

DOI: 10.26693/jmbs04.01.149

УДК 616.36-003.826:616.12-005.4]-036.1-071

*Хухліна О. С., Кузьмінська О. Б., Восвідка О. С.,
Коцюбійчук З. Я., Кропива В. В.*

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

olhakuzminska@ukr.net

В останні роки численні епідеміологічні дослідження повідомляють про зростання захворюваності на серцево-судинну патологію у пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та захворювань серцево-судинної системи, що є головною причиною смерті цих пацієнтів.

Мета роботи – встановити клініко-біохімічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності із ожирінням I-II ступеня та ішемічною хворобою серця у порівнянні з перебігом неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння без супровідної ішемічної хвороби серця.

Обстежено 86 хворих на неалкогольний стеатогепатит: з яких 30 хворих на неалкогольний стеатогепатит із ожирінням I-II ступеня (1 група), 56 хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідним ожирінням I-II ступеня та ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруження I-II функціонального класу) (2 група). Для визначення залежності перебігу неалкогольного стеатогепатиту від наявності ішемічної хвороби серця групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів склав $55,9 \pm 5,68$ років. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб відповідного віку.

У результаті дослідження було виявлено, що для клінічної картини неалкогольного стеатогепатиту характерна багатосимптомність проявів та невисока інтенсивність клінічної маніфестації синдромів із переважанням астено-вегетативного, диспепсичного синдромів, гепатомегалії, гіпер- та дисліпідемії, інсулінорезистентності на тлі м'яких проявів цитолізу та мезенхімального запалення.

Основними факторами розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту на тлі коморбідної ішемічної хвороби серця є порушення ліпідного спектру крові (підвищення вмісту загального холестеролу, тригліцеридів, проатерогенної фракції ліпопротеїнів низької щільності на тлі зниження антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності) та метаболізму глюкози (постпрандіальна гіперглі-

кемія, інсулінорезистентність), що в кінцевому рахунку сприяє ранньому розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, інсулінорезистентність, дисліпідемія, цитоліз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № державної реєстрації 0114U002475.

Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) все частіше діагностується у всьому світі та вважається найбільш розповсюдженою патологією печінки у західних країнах [3, 4, 7, 9]. Реальна поширеність даної патології достеменно невідома, оскільки НАЖХП часто не є діагностованою, і більшість пацієнтів з даною патологією мають нормальний рівень амінотрансфераз печінки [3, 4, 9, 11].

В останні роки численні епідеміологічні дослідження повідомляють про зростання захворюваності на серцево-судинну патологію у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та захворювань серцево-судинної системи, що є головною причиною смерті цих пацієнтів [1, 2, 5, 6, 8]. Зв'язок між НАЖХП та серцево-судинними захворюваннями можна розглядати з багатьох точок зору, з урахуванням численних досліджень, які оцінюють серцево-судинний ризик з точки зору широкого кола факторів ризику [1, 2, 6, 8]. У хворих з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом, дисліпопротеїнемією в 90 % випадків виявляється жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу, яка, на думку багатьох авторів, є передstadією стеатогепатиту [1, 3, 6, 8]. Однак точні механізми

цих складних взаємозв'язків і досі залишаються до кінця не зрозумілими.

Мета роботи: встановити клініко-біохімічні особливості перебігу неалкогольного стетогепатиту (НАСГ) за коморбідності із ожирінням I-II ступеня та ішемічною хворобою серця (ІХС) у порівнянні з перебігом НАСГ на тлі ожиріння без супровідної ІХС.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 86 хворих на НАСГ: з яких 30 хворих на НАСГ із ожирінням I-II ступеня (1 група), 56 хворих на НАСГ із коморбідним ожирінням I-II ступеня та ІХС (стабільна стенокардія напруження I-II ФК) (2 група). Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності ІХС групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів склав $55,9 \pm 5,68$ років. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного ґенезу, а також результатів ультрасонографічного дослідження (УСГ). Діагностику ІХС здійснювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016 р.).

