

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова, К.О. Просоленко

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

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатоз, стеатогепатит, метаболічний синдром, порушення вуглеводного та ліпідного станів.

Багатофакторний метаболічний стан при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) визнає різні ланки патогенезу цієї хвороби. Перше місце серед причин розвитку НАЖХП та прогресування її до цирозу печінки займає синдром інсулінорезистентності (ІР), або метаболічний синдром (МС) [2, 4, 5].

Ожиріння, ЦД 2 типу та гіперліпідемія окремо чи в поєднанні найчастіше спричиняють розвиток НАЖХП, оскільки всі ці патологічні стани об'єднуює синдром ІР [6]. За останню чверть століття кількість хворих із тяжкими формами ожиріння та цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) подвоїлася. НАЖХП у хворих на ожиріння виявляють у 4,6 рази частіше, ніж у популяції [1, 3, 8].

Нині проблему розвитку МС стали розглядати через призму порушень функціонального стану печінки. З одного боку, у печінці відбуваються порушення ліпідного і вуглеводного метаболізму, що опосередковано призводить до розвитку ІР. З іншого, найважливішими чинниками в патогенезі ІР залишаються гіперінсулінемія і дисліпідемія. Простежити вплив кожного компонента цього складного взаємозв'язку в патогенезі ІР при метаболічних захворюваннях дуже складно. Чіткіше ці метаболічні й гормональні порушення можуть виявлятися в осіб у постпрандіальному стані [7]. Тому оцінка впливу порушень ліпідного та вуглеводного обмінів на перебіг НАЖХП у хворих на МС є своєчасною та актуальною.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах гастроентерологічного відділення ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України» обстежено 98 хворих віком 20—60 років (середній вік $42,7 \pm 2,1$ року) з неалкогольним стеатозом печінки та стеатогепатитом на тлі метаболічного синдрому (МС), що було доведено клініко-інструментальними методами дослідження.

До групи обстеження залучали пацієнтів з ознаками МС згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (IDF), 2005. Хворі не зловживали алкоголем (споживання до 50 г етанолу на тиждень для чоловіків та до 30 г для жінок протягом останнього року); не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекцією; автоімунного та лікарського гепатиту. До групи обстеження не вводили пацієнтів з хворобою Коновалова—Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом, природженою недостатністю α_1 -анти трипсину.

Контрольну групу становили 30 донорів аналогічної вікової категорії. Статевий розподіл був реципрокний.

Пацієнтів розподілено на дві групи відповідно до активності трансаміназ:

1-ша ($n = 54$) — хворі на МС із неалкогольним стеатозом печінки (НАСЗ);

2-га ($n = 44$) — хворі на МС із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).

Тривалість захворювання у пацієнтів з НАСЗ становила $(2,8 \pm 1,2)$ року, при НАСГ — $5,4 \pm 2,0$.

Для верифікації діагнозу НАЖХП застосовували біохімічні, імуноферментні та інструментальні методи дослідження, які дали змогу оцінити функціональний стан печінки.

З цією метою проводили дослідження білкового, пігментного, ферментативного обмінів за стандартними загальноприйнятими методиками. У всіх пацієнтів ферментативним методом на автоаналізаторі Humareader (фірми Human, Німеччина) визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) з використанням набору реактивів фірми Human (Німеччина). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald з урахуванням вимірювання показника (ммоль/л): $\text{ХС ЛПНЩ} =$

ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,22). Концентрацію холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за співвідношенням ТГ/2,22. Холестериновий коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.М. Климова: $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$.

Для уточнення порушень ліпідного обміну використовували пробу з харчовим жиром навантаженням (ХЖН), яка може виявляти виразну тривалу гіперліпидемію («порушення толерантності до жирів»), особливо у пацієнтів з нормальними показниками ліпідів натще. Використовували модифіковану методику проведення стандартного одноразового ХЖН, запропоновану J. Patsch і співавторами. Вона полягала в прийомі 20% сметани з розрахунку 130 г жиру на 2 м² поверхні тіла. ХЖН виконували вранці, приймали сметану в один і той самий час — з 8-ї до 9-ї години. Кров для дослідження основних параметрів ліпідного спектра брали з ліктьової вени вранці натще і через 3 г після прийому жиру.

