками, які є найінформативнішими для НАСЗ та НАСГ: визначали рівні амінотрансферази (АСТ, АЛТ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), білірубину, осадкові проби (тимолову), білковий спектр крові (вміст альбумінів і гамма-глобулінів), протромбіновий індекс (ПІ) за допомогою

колориметра фотоелектричного КФК-2. У всіх пацієнтів ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalyzer визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) з використанням набору реактивів фірми Human (Німеччина). Вміст холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ, ммоль/л) обчислювали за формулою W.T. Friedewald.

Для визначення ГК використовували метод твердофазового ферментного аналізу, за якого використовують білок, який зв'язує ГК, — НАВР. Зокрема, брали нативний білок, що зв'язує ГК — НАВР, отриманий із хрящів бика для специфічного зв'язування ГК в лунці та кон'югат фермент-НАВР для виявлення і вимірювання ГК, яка зв'язалася.

Дослідження ТІМР-1 проводили імуноферментним методом (Elisa) за допомогою набору реактивів BioSource Hu Tissue Inhibitor of Metaloproteinases-1, USA.

Рівень глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Для довгострокового глікемічного контролю визначали глікозилований гемоглобін (HbA_{1c}) за допомогою набору «Реагент» (за реакцією з тіобарбітуровою кисло-

тою). Індекс інсулінорезистентності розраховували за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \text{інсулін} \cdot \text{глюкоза} / 22,5.$$

Для діагностики НАСЗ використовували ультразвуковий метод дослідження. НАСГ діагностували в разі поєднання ультразвукових ознак жирової дистрофії печінки з підвищенням вмісту печінкових трансаміназ.

Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковій діагностичній системі Phillips IU-22 (США).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica-6.0. Розходження між порівнюваними показниками вірогідні, якщо значення більше або дорівнює 95 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Проаналізовано стан ліпідного, вуглеводного обміну, функціональних проб печінки співвідношення АСТ/АЛТ, кількості тромбоцитів та рівнів ГК і ТІМР-1 у хворих на НАСЗ та НАСГ на тлі МС.

У табл. 1 представлено основні біохімічні характеристики обстежених хворих залежно від стадії хвороби. Середній вік пацієнтів з НАСЗ

Таблиця 1. Клініко-біохімічні особливості та маркери ФП залежно від стадії НАЖБХП (М ± m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	НАСЗ (n = 22)	НАСГ (n = 18)
Вік, роки	43,6 ± 6,8	40,4 ± 15,6*	46,5 ± 13,6**
Стать	12 (60 %)	10 (45,5 %)	11 (61,1 %)
ІМТ	24,1 ± 1,5	25,9 ± 3,8*	29,3 ± 3,7**
Ожиріння	—	12 (54,5 %)	13 (72,2 %)
Цукровий діабет	—	3 (13,6 %)	9 (50 %)
Гіперліпідемія	—	15 (68,1 %)	8 (44,4 %)
Гіпертензія	—	5 (22,7 %)	7 (38,8 %)
НОМА-IR	1,4 ± 1,2	1,9 ± 1,7*	5,4 ± 2,1**
АСТ, ммоль/л	0,45 ± 0,06	0,68 ± 0,09*	0,92 ± 0,5**
АЛТ, ммоль/л	0,58 ± 0,09	0,9 ± 0,4*	1,26 ± 0,8**
АСТ/АЛТ	0,77 ± 0,2	0,83 ± 0,30	0,89 ± 0,35*
ГГТП, МЕ/л	45 ± 17,5	78 ± 66*	69 ± 80**
ТГ, ммоль/л	1,8 ± 0,4	3,1 ± 0,3*	4,52 ± 0,8**
ЗХС, ммоль/л	4,5 ± 0,8	6,8 ± 0,4*	7,0 ± 0,5*
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	224 ± 25	252 ± 40*	200 ± 51**
↑ ПЧ, %	72,6 ± 2,5	97,9 ± 4,0*	83,2 ± 12,8**
Глюкоза, ммоль/л	4,2 ± 0,8	6,59 ± 1,2*	7,02 ± 0,8*
↑ HbA _{1c} , %	3,9 ± 0,4	5,1 ± 0,6*	6,9 ± 2,3**
ГК, нг/мл	22,4 ± 15,0	30,7 ± 28,0*	41,9 ± 37,8**
ТІМР-1, нг/мл	140,5 ± 23,5	136,6 ± 22,5*	129,9 ± 36,8**

Примітка. * Різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи.

** Різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих із НАСЗ.

становив ($40,4 \pm 15,6$) року, а з НАСГ — ($46,5 \pm 13,6$) року. Такі метаболічні ознаки, як ожиріння, гіпертензія, цукровий діабет і показник інсулінорезистентності, спостерігалися частіше у пацієнтів НАСГ. При цьому вірогідно вищими були показники ІМТ, артеріального тиску, НОМА-ІR, які характеризують основні компоненти МС при НАСГ. Навпаки, гіперліпідемія превалювала в пацієнтів з НАСЗ — 68,1 %, тоді як зміни ліпідограми спостерігалися лише у 44,4 % пацієнтів з НАСГ. Ймовірно, це пов'язано з тим, що у міру посилення тяжкості патологічного процесу при НАЖХП з трансформацією в НАСГ не тільки дисліпідемія, а й інші метаболічні чинники відіграють роль у прогресуванні хвороби.