Ступінь пошкодження печінки оцінювали за активністю аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), вмістом у крові білірубину та його фракцій, тимоловою пробою. Функціональний стан печінки оцінювали за вмістом у крові загального білка та альбумінів. Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою стандартних наборів ACCENT-200 (PZ CORMAY S.A., Польща), розрахунку індексу атерогенності (ІА) за формулою ЗХС-ЛПВЩ/ЛПНЩ. Стан вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через дві години після навантаження глюкозою, вмістом у крові інсуліну натще, вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), ступінь інсулінорезистентності (ІР) установлювали за величиною ІМТ та індексу НОМА-ІР.

Визначення структурних змін паренхіми печінки здійснювали шляхом проведення УСГ досліджен-

ня. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням ГРІ [10]. Для обчислення ГРІ на апараті візуалізували праву частку печінки, розташовуючи датчик у сагітальній площині по середньоключичній лінії з виведенням у зріз правої нирки. На лінії, паралельній довгій осі правої нирки, вибирали дві ділянки з максимально можливою гомогенністю та без включення судин і біліарних трактів. Перша, розміром 3,5x4 см (зона А), локалізувалася поблизу передньої поверхні печінки. Другу ділянку, розміром 2x2 см (зона В), локалізували в кірковій речовині правої нирки між пірамідами. У кожній ділянці реєстрували цифровий гістографічний показник середнього рівня інтенсивності ехосигналу – MN. ГРІ розраховували за формулою: $ГРІ = MNA/MNB$ [10].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних (t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера) та непараметричних методів (U-критерій Манна-Уїтні, T-критерій Уїлкоксона) варіаційної статистики. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення.

Для клінічної картини НАСГ характерна багатосимптомність проявів та невисока інтенсивність клінічної маніфестації синдромів (**табл. 1**). Провідними клінічними синдромами у обстежених хворих на НАСГ були: астено-вегетативний (76,7% у 1 групі та 85,7% у 2 групі), диспепсичний – відриг повітрям, нудота, метеоризм, розлади стільця (70% і 73,2% у 1 та 2 групі відповідно), важкість у правому підребер'ї (60% у 1 групі й 64,2% у 2 групі), гепатомегалія (86,7% у 1 групі та 92,8% у 2 групі), спленомегалія (16,7% і 19,6% у 1 та 2 групі відповідно), холестаза (у 20% і 21,4% хворих 1 та 2 групи), нейроендокринні розлади (ожиріння I-II ступеня було присутнім у 100,0% хворих; у 83,3% і 85,7% хворих 1 та 2 груп відповідно було встановлено порушення толерантності до глюкози (ПТГ)), порушення харчової поведінки (зниження відчуття ситості після їжі, синдром «нічної їди», ранкова анорексія). Таким чином, аналізуючи клінічні прояви НАСГ між

Таблиця 1 – Частота виникнення основних клініко-біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності ІХС

Синдроми	Групи обстежених хворих			
	НАСГ, n=30		НАСГ + ІХС, n=56	
	Абс.	%	Абс.	%
Астено-вегетативний	23	76,7	48	85,7
Диспепсія	21	70	41	73,2
Дискомфорт в правому підребер'ї	18	60	36	64,2
Гепатомегалія	26	86,7	52	92,8
Спленомегалія	5	16,7	11	19,6
Цитоліз	30	100,0	56	100,0
Холестаза	6	20,0	12	21,4
Мезенхімально-запальний	17	56,6	32	57,1
Порушення толерантності до глюкози	25	83,3	48	85,7
Гіпер-, дисліпідемія	30	100	56	100

двома групами обстежених хворих не виявлено суттєвої різниці в клінічній симптоматиці з боку органів шлунково-кишкового тракту в залежності від наявності супровідної ІХС. Проте варто відмітити вищу частоту та інтенсивність проявів астено-вегетативного синдрому, гепато- та спленомегалії у пацієнтів 2 групи, що, імовірно, пов'язано із наявністю застійних явищ у великому колі кровообігу при ІХС та може свідчити про зростання ступеня стеатозу печінки, активності запального процесу, венозного застою, а також стадії фіброзування печінки.