Для контролю вуглеводного обміну досліджували добові глікемічні профілі з визначенням рівня глюкози натще, до та через 90 хв після сніданку, обіду й вечері, а також о 24-й та 3-й годині. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Для моніторингу вуглеводного обміну застосовували такі показники: ГКН — середній добовий вміст глюкози натще; ГКП — середня постпрандіальна глікемія; ГКА — середня амплітуда коливань глікемії протягом доби. Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю використовували визначення глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою набору «Діабет-тест». Також за радіоімунологічним методом вивчали рівні імунореактивного інсуліну та С-пептиду з використанням стандартних наборів «РІО-ІНС-ПГ125І» виробництва «Хоппібокс» (Білорусь). Індекс інсулінорезистентності розраховували за такою формулою: $НОМА-IR = \text{Інсулін} \cdot \text{глюкоза} / 22,5$.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою пакета статистичних програм Statistica 6.0. Середню величину M , середню похибку середньої величини m , критерії вірогідності t , значення вірогідності P для незалежних вибірок враховували під час порівняння початкових даних, аналізу динамі-

ки досліджуваних показників — з використанням t -критерію для зв'язаних вибірок. Для регресійного аналізу використовували програму SPSS.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих у групі НАСЗ становив $(40,8 \pm 3,8)$ року, в групі НАСГ — $(44,6 \pm 3,2)$ року. У пацієнтів обох груп були збільшені значення ІМТ, ІТС. Вірогідною була різниця ІМТ між представниками груп НАСЗ та НАСГ (відповідно $(29,9 \pm 2,0)$ і $(32,4 \pm 2,8)$ кг/м²), а також різниця показника ІТС у хворих групи НАСЗ та НАСГ (відповідно $(0,93 \pm 0,06)$ і $(0,98 \pm 0,08)$ ум. од.). Підвищення показника ІТС, андройдний тип розподілу підшкірної основи є чинником ризику для розвитку жирового ураження печінки. Клінічні ознаки НАЖХП на тлі МС були мінімальні та характеризувалися гепатомегалією, ознаками диспепсичного й астеничного синдромів. Хворі на НАСГ мали гірші показники контролю щодо цукрового діабету (ЦД), клінічні та лабораторні маркери незадовільної компенсації.

Стан ліпідного обміну у хворих на НАСГ порівняно зі НАСЗ характеризувався такими показниками (табл. 1).

Рівень ТГ був вірогідно вищим у хворих на НАСЗ та НАСГ. Вміст ТГ у них помітно відрізнявся. Рівень інших атерогенних фракцій ліпідів — загального ХС та ХС ЛПНЩ — був значно вищий у пацієнтів з НАСЗ та НАСГ щодо контролю та хворих на НАСЗ.

Концентрація у сироватці крові антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ, навпаки, була нижчою у групі НАСЗ та НАСГ відносно контрольних показників та вмісту цієї речовини у пацієнтів з НАСЗ.

Проводили моніторинг стану вуглеводного обміну (рисунок). Найвищі рівні глюкози в крові натще (ГКН) та після їди (ГКП) виявляли у хворих на НАСГ. У цих же пацієнтів була найбільшою амплітуда добових коливань глікемії (ГКА). Вірогідно вищими були значення Hb A1c у пацієнтів із НАСЗ та НАСГ. Лише у 18% хворих на НАЖХП не помічено порушень вуглеводного обміну, в тому числі й змін толерантності до вуглеводів.