Щодо функціонального стану печінки спостерігалася вірогідна різниця між активністю цитолізу в пацієнтів з НАСЗ та НАСГ. Співвідношення АСТ/АЛТ було вище у при НАСГ і становило $0,89 \pm 0,35$ ($p < 0,05$). Разом із цим у хворих з НАСГ спостерігалася вірогідне зниження рівня тромбоцитів порівняно з контрольним значенням і збільшення ПЧ ($p < 0,05$). Оскільки співвідношення АСТ/АЛТ, кількість тромбоцитів і ПЧ розглядають як непрямі маркери ФП, можна припустити,

що група пацієнтів з НАСГ є групою ризику щодо формування фібротичних змін печінки.

Підтвердженням цьому є вірогідне підвищення у пацієнтів з НАСГ прямого маркера фіброгенезу (рівня ГК) у 2 рази порівняно з контрольним значенням і зниження маркера фібринолізу ТІМР-1 не тільки порівняно з контролем, але й з показниками групи з НАСЗ. Таким чином, отримано непрямі та прямі докази того, що у пацієнтів з групи НАСГ є ФП.

Проаналізовано стан ліпідного, вуглеводного обмінів, функціональних проб печінки, співвідношення АСТ/АЛТ, кількість тромбоцитів, ГК та ТІМР-1 у хворих на НАЖХП залежно від компонентів МС.

У табл. 2 представлено основні біохімічні характеристики хворих.

Під час аналізу метаболічних показників виявлено, що найчастіше в обох групах виявляли ожиріння і гіперліпідемію. При цьому у пацієнтів з понад двома компонентами МС вони становили 87,5 і 70,8 % відповідно. З меншою частотою спостерігалися такі клінічні ознаки, як цукровий діабет (54,1 %) і артеріальна гіпертензія (45,8 %). Вірогідна різниця простежувалася під час оцінки стану інсулінорезистентності —

Таблиця 2. Клініко-біохімічні особливості та маркери ФП у пацієнтів з НАЖХП залежно від кількості компонентів МС ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Два компоненти МС (n = 16)	Понад два компоненти МС (n = 24)
Вік, роки	43,6 ± 6,8	39,2 ± 8,6*	44,4 ± 10,9**
Стать	12 (60 %)	8 (50 %)	18 (75 %)
ІМТ	24,1 ± 1,5	28,4 ± 4,5*	33,3 ± 4,2**
Ожиріння	—	9 (56,3 %)	21 (87,5 %)
Цукровий діабет	—	2 (12,5 %)	13 (54,1 %)
Гіперліпідемія	—	9 (56,3 %)	17 (70,8 %)
Гіпертензія	—	5 (31,25 %)	12 (45,8 %)
НОМА-ІR	1,4 ± 1,2	2,79 ± 1,2*	5,2 ± 2,4**
АСТ, ммоль/л	0,45 ± 0,06	0,64 ± 0,08*	0,78 ± 0,9**
АЛТ, ммоль/л	0,58 ± 0,09	0,8 ± 0,4*	1,1 ± 0,8*
АСТ/АЛТ	0,77 ± 0,2	0,81 ± 0,2	0,79 ± 0,35
ГГТП, МЕ/л	45 ± 17,5	78 ± 66*	69 ± 80**
ТГ, ммоль/л	1,8 ± 0,4	2,36 ± 0,8*	4,1 ± 0,2**
ЗХС, ммоль/л	4,5 ± 0,8	4,85 ± 0,9	5,78 ± 0,9**
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	224 ± 25	248 ± 40*	190 ± 48**
↑ ПЧ, %	72,6 ± 2,5	87,2 ± 3,5*	80,2 ± 8,8**
Глюкоза, ммоль/л	4,2 ± 0,8	4,6 ± 0,5	7,0 ± 2,9**
↑ НbA _{1c} , %	3,9 ± 0,4	4,9 ± 1,1*	6,98 ± 1,8**
ГК, нг/мл	22,4 ± 15,0	24,6 ± 18,4	54,97 ± 39,2**
ТІМР-1, нг/мл	140,5 ± 23,5	160,2 ± 14,8*	119,0 ± 32,4**

Примітка. * Різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи.

** Різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих із НАСЗ.

НОМА-IR. Якщо цей показник у групі з двома компонентами МС становив $2,79 \pm 1,2$, то в групі з понад двома компонентами — $5,2 \pm 2,4$.

У міру наростання компонентів МС помічено вірогідне підвищення рівнів АЛТ, АСТ і ГГТП — показників функціональної активності гепатоцитів, спостерігалися гіпертригліцеридемія та гіперхолестеринемія — ознаки дисліпідемії, а також гіперглікемія і підвищення рівня HbA1c — показників, які відображають декомпенсацію вуглеводного обміну.