При аналізі біохімічних показників у обстежених хворих було виявлено цитолітичний, холеста-тичний, мезенхімально-запальний синдром, синдром печінково-клітинної недостатності (ПКН), гіпер-та дисліпідемії, постпрандіальної гіперглікемії, інсулінорезистентності (ІР). У 100% обстежених хворих виявлено синдром цитолізу м'якої активності, що проявлявся підвищенням середніх показників активності АЛТ у сироватці крові, які за ізольованого перебігу НАСГ перевищували показник ПЗО у 3,2 рази ($p < 0,05$), при коморбідності з ІХС – у 3,3 рази ($p < 0,05$), та АсАТ у 2,7 рази та 2,9 рази відповідно ($p < 0,05$) (табл. 2). Характерним було зниження коефіцієнта де Рітіса (АСТ/АЛТ) на 18 % ($p < 0,05$), що, за відсутності позитивних маркерів вірусів гепатиту В та С у сироватці крові, вказує на неалкогольне дисметаболічне та запальне захворювання печінки. Аналізуючи активність АлАТ та АсАТ у хворих 1 та 2 групи між обстеженими групами пацієнтів не було виявлено статистично достовірної різниці між даними показниками ($p > 0,05$). Вміст

Таблиця 2 – Результати біохімічного дослідження крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності ІХС, (M±m)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих	
		НАСГ, n=30	НАСГ + ІХС, n=56
Білірубін заг., мкмоль/л	15,90 ± 0,83	34,41±1,12*	34,58 ± 1,14 *
Білірубін прямий, мкмоль/л	5,83 ± 0,31	9,55 ± 0,33*	10,27±0,29*
Білірубін непрямий мкмоль/л	10,07± 0,40	24,86 ± 0,98*	24,31±0,95*
АЛТ, од/л	21,30 ± 1,01	68,52±4,46*	70,26 ± 4,96*
АСТ, од/л	21,67 ± 1,10	57,81± 4,19*	63,74 ± 4,32 *
ГГТП, од/л	24,72 ± 1,07	57,25±5,07*	56,74 ± 5,19*
ЛФ, од/л	74,59±5,23	149,24±5,27*	147,80±5,17*
Тимолова проба, у.о.	2,07 ± 0,06	4,75±0,09*	4,77 ± 0,13*
Заг. білок, г/л	75,18±1,81	68,39±2,04	67,45±2,11
Альбуміни, %	61,64±2,14	52,27±2,15	52,19±2,02
Глобуліни, %	38,36±1,08	47,73±1,02*	47,81±1,04*
А/Г коеф.	1,60±0,009	1,09±0,008*	1,07±0,008*

Примітки: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$).

загального білірубину у хворих 1-ї групи перевищував показник ПЗО у 2,16 рази ($p < 0,05$) проти 2,17 рази у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$) без статистично вірогідної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Рівень загального білірубину у крові зростав завдяки підвищенню обох його фракцій: кон'югованої – у 1,64 рази у хворих 1 групи та 1,76 рази у хворих 2 групи у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), та некон'югованої у 2,5 рази та 2,4 рази відповідно ($p < 0,05$).

Про наявність синдрому холестази свідчило підвищення активності ЛФ у 2,0 рази ($p < 0,05$) у хворих 1 групи та у 1,98 рази ($p < 0,05$) у хворих 2 групи в порівнянні з ПЗО, а також активності ГГТП – у 2,3 рази у хворих обох груп ($p < 0,05$).

Для пацієнтів з НАСГ характерними були м'які прояви недостатності білоксинтезувальної функції печінки, що проявлялося тенденцією до зниження вмісту в крові загального білка та альбумінів у хворих обох груп ($p > 0,05$). Підтвердженням наявності мезенхімально-запального синдрому у хворих на НАСГ були гіперглобулінемія (у 1,24 рази та 1,25 рази у 1 та 2 групі відповідно ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО) та підвищення показника тимолової проби (у 2,3 рази в обох групах ($p < 0,05$)).