Аналіз досліджень свідчить, що у хворих на НАСГ істотно зріс рівень гіперглікемії натще та через 2 год після навантаження глюкозою, а також збільшився

Таблиця 1. Стан ліпідного обміну ($M \pm m$) у хворих на НАСЗ і НАСГ

Показник	Контрольна група (n = 20)	НАСЗ (n = 30)	НАСГ (n = 41)
ЗХС, ммоль/л	$5,18 \pm 0,31$	$5,65 \pm 0,35$	$6,24 \pm 0,3^{* \#}$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,34 \pm 0,07$	$1,05 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,04^{* \#}$
КА, од.	$3,08 \pm 0,35$	$4,9 \pm 0,3^{*}$	$7,15 \pm 1,1^{* \#}$
ТГ, ммоль/л	$1,21 \pm 0,16$	$2,31 \pm 0,1^{*}$	$3,6 \pm 0,4^{* \#}$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,35 \pm 0,29$	$3,76 \pm 0,2$	$4,16 \pm 0,7^{*}$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,52 \pm 0,06$	$0,96 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,2^{*}$

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

різниця вірогідна ($P < 0,05$) при порівнянні показників хворих на НАСЗ та НАСГ.

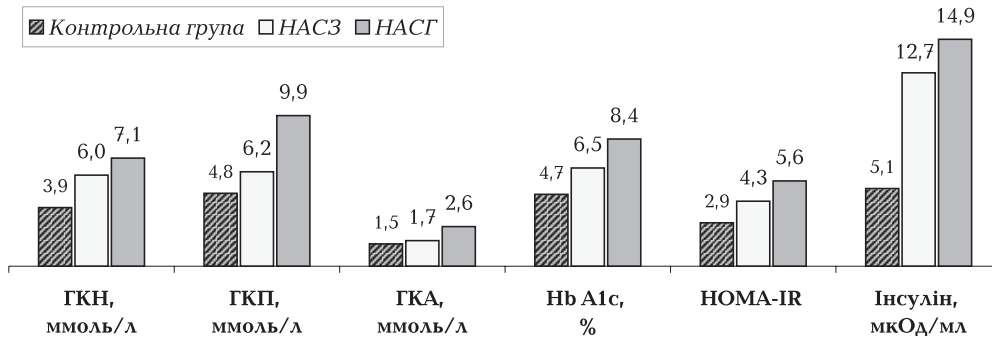


Рисунок. Показники вуглеводного обміну у пацієнтів контрольної групи, хворих на НАСЗ та НАСГ

відносний вміст глікозильованого гемоглобіну (Hb A1c), який перевищував контрольні показники у 1,8 разу. Є очевидним, що у хворих на НАЖХП на тлі МС (більшою мірою при НАСГ) спостерігаються як порушення толерантності до вуглеводів, так і ознаки цукрового діабету 2 типу. Як свідчать показники НОМА-IR, інсуліну та С-пептиду, їхні значення були максимальні у пацієнтів з НАСГ, хоча було помічено істотну різницю між показниками НАСЗ та групи контролю. Отже, IP виявляють у всіх пацієнтів з НАЖХП. Стає очевидним, що розвиток НАЖХП на тлі МС спостерігається в умовах інсулінорезистентності на підставі гіперінсулінемії. Окрім того, зафіксовано значно вищі рівні С-пептиду у хворих на НАСГ порівняно з контролем та показниками хворих на НАСЗ.

Для уточнення параметрів ліпідного обміну проведено пробу з харчовим жировим навантаженням (ХЖН) (табл. 2).

Зміни у хворих на НАЖХП з ознаками МС характеризуються тривалою гіпертригліцеридемією та мають чітке атерогенне спрямування.

Тривала гіпертригліцеридемічна реакція при проведенні ХЖН у хворих на НАЖХП пояснюється гормонально-метаболическими розладами. В умовах інсулінорезистентності (IP) недостатньо активується ліпопротеїналіпаза і знижується кліренс ТГ-несучих частинок. У постабсорбційну фазу за наявності збільшених абдоминальних депо завдяки тому, що зберігається висока ліпазна активність, яка продовжує виділення вільних жирних кислот (ВЖК) та викликає зниження кліренсу інсуліну в печінці і, можливо, розлад секреції інсуліну, підвищується ступень вираженості гіперінсу-

лінемії та IP. До того ж в умовах достатньої кількості ВЖК і гіперінсулінемії, особливо у разі НАСГ, печінкова тканина ще з більшою активністю продовжує синтезувати жирні кислоти, ТГ і секретувати ЛПДНЩ, що своєю чергою підтримує гіпертригліцеридемію. Зниження рівня ХС ЛПВЩ після прийому жиру може бути наслідком порушення катаболізму ЛПДЩ, отже, недостатнього утворення ЛПВЩ.

Таким чином, гіпертригліцеридемію при ХЖН можна розглядати як незалежний ранній предиктор НАЖХП при МС, а її тривалість здатна впливати на виразність НАСЗ і НАСГ.

Також проаналізовано зміни вмісту інсуліну та показника IP у процесі ХЖН (табл. 3).

З'ясувалося, що з погіршенням показників ліпідного обміну, дисліпідемії (переважно за рахунок підвищення рівня тригліцеридів, що виявляється у пацієнтів з НАЖХП), прогресують зміни й показників вуглеводного обміну на тлі посилення IP.

Таким чином, показник IP (НОМА-IR) > 4,5 і/або гіпертригліцеридемія > 1,7 ммоль/л, і/або постпрандіальна гіпертригліцеридемія ≥ 3,8 ммоль/л для НАСЗ і ≥ 4,5 ммоль/л для НАСГ може бути предиктором НАЖХП.

Ймовірно, IP грає істотну роль у прогресії фібротичних змін у печінці в пацієнтів з НАЖХП на тлі МС.

До сьогодні не отримано достатньо даних про первинну або вторинну роль IP в розвитку і прогресуванні НАЖХП. Невизначеність прогнозу і можливостей трансформації захворювання диктує потребу в пошуку предикторів, відповідальних як за ініціацію патологічного процесу в печінці, так і за розвиток фібротичних змін у ній на тлі IP.

Таблиця 2. Динаміка показників ліпідного обміну під час ХЖН у хворих на НАЖХП (M ± m)

Показник	До ХЖН			Через 3 год після ХЖН		
	Контроль (n = 30)	НАСЗ (n = 54)	НАСГ (n = 44)	Контроль (n = 30)	НАСЗ (n = 54)	НАСГ (n = 44)
ХС	5,0 ± 0,28	5,05 ± 0,78	6,3 ± 0,8*	5,1 ± 0,3	6,33 ± 0,7*	7,02 ± 0,9*
ТГ	1,22 ± 0,18	1,91 ± 0,75	2,4 ± 0,9*	1,25 ± 0,2	3,8 ± 0,8*	4,5 ± 0,9*
ЛПВЩ	1,30 ± 0,15	1,29 ± 0,18	1,07 ± 0,2	1,28 ± 0,17	1,2 ± 0,2	0,89 ± 0,21*#

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

різниця вірогідна (P < 0,05) порівняно з показниками хворих на НАСЗ та НАСГ.

Таблиця 3. Динаміка показників інсуліну та ІР під час ХЖН у хворих на НАЖХП (М ± m)

Показник	До ХЖН			Через 3 год після ХЖН		
	Контроль (n = 30)	НАСЗ (n = 54)	НАСГ (n = 44)	Контроль (n = 30)	НАСЗ (n = 54)	НАСГ (n = 44)
Інсулін	5,1 ± 0,5	9,8 ± 2,1	14,5 ± 2,7	9,04 ± 1,2	18,6 ± 2,1*	23,5 ± 3,2 [#]
ІР	3,85 ± 0,18	2,89 ± 0,8*	4,87 ± 2,5* [#]	4,05 ± 0,5	7,9 ± 2,2*	12,5 ± 2,8 [#]

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

[#] різниця вірогідна ($P < 0,05$) порівняно з показниками хворих на НАСЗ та НАСГ.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між метаболічними показниками та активністю ензимів печінки, ІР

Ознака	НОМА-ІР	АЛТ	АСТ	ГГТП
Загальний холестерин	0,570**	0,729**	0,351**	0,769**
ТГ	-0,024	0,281**	0,312**	0,626**
ХС ЛПНЩ	-0,041	0,014	0,122	0,076
ХС ЛПДНЩ	0,045	0,405**	0,449**	0,585**
ХС ЛПВП	0,017	0,090	0,049	0,046
С-пептид	0,340**	-0,019	0,174	0,035
Інсулін	0,623**	0,591**	0,391**	0,436**
Глюкоза натще	0,366**	0,539**	0,270**	0,206*

Проаналізовано кореляційні зв'язки між метаболічними показниками та активністю ензимів печінки та ІР (табл. 4).

Участь ліпідів у формуванні НАЖХП залишається поза сумнівом, що підтверджується взаємозв'язками між ХС і НОМА-ІР ($r = 0,57$), АЛТ ($r = 0,729$), ГГТП ($r = 0,769$) і свідчить про патогенетичні шляхи розвитку НАЖХП.

Виявлені взаємозв'язки між ферментами печінки і С-РБ є безперечним доказом того, що С-РБ є маркером запальних змін у тканині печінки в умовах інсулінорезистентності.

Підтвердженням впливу активності АЛТ на концентрацію інсуліну є вірогідний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = 0,591$).

Методом бінарної логістичної регресії встановлено незалежні предиктори прогресування НАСЗ в НАСГ на тлі МС. Ними стали АЛТ (чутливість чинника максимальна — 89,8%), С-РБ, ГГТП, АСТ. Також незалежними предикторами НАСГ, окрім зазначених вище, є ТГ та НОМА-ІР (чутливість сягає 77,6 та 76,5% відповідно).

Таким чином, результати досліджень є свідченням того, що НАЖХП — багаточинникове захворювання.

За нормальних показників останніх у стані натще, під час харчового навантаження можуть спостерігатися виразні та тривалі зміни показників ліпідного й вуглеводного станів.

На наш погляд, найціннішою для профілактики прогресування НАЖХП є рання діагностика порушень ліпідного та вуглеводного обмінів.

ВИСНОВКИ

У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі метаболічного синдрому обов'язковими є порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, причому ступінь останніх залежить від стану інсулінорезистентності.

У міру погіршення показників ліпідного обміну (дисліпідемії) переважно за рахунок підвищення тригліцеридів, що виявляються у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки, прогресують зміни й показників вуглеводного обміну на тлі посилення інсулінорезистентності.

Показники постпрандіальної гіпертригліцеридемії можна розглядати як ранні та незалежні чинники, котрі сприяють розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки в умовах інсулінорезистентності.

Взаємозв'язки між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, станом інсулінорезистентності та ензимами печінки дають підстави думати про вплив кожного з порушень на розвиток та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому.

Незалежними предикторами розвитку неалкогольного стеатогепатиту на тлі метаболічного синдрому можуть бути АЛТ, С-РБ, ТГ, ГГТП, НОМА-ІР, АСТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ.— 2005.— Vol. 172.— P. 899—905.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med.— 2002.— N 346.— P. 1221—1231.
3. Bellentani S., Bedogni G., Miglioli L. et al. The epidemiology of fatty liver // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2004.— N 16.— P. 1087—1093.
4. Bloomgarden Z.T. Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: Mediators, antecedents, and measurement // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29, N 7.— P. 1700—1706.
5. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // Ann. Intern. Med.— 2005.— Vol. 143.— P. 722—728.
6. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome // Hepatology.— 2003.— Vol. 37.— P. 917—923.
7. Perez-Agutlar F. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— N 28 (7).— P. 396—406.
8. Utzschneider K.M., Kahn S.E. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2006.— Vol. 91, N 12.— P. 4753—4761.
9. Zaccary T., Bloomgarden M.D. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care.— 2005.— N 28.— P. 1518—1523.

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ
В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.А. Просоленко

В статье приведены результаты обследования 98 больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома. Показано, что нарушения углеводного и липидного обмена играют существенную роль в развитии и прогрессировании заболевания. Ранними и независимыми факторами, которые способствуют развитию неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с метаболическим синдромом, являются показатели постпрандиальной гипертриглицеридемии и инсулинорезистентности.

**THE ROLE OF LIPID AND CARBOHYDRATE DISORDERS
IN THE DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

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

The article presents date of the study carried out on 98 patients with nonalcoholic fatty liver disease against the background of metabolic syndrome. It has been demonstrated that abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism play significant role in the disease development and progression. Parameters of postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance are the early and independent factors which promote development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome.