

О.С.Хухліна  
О.С.Восвідка  
К.П.Восвідка

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет, інсулінорезистентність, клініка, епідеміологія.

**Резюме.** У статті викладені результати епідеміологічного дослідження захворюваності на неалкогольну жирову хворобу печінки у хворих із синдромом інсулінорезистентності, охарактеризовані особливості її клінічного перебігу.

### Вступ

Проблема розвитку та прогресування жирової хвороби печінки (ЖХП) є досить важливою у внутрішній медицині [5, 7]. Спектр захворювань, які вкладаються в поняття ЖХП, сягає від стеатозу печінки алкогольної та неалкогольної природи, хронічного стеатогепатиту до цирозу печінки [1, 2]. На початку XXI століття особливої актуальності в медицині набула проблема інсулінорезистентності (ІР), яка причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) типу 2, гіпер- та дисліпідемією [3, 10]. Печінковою маніфестацією метаболічного синдрому є неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та стеатогепатит (НАСГ) [4]. Неалкогольний стеатогепатит – це поліетіологічний, дифузний запальний та дисметаболічний процес у печінці, що триває більше 6 місяців, який характеризується гістіолімфоцитарною інфільтрацією печінкової тканини, гіперплазією зірчастих ретикулоендотеліоцитів, фіброзом та жировою дистрофією гепатоцитів (накопичення триацилгліцеролів у печінковій тканині більше 5% її маси) при збереженні архітекtonіки печінки [8]. За патоморфологічними характеристиками НАСГ нагадує алкогольний стеатогепатит, однак виникає в осіб із необтяженим наркологічним анамнезом або в пацієнтів, що не вживали алкоголь у токсичних дозах, які можуть викликати пошкодження печінки [8, 9]. Аналіз літературних джерел вказує на те, що НАСГ найчастіше виникає за прогресуючого перебігу ЦД типу 2 (34-88%) та метаболічного синдрому – у 20-81% випадків [8, 9]. Водночас, серед контингенту хворих на НАСГ найбільшу частку (50-100%) становлять хворі на ожиріння [10], 20-72% – хворі на ЦД типу 2 [11], 20-92% – хворі із гіперліпідемією [9]. За даними інших авторів НАСП спостерігається в 70-90% хворих на ожиріння і у 35-45% худих пацієнтів, а НАСГ – у 18,5-30% хворих на ожиріння і у

© О.С.Хухліна, О.С.Восвідка, К.П.Восвідка, 2005

2,7-8% худих пацієнтів [1]. Частота виникнення НАСП у хворих на ЦД становить, за даними різних авторів, від 24% до 88% [4, 5]. Поширеність НАСП у хворих на ожиріння становить 60%, тоді як НАСГ – 20-25% і ЦП – 2-3% [7]. Частота виявлення НАСГ у західних країнах серед хворих, яким проводилася біопсія печінки, становить у середньому 7-9% [8]. До 40% ЦП невірусної етіології пов'язані із НАСГ, декомпенсація яких стала причиною 5% виконаних у США та 8% у країнах ЄС трансплантацій печінки [11]. НАСГ частіше спостерігається в жінок (63-73%) [1]. Середній вік хворих на момент діагностики НАСГ становить 50 років [1]. У цілому в Україні за 5 років захворюваність на хронічний стеатогепатит різної етіології зростає на 76,6%, ЦП – на 75,6% [5]. Враховуючи, що наведені літературні дані є неоднозначними і з досить великою розбіжністю характеризують епідеміологічну ситуацію щодо поширеності НАЖХП у світі, а в Україні даний напрямок досліджень перебуває лише на початковій стадії розробки [5], проведені нами дослідження є актуальними та своєчасними.

### Мета дослідження

Встановити показники захворюваності та поширеності неалкогольного стеатозу печінки, стеатогепатиту, які етіологічно пов'язані із синдромом інсулінорезистентності, на території Чернівецької області, виявити провідні клінічні та біохімічні синдроми цих захворювань, особливості їх перебігу та прогресування.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 340 хворих на НАЖХП, у тому числі: 150 хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та 150 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), серед яких 90 хворих на НАСГ м'якої активності (НАСГ м.а.), та 60 хворих на НАСГ помірної активності (НАСГ п.а.). В

обстеження було також включено 40 хворих на неалкогольний ЦП і 50 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Середній вік хворих становив  $47 \pm 8,4$  років. Переважали пацієнти працездатного віку 35-59 років. Чоловіків було – 119 (35,0%), жінок – 221 (65,0%). Тривалість захворювання становила від 1 до 16 років. Клініко-статистичне дослідження частоти виникнення НАСП, НАСГ та ЦП у хворих із синдромом ІР проводили шляхом епідеміологічного аналізу 1000 медичних карт стаціонарних хворих на ЦД типу 2 та ожиріння, а також хворих на НАЖХП, які проходили лікування в Чернівецькому обласному ендокринологічному диспансері, міському гастроентерологічному центрі ОКУ лікарні швидкої медичної допомоги у 2001-2005 роках, даних річних звітів обласних гастроентеролога та ендокринолога за 2002-2004 роки, архівних даних результатів ультрасонографічного дослідження (УСД) печінки хворих на ЦД типу 2 та ожиріння, які обстежувалися в Чернівецькому обласному діагностичному центрі. Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В, С, результатів УСД та морфологічного дослідження печінки. Хворі на гепатит вірусної та алкогольної етіології в дослідження не включалися. Статистична обробка матеріалу проводилася за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

#### **Обговорення результатів дослідження**

Аналіз результатів проведеного дослідження вказує на те, що частота розвитку ЖХП алкогольної та неалкогольної етіології у населення Буковини, що не страждає на ЦД та ожиріння у 2003 році у середньому становила 19%, у 2004 році – 21%. Водночас, при виключенні з дослідження осіб з алкогольною ЖХП, поширеність НАЖХП становила відповідно 9% та 12%, що співпадає з даними Th. Poynard, V. Ratzin (10%), які відображають епідеміологію НАЖХП в американській популяції [6]. Частота розвитку НАЖХП у хворих на ЦД типу 2 у 2003-2004 р.р. спостерігалась у межах 76-82%, у хворих на ожиріння – 75-87%. Таким чином, у перерахунку на середньорічну кількість населення в Чернівецькій області загальна захворюваність на НАЖХП у 2003 році становила 1977,0, а у 2004 році – 2094,0 випадків на 100000 населення. Первинна захворюваність на НАЖХП у Буковинському регіоні у 2003 році становила 179 вперше виявлених випадків на 100000 населення (1,8‰), у 2004 році – 212 випадків на 100000 населення (2,1‰).

За даними проведених аутопсій хворих, що померли від ускладнень ЦД типу 2, захворювань серцево-судинної системи із супровідним ЦД та ожирінням, НАСП зустрічається в середньому в 75,2% хворих на ЦД типу 2 та 78,8% хворих на ожиріння. При ожирінні переважав макровезикулярний стеатоз печінки, при ЦД типу 2 - макровезикулярний (змішаний). Водночас, НАСГ спостерігався у 29,4% померлих хворих на ЦД типу 2, та у 26,2% хворих на ожиріння, причому переважав мікровезикулярний стеатоз печінки. У 5% випадків були зареєстровані ознаки переходу НАСГ у ЦП. НАЖХП частіше спостерігалася в жінок (65%). Середній вік хворих на момент діагностики НАЖХП становив 47 років.

У клінічній картині НАЖХП реєстрували низку клінічних синдромів: астеничний, диспептичний, абдомінально-больовий, гепатомегалії, жовтяничний, синдром холестазу, портальної гіпертензії та ендокринних розладів. У клініці НАСП переважали астеничний (88,3%), диспептичний синдроми (65%), незначна гепатомегалія (86,7%), невиражений абдомінально-больовий синдром (20,8%), субіктеричність склер (32%), у той час, як клініка НАСГ супроводжувалася повторними епізодами жовтяниці (25%) або лише субіктеричністю склер та шкіри (72%), гепатомегалією (100%), диспептичними розладами (92%), проявами абдомінально-больового синдрому (52%) на тлі помірно або значно вираженого астено-вегетативного синдрому (100%). У хворих на неалкогольний ЦП у 100% випадків спостерігалися всі зазначені синдроми. Синдром портальної гіпертензії у хворих на НАСГ та ЦП, зумовлений розростанням сполучної тканини в печінці, запальною інфільтрацією та набряком органа, який включав збільшення діаметру ворітної вени більше 13 мм, селезінкової вени – більше 9 мм, варикозне розширення порто-кавальних анастомозів, спленомегалію (із явищами гіперспленізму чи без нього), було виявлено у 21% хворих на НАСГ та 100% хворих на ЦП; асцит спостерігали в 70% хворих на ЦП, порто-системне та артеріо-венозне шунтування виявили в 47,5% хворих на ЦП. Синдром ендокринних розладів при НАЖХП зустрічався значно частіше ніж інші, оскільки останній причинно-наслідково пов'язаний із розладами вуглеводного та ліпідного обміну. У 81,7% хворих на НАСП та 72% хворих на НАСГ було встановлено надмірну масу тіла різного ступеня. Так, ІМТ у хворих на НАСП у середньому становив  $34,5 \pm 2,13$  кг/м<sup>2</sup> при значенні показника в ПЗО  $23,1 \pm 1,65$  кг/м<sup>2</sup>, у хворих на НАСГ –  $32,7 \pm 2,09$  кг/м<sup>2</sup>. Порушення толерантності до навантаження глюкозою було

встановлено в 100% випадків при НАЖХП та 98% хворих на неалкогольний ЦП. ЦД типу 2 у 51,7% супроводжував перебіг НАСП, 72% випадків – НАСГ та 78% - ЦП. У пацієнтів із НАЖХП чоловічої статі спостерігалися зниження лібідо, алопеція, гінекомастія, у жінок – рання аменорея, неплідність, атрофія молочних залоз. Розвиток цього синдрому зумовлений як ІР, так і порушенням метаболізму гормонів у печінці: накопичення або зменшення інактивації інсуліну, естрогенів, біогенних амінів, порушенням функцій гіпофізу.

У хворих на НАСГ із помірною та високою активністю запального процесу та ЦП були зареєстровані прояви синдрому печінкової недостатності (ПН). У більшості випадків у хворих на НАЖХП зустрічали синдром „малої” ПН, основними клінічними ознаками якої вважали інтенсивну жовтяницю, геморагічний діатез та „печінковий” запах із рота. Зазначений синдром у хворих на НАСГ зустрічався з частотою 23%, у хворих на ЦП – у 90% випадків. Синдром „великої” ПН або гепатаргія характеризувався розвитком печінкової енцефалопатії, геморагічного синдрому та вираженими розладами гемодинаміки (тахікардія, гіпотонія, набряково-асцитичний синдром) і спостерігався в 7,5% випадків ЦП.

Серед біохімічних синдромів при НАСГ спостерігалися ознаки цитолізу, холестази, мезенхімального запалення, гіпер- та дисліпідемії, надщесерецевої та/чи постпрандіальної гіперглікемії, порушення білоксинтезувальної та дезінтоксикаційної функцій печінки. У хворих на НАСП переважали холестатичний синдром, гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія. Найбільш часто при НАСГ виявляли підвищення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ), яка у 2,5-3,0 раза перевищувала норму ( $p<0,05$ ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) (перевищення в 1,5-2,8 раза ( $p<0,05$ )) у сироватці крові. Зростання співвідношення АсАТ/АлАТ більше 1 вказує на відсутність відмінностей між алкогольним гепатитом та НАСГ і, водночас, відрізняє їх від хронічного вірусного гепатиту В та С. У хворих на НАСГ гіпербілірубінемія в межах 70-90 мкмоль/л спостерігалася в 17% випадків, значно частіше вміст білірубину був у межах 30-60 мкмоль/л. При цьому вміст кон'югованого білірубину перевищував норму в 5,2-9,4 раза ( $p<0,05$ ). Зміни вищезазначених показників вказують на формування цитолітичного синдрому м'якої або помірної активності в 100% пацієнтів із НАСГ. Активність лужної фосфатази була підвищеною у хворих на НАСП – в 1,3 раза ( $p<0,05$ ), хворих на НАСГ м.а. – в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), НАСГ п.а. – у 2,1 раза ( $p<0,05$ ),

активність  $\gamma$ -глутамілтрансферази підвищувалась відповідно в 1,3 ( $p<0,05$ ), 1,5 ( $p<0,05$ ) та в 1,9 раза ( $p<0,05$ ). Вміст у крові жовчних кислот перевищував нормативні показники при НАСП та НАСГ м.а. – у 2,3 раза ( $p<0,05$ ), НАСГ п.а. – в 3,2 раза ( $p<0,05$ ). Таким чином, у 57% хворих на НАСП та 78% пацієнтів із НАСГ спостерігався холестатичний синдром. Незначне порушення білоксинтезувальної функції печінки спостерігали в 9% хворих на НАСГ м.а. (зниження вмісту альбумінів крові на 17,0% ( $p<0,05$ )) та 17% хворих на НАСГ п.а. (зниження вмісту альбумінів у крові на 28,7% ( $p<0,05$ )). Водночас, активність аргінази крові, яка вказує на стан дезінтоксикаційної функції печінки, у хворих на НАСГ була знижена в межах 4,4-6,1 раза ( $p<0,05$ ), хворих на НАСП – у 2,5 раза ( $p<0,05$ ) порівняно з ПЗО. На присутність мезенхімально-запального синдрому при НАСГ вказували гіпергаммаглобулінемія (у межах 23,1-27,4% ( $p<0,05$ )), яка спостерігалася у 86% випадків, збільшення показника тимолової проби (в межах 1,2-2,2 раза ( $p<0,05$ )) - у 35% пацієнтів, а також зниження сулемової проби ( $p<0,05$ ) та альбуміно-глобулінового коефіцієнта ( $p<0,05$ ).

Важливими діагностичними маркерами ІР, що вказують на порушення вуглеводного обміну та відносну інсулінову недостатність, були гіперглікемія натще, яка виявлялася в 78% хворих; порушення толерантності до навантаження глюкозою та гіперінсулінемія у межах 3,9-4,1 раза ( $p<0,05$ ), підвищення вмісту с-пептиду ( $p<0,05$ ), які було встановлено в 100% хворих; зниження співвідношення глюкоза/інсулін ( $p<0,05$ ), істотне зниження показника чутливості до інсуліну (в 3,5-5,3 раза ( $p<0,05$ )), відсотка еритроцитів, що депонують інсулін (у межах 38-70% від належних ( $p<0,05$ )); зростання індексу ІР – НОМА ІР – у межах 4,2-4,7 раза ( $p<0,05$ ) та вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну (на 77-87% ( $p<0,05$ ) від належних).

Синдром гіперліпідемії спостерігали у 93% хворих на НАЖХП. У пацієнтів з надмірною масою тіла порушення ліпідного обміну (гіперліпідемія II Б або IV типу) виявлено у 100% випадків. Гіпер- та дисліпідемія у хворих на НАЖХП характеризувалася підвищенням вмісту загальних ліпідів у межах 1,6-1,9 раза ( $p<0,05$ ), загального ХС – у межах 1,5-1,8 раза ( $p<0,05$ ), ТГ – у межах 1,9-2,0 раза ( $p<0,05$ ), вмісту ЛПНГ у межах 2,0-2,5 раза ( $p<0,05$ ), вмісту ЛПДНГ у межах 1,9-2,0 раза ( $p<0,05$ ), зниження вмісту ЛПВГ – у межах 1,5-1,8 раза ( $p<0,05$ ) у порівнянні з ПЗО.

УСД печінки обстежених хворих на НАЖХП виявило гепатомегалію, середньозернисту транс-

формацію структури та неоднорідне ущільнення (гіперехогенність, „яскравість”) паренхіми печінки внаслідок її дифузної інфільтрації, а також істотний ступінь розвитку стеатозу печінки (дорзальне затухання ехосигналу), що не дозволяло транспечінкове проведення доплерографії печінкових судин.

### Висновки

1. Захворюваність на неалкогольну жирову хворобу печінки у хворих на цукровий діабет типу 2 та ожиріння переважають таку в популяції.

2. Клінічними особливостями неалкогольного стеатогепатиту є низька інтенсивність клінічної маніфестації та олігосимптомність перебігу із переважанням холестатичного, диспептичного синдромів, гепатомегалії та ендотоксикозу (зростання вмісту в крові середньомолекулярних пептидів) на тлі м'яких проявів цитолізу та мезенхімального запалення. У клініці неалкогольного стеатогепатозу переважають м'які прояви диспептичного синдрому, гепатомегалія, парціальний жовчнокислотний холестаза та зниження дезінтоксикаційної функції печінки (активності аргінази, вмісту глутатіону відновленого).

3. Чільне місце в клініці неалкогольної жирової хвороби печінки займає синдром ендокринних розладів, який супроводжується гіперглікемією, гіперінсулінемією, істотною тканинною інсулінорезистентністю, гіпертриацилгліцеролемією, зростанням вмісту ліпопротеїнів низької, дуже низької густини та зниженням ліпопротеїнів високої густини.

### Перспективою подальших досліджень

У цьому напрямку буде продовжена розробка способів корекції встановлених розладів.

**Література.** 1. *Карнейро де Мур М.* Неалкогольний стеатогепатит // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2001. – №2. – С. 12-15. 2. *Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова В.Х. и др.* Клинико-морфологические особенности неалкогольного стеатогепатита (сообщение первое)

// *Клин. мед.* – 2005. – №4. – С. 37-40. 3. *Соколова Л.К.* Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии // *Ж. практич. лікаря.* – 2005. – №1. – С.44-47. 4. *Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю.* Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // *Сучасна гастроентерол.* – 2004. – №1. – С. 17-24. 5. *Фадеевко Г.Д.* „Жировая печень”: этиопатогенез, диагностика, лечение // *Сучасна гастроентерол.* – 2003. – №3(13). – С. 9-17. 6. *Хазанов А.И.* Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 58-летних наблюдений за больными в крупном многопрофильном стационаре // *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2004. – Т. 14, №3. – С.66-72. 7. *Циммерман Я.С.* Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты // *Клин. мед.* – 2004. – №7. – С.9-15. 8. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123, N 5. – P.1705-1725. 9. *Bugianesi E., Zannoni C., Vanni E. et al.* Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? // *Dig. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 36, N 3. – P.165-173. 10. *Festi D., Colecchia A., Sacco T. et al.* Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // *Obes. Rev.* – 2004. – Vol. 5, N 1. – P.27-42. 11. *Zafrani E.S.* Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum // *Virchow's Arch.* – 2004. – Vol. 444, N 1. – P.3-12.

### ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*О.С.Хухлина, О.С.Воевидка, К.П.Воевидка*

**Резюме.** В статье изложены результаты эпидемиологического исследования заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени у больных с синдромом инсулинорезистентности, охарактеризованы особенности ее клинического течения.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, инсулинорезистентность, клиника, эпидемиология.

### VARIANTS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE COURSE IN PATIENTS WITH INSULIN RESISTANCE SYNDROME: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS

*O.S.Khukhlina, O.S.Voyevodka, K.P.Voyevodka*

**Abstract.** In the article were expounded the results of epidemiology research of morbidity by nonalcoholic fatty liver disease in patients with the insulin resistance syndrome were expounded, described the features of its clinical course were.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, insulin resistance, clinic, epidemiology.