Важливо зазначити істотне зниження рівня тромбоцитів і ПЧ у пацієнтів з понад двома компонентами МС порівняно з показниками пацієнтів з двома компонентами МС, за одночасного підвищення концентрації ГК до ($54,97 \pm 39,2$) нг/мл і зниження ТІМР -1 до ($119,0 \pm 32,4$) нг/л ($p < 0,05$).

Таким чином, у міру збільшення рівнів компонентів метаболічного синдрому посилюється не тільки глибина порушень у ліпідному, ензиматичному та вуглеводному обмінах, що є важли-

вою патогенетичною ланкою розвитку та прогресування НАЖХП на тлі МС, а й візуалізуються прямі та непрямі ознаки фіброзу печінки.

Висновки

У пацієнтів з НАЖХП на тлі МС спостерігаються зміни не тільки у функціональних пробах печінки, а й у ліпідному та вуглеводному обмінах.

У пацієнтів з НАСГ на тлі МС порівняно з НАСЗ показники інсулінорезистентності, активності цитолітичного синдрому, співвідношення АСТ/АЛТ були вірогідно вищими, тоді як гіперліпідемія превалювала при НАСЗ.

Кількість тромбоцитів зменшується від групи пацієнтів з НАСЗ до групи пацієнтів з НАСГ, а також у міру приєднання компонентів МС, що розглядається як непрямий маркер фібротворення.

Помічено вірогідне підвищення прямого маркера фіброзу печінки — гіалуронової кислоти та зниження маркера фібринолізу — ТІМР-1 у пацієнтів з НАСГ і в групі хворих з понад двома компонентами МС.

Список літератури

1. Angulo P, Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 45.— P. 846—854.
2. Attallah A., Toson E., El-Waseef A. et al. Discriminant function based on hyaluronic acid and its degrading enzymes and degradation products for differentiating cirrhotic from non-cirrhotic liver diseased patients in chronic HCV infection // *Clin. Chim. Acta.*— 2006.— Vol. 369.— P. 66—72.
3. Cales P., Laines F., Boursier J. et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD // *J. Hepatol.*— 2007.— Vol. 50.— P. 165—173.
4. Charlton M. Noninvasive indices of fibrosis in NAFLD: starting to think about a three-hit (at least) phenomenon // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 102, Is. 2.— P. 409—411.
5. Geramizadeh B., Janfeshan K., Saberfiroozi M. Serum hyaluronic acid as a noninvasive marker of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B // *Saudi J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14.— P. 174—177.
6. Guha I.N., Parkes J., Roderick P. et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // *Hepatology*.— 2008.— Vol. 47, N 2.— P. 455—460.
7. Rosenberg W.M., Voelker M., Thiel R. et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study // *Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 127 (6).— P. 1704—1713.
8. Sakugawa H., Nakayoshi T., Kobashigawa K. et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 11 (2).— P. 255—259.
9. Dos Santos V.N., Leite-Mor M.M.B., Kondo M. Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease // *Braz. J. Med. Biol. Res.*— 2005.— Vol. 38 (5).— P. 747—753.

О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.А. Просоленко, И.В. Шуть Особенности метаболических нарушений и изменения маркеров фиброза печени у больных с неалкогольной жировой болезнью на фоне метаболического синдрома

В статье представлены результаты исследований, которые позволили выявить у пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома не только изменения в функциональных пробах печени, но и существенные нарушения в липидном и углеводном обменах. Показано, что пациенты с НАСГ по сравнению с больными с НАСЗ имеют более высокие показатели инсулинорезистентности, активности цитолитического синдрома, соотношение АСТ/АЛТ, тогда как гиперлипидемия превалировала при НАСЗ. Отмечено достоверное повышение прямого маркера фиброза печени — гиалуронової кислоти, непрямых маркеров (АСТ/АЛТ и тромбоцитов) и достоверное снижение маркера фибринолиза — ТІМР-1 у пациентов с НАСГ, а также у больных при более двух компонентах метаболического синдрома.

O.Ya. Babak, O.V. Kolesnikova, K.O. Prosolenko, I.V. Shut

Peculiarities of the metabolic disorders and liver fibrosis markers in patients with the nonalcoholic fatty liver disease against the background of metabolic syndrome

The article present the results of investigations that enables to expose not only alterations in the liver functional tests but also significant imbalances of lipid and carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease against the background of metabolic syndrome. It has been shown that patients with non-alcoholic steatohepatitis in comparing with steatosis have higher indexes of insulin resistance, activity of cytolytic syndrome, AST/ALT ratio, whereas hyperlipidemia predominated in the group with steatosis. The results showed the significant increase of direct liver fibrosis marker – hyaluronic acid, indirect markers – AST/ALT ratio and platelet level, and significant decline of fibronolysis marker – TIMP-1 in patients with non-alcoholic steatohepatitis and in the patients with two or more components of metabolic syndrome.

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Г. Малої АМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2-а. Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 12 жовтня 2009 р.