У обстежених групах хворих виявлено істотні порушення ліпідного метаболізму: вмісту ЗХС, ТГ, антиатерогенних та атерогенних фракцій на користь останніх (табл. 3). Слід зазначити, що більш істотними відповідні порушення були у групі хворих на НАСГ з коморбідною ІХС. Так, у хворих 1 групи рівень ЗХС перевищував такий у ПЗО в 1,4 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 групи – у 1,6 рази ($p < 0,05$), ТГ – 2,7 та 3,0 рази ($p < 0,05$), ЛПНЩ – у 1,93 та 2,1 рази ($p < 0,05$), ІА у 2,6 та 3,6 рази ($p < 0,05$) відповідно із вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$); при цьому спостерігалось зниження фракції антиатерогенних ЛПВЩ – у 1,4 та 1,64 рази ($p < 0,05$) у хворих 1 та 2 групи з наявністю статистично достовірної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Таким чином, зазначені зміни підтверджують роль порушень ліпідного обміну в патогенезі НАСГ та ІХС. В свою чергу НАСГ можна вважати предиктором прогресування дисметаболических змін ліпідного профілю, що за принципом «хибного кола» призводить до виникнення атеросклерозу та ІХС в осіб працездатного віку [1, 3, 5].

Таблиця 3 – Показники ліпідного спектру крові та глікемії у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від ІХС, ($M \pm m$)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих	
		НАСГ, n=30	НАСГ + ІХС, n=56
Заг. ХС, ммоль/л	4,26 ± 0,10	6,15 ± 0,19*	6,91 ± 0,18**/
ТГ, ммоль/л	1,05 ± 0,04	2,84 ± 0,06*	3,16 ± 0,06**/
ЛПНЩ, ммоль/л	2,21 ± 0,02	4,26 ± 0,08*	4,57 ± 0,07**/
ЛПВЩ, ммоль/л	1,67 ± 0,05	1,19 ± 0,02*	1,02 ± 0,03**/
Глюкоза натще, ммоль/л	4,49 ± 0,11	5,73 ± 0,12*	5,87 ± 0,12*
Глюкоза ч-з 2 год., ммоль/л	6,70 ± 0,17	8,57 ± 0,19	9,95 ± 0,25**/
Інсулін, мкОД/мл	9,40 ± 1,26	18,61 ± 1,80*	21,62 ± 1,84*
НОМА2-ІR	1,18 ± 0,08	2,45 ± 0,09*	2,85 ± 0,09**/

Примітки: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$).

При аналізі вуглеводного метаболізму у обстежених груп хворих було виявлено статистично достовірне підвищення рівня постпрандіальної глікемії у порівнянні з ПЗО: у 1 групі – в 1,3 рази ($p < 0,05$), у 2 групі – в 1,5 рази ($p < 0,05$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Рівень НbA1с перевищував показники у ПЗО в 1,5 та 1,53 рази ($p < 0,05$) у 1 та 2 групі відповідно. У хворих усіх груп встановлено істотний ступінь ІР: індекс НОМА ІR перевищував показники ПЗО у 2,07 рази ($p < 0,05$) у

1 групі та у 2,4 рази у 2 групі відповідно ($p < 0,05$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень інших науковців [5, 6, 8], які вивчали зміни вуглеводного обміну при коморбідності НАСГ з ІХС, та підтверджують те, що ІР є одним з основних патогенетичних факторів виникнення НАСГ, та асоціюється з атерогенною дисліпідемією, що підвищує серцево-судинний ризик. В ендотелії інсулін стимулює вивільнення оксиду азоту (NO), що призводить до вазодилатації, а погіршення передачі сигналів інсуліну призводить до зменшення вазодилатаційної реакції на ацетилхолін. Стеатоз призводить до порушення фосфорилування ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і, як наслідок, до порушення реакції NO на інсулін, що сприяє підвищенню печінкової інсулінорезистентності. Ці дані підтверджують роль ІР у виникненні стеатозу печінки та ендотеліальної дисфункції, що, в свою чергу, призводить до прогресування ІХС та виникнення несприятливих серцево-судинних подій [1, 5, 6].

Під час УСГ печінки у хворих на НАСГ були виявлені гепатомегалія, середньозерниста трансформація та гіперехогенність структури паренхіми печінки, дорзальне згасання ехосигналу як наслідок її дифузної жирової інфільтрації, а також порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми. У обстежених хворих спостерігали статистично достовірне зростання ГРІ ($p < 0,05$). Так, медіана та 25-й і 75-й квартильні значення для ГРІ у ПЗО становили 1,15 (1,0–1,27), у 1-й групі – 1,97 (1,76–2,19), у 2-й групі – 1,92 (95% ДІ 1,70–2,12). У обстежених хворих було встановлено прямий кореляційний зв'язок між ГРІ та ІМТ ($r=0,75$; $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r=0,73$; $p < 0,05$), АЛТ ($r=0,36$; $p < 0,05$), ЛФ ($r=0,31$; $p < 0,05$), ГГТП ($r=0,30$; $p < 0,05$), вмістом ТГ у крові ($r=0,52$; $p < 0,05$), індексом НОМА-ІR ($r=0,71$; $p < 0,05$).

Висновки. Для клінічної картини НАСГ характерна багатосимптомність проявів та невисока інтенсивність клінічної маніфестації синдромів із переважанням астено-вегетативного, диспепсичного синдромів, гепатомегалії, гіпер- та дисліпідемії, інсулінорезистентності на тлі м'яких проявів цитолізу та мезенхімального запалення.

Основними факторами розвитку та прогресування НАСГ на тлі коморбідної ІХС є порушення ліпідного спектру крові (підвищення вмісту загального холестеролу, тригліцеридів, проатерогенної фракції ЛПНЩ на тлі зниження антиатерогенних ЛПВЩ) та метаболізму глюкози (постпрандіальна гіперглікемія, інсулінорезистентність), що в кінцевому рахунку сприяє ранньому розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є розробка ефективних методів лікування пацієнтів із коморбідним перебігом НАСГ та ІХС.

References

1. Khukhlina OS, Drozd Vlu. Optymizatsiia likuvannia nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnia ta ishemichnu khvorobu sertsia. [Optimization of treatment of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients and coronary heart disease]. *Liky Ukrainy*. 2016; 9(205): 46-52. [Ukrainian]
2. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk Ole, Hryniuk Ole. *Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnozyky, likuvannia* [Non-alcoholic fatty liver disease and comorbid conditions: peculiarities of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment]. Chernivtsi; 2017. 205 p. [Ukrainian]
3. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65: 1038-48. PMID: 26823198. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
4. Castera L. Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2015; 35(3): 291-303. PMID: 26378645. doi: 10.1055/s-0035-1562948
5. Pais R, Giral P, Khan JF, Rosenbaum D, Housset C, Poynard T, Ratziu V. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol*. 2016; 65: 95-102. PMID: 27129836. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.023
6. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017; 8(2): 51-8. PMID: 28573067. PMID: PMC5437502. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.51
7. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L. American Association for the Study of Liver Disease-United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015; 61: 1390-405. PMID: 25557690. PMID: PMC4900161. DOI: 10.1002/hep.27678
8. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016; 65(3): 589-600. PMID: 27212244. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
9. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73-84. PMID: 26707365. DOI: 10.1002/hep.28431
10. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *Am J Roentgenol*. 2009; 192(4): 909-14. PMID: 19304694. DOI: 10.2214/AJR.07.4016
11. Wree A, Mehal WZ, Feldstein AE. Targeting cell death and sterile inflammation loop for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2016; 36(1): 27-36. PMID: 26870930. PMID: PMC4955833. DOI: 10.1055/s-0035-1571272

УДК 616.36-003.826:616.12-005.4]-036.1-071

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА ПРИ КОМОРИДНОСТИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Хухлина О. С., Кузминская О. Б., Воевидка О. С.,
Коцюбийчук З. Я., Кропива В. В.**

Резюме. В последние годы многочисленные эпидемиологические исследования сообщают о росте заболеваемости на сердечно-сосудистую патологию у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и заболеваний сердечно-сосудистой системы, что является главной причиной смерти этих пациентов.

Цель работы: установить клинико-биохимические особенности течения неалкогольного стеатогепатита при коморбидности с ожирением I-II степени и ишемической болезнью сердца по сравнению с течением неалкогольного стеатогепатита на фоне ожирения без сопроводительной ишемической болезни сердца.

Материал и методы исследования. Обследовано 86 больных неалкогольным стеатогепатитом: из которых 30 больных неалкогольным стеатогепатитом с ожирением I-II степени (1 группа), 56 больных неалкогольным стеатогепатитом с ожирением I-II степени и ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения I-II ФК) (2 группа). Для определения зависимости течения неалкогольного стеатогепатита от наличия ишемической болезни сердца группы больных были рандомизированы по возрасту, полу, степени ожирения. Средний возраст пациентов составил 55,9±5,68 лет. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц соответствующего возраста.

В результате исследования было выявлено, что для клинической картины неалкогольного стеатогепатита характерна многосимптомность проявлений и невысокая интенсивность клинической манифестации синдромов с преобладанием астено-вегетативного, диспепсического синдромов, гепатомегалии, гипер- и дислипидемии, инсулинорезистентности на фоне мягких проявлений цитолиза и мезенхимального воспаления.

Основными факторами развития и прогрессирования неалкогольного стеатогепатита на фоне коморбидной ишемической болезни сердца является нарушение липидного спектра крови (повышение содержания общего холестерина, триглицеридов, проатерогенной фракции липопротеинов низкой плотности на фоне снижения антиатерогенных липопротеинов высокой плотности) и метаболизма глюкозы (постпрандиальная гипергликемия, инсулинорезистентность), что, в конечном счете, способствует раннему развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, инсулинорезистентность, дислипидемия, цитолиз.

UDC 616.36-003.826:616.12-005.4]-036.1-071

Clinical Features of the Course of Non-Alcoholic Steatohepatitis with Comorbid Coronary Heart Disease

Khukhlina O. S., Kuzminska O. B., Voievidka O. S., Kotsiubiichuk Z. Ia., Kropyva V. V.

Abstract. In recent years, numerous epidemiological studies have reported a rising incidence of cardiovascular disease in patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases, which is the main cause of death of these patients.

The purpose of the study was to establish the clinical and biochemical features of the course of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with comorbid obesity of I-II degree and coronary heart disease (CHD) compared with the course of NASH on the background of obesity without comorbid CHD.

Material and methods. We examined 86 patients with NASH. 30 patients with NASH and obesity of I-II degree (group 1), 56 patients with NASH, comorbid obesity of I-II degree and CHD (stable angina pectoris of I-II functional classes) (group 2). To determine the dependence of the course of NASH with CHD, the groups of patients were randomized according to age, sex and degree of obesity. The average age of patients was 55.9 ± 5.68 years. The control group consisted of 30 practically healthy persons of the corresponding age.

Results and discussion. The obtained results showed that the clinical picture of NASH was characterized by multi symptoms of manifestations and low intensity of clinical manifestation of syndromes with predominance of astheno-vegetative, dyspeptic syndromes, hepatomegaly, hyper- and dyslipidemia, insulin resistance on the background of mild cytolysis and mesenchymal inflammation.

During ultrasonographic examination of the liver in patients with NASH, we detected hepatomegaly, medium-grained transformation and hyperechogenicity of the liver parenchyma, dorsal fading of echoes as a result of diffuse fatty infiltration, visual impairment of the intrahepatic vessels and diaphragm.

Conclusion. The main factors of the development and progression of NASH on the background of comorbid CHD are the violation of the lipid profile of the blood (increase in the content of total cholesterol, triglycerides, proatherogenic fraction of low density lipoproteins on the background of reduction of anti-atherogenic high-density lipoproteins) and glucose metabolism (postprandial hyperglycemia, insulin resistance) which ultimately promote the early development of adverse cardiovascular events.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, coronary heart disease, insulin resistance, dyslipidemia, cytolysis.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.09.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування