МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

«Узгоджено»
Директор Департаменту
реформ та розвитку медичної
допомоги МОЗ України
_____ М. К. Хобзей
«___» _____ 2013 року

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ І АТЕРОГЕННА ДИСЛІПІДЕМІЯ
(сучасні підходи до діагностики і лікування)

(Методичні рекомендації)

Київ – 2013 р.

Установа розробник: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Укладачі:

д. мед. н. професор Ю. М. Степанов (0562) 27-59-16

к .мед. н., доцент О.Ю. Філіппова (056) 756-95-29

Рецензент:

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України
зі спеціальності «Терапія»,
член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор В. З. Нетяженко

ЗМІСТ

Стор.

Перелік умовних скорочень..... 4

Вступ..... 5

1. Неалкогольна жирова хвороба печінки – фактор ризику серцево-судинних захворювань..... 8

2. Патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки..... 9

3. Класифікація неалкогольної жирової хвороби печінки і дисліпідемії..... 12

4. Діагностичні ознаки неалкогольної жирової хвороби печінки з дисліпідемією..... 16

5. Морфологічні показники ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з біліарною патологією і атерогенною дисліпідемією..... 19

6. Дисліпідемія у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та біліарною патологією і шляхи її корекції..... 23

Висновки..... 33

Перелік рекомендованої літератури..... 35

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДЛ – дисліпідемія
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АОЗ – антиоксидантний захист
ГГТП – гамаглутамілтранспептидаза
ДК – дієнові кон'югати
ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба
ІПЗ – ізольовані подвійні зв'язки
ІХС – ішемічна хвороба серця
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ЛППЩ – ліпопротеїди проміжної щільності
ЛФ – лужна фосфатаза
МДА – малоновий діальдегід
МС – метаболічний синдром
НАЖХН – неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ – неалкогольний стеатогепатит
ОДК – оксидієнові кон'югати
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
ПХЕС – післяхолецистектомічний синдром
СОД – супероксиддисмутаза
СП – стеатоз печінки
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТГ – тригліцериди
ХС – холестерин
УДХК – урсодезоксихолева кислота
УЗД ОЧП – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини
ЦП – церулоплазмін

ВСТУП

Коморбідна патологія, яка торкається сфери діяльності лікарів різних спеціальностей, завжди привертає увагу клініцистів. Поєднання двох і більше нозологій негативно позначається на перебігу кожного захворювання окремо, утрудняє проведення наукових досліджень і вимагає особливих методичних підходів до діагностики і лікування такої патології. Незважаючи на те, що коморбідна патологія не представлена в МКХ-10, вона повинна братися до уваги, особливо в клініці внутрішніх хвороб, коморбідність - реальна проблема сучасної медицини, яка вимагає уваги і глибокого вивчення.

У структурі коморбідності лідирує серцево-судинна патологія (більш 80%), поширені хвороби травної (34,6 %) і гепатобіліарної систем (29,8%).

На початку XXI ст. особливої актуальності у медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка перебігає на тлі пов'язаних між собою порушень ліпідного і вуглеводного обмінів, в основі яких лежить зниження чутливості тканин до інсуліну – інсулінорезистентність, ожиріння, цукровий діабет (ЦД) II типу, гіперліпідемія та атеросклероз. НАЖХП відповідає шифру К76.0 за МКХ 10-го перегляду і разом із алкогольною хворобою входить до рубрики «Жирова хвороба печінки».

Клінічний досвід свідчить, що найчастішою супутньою патологією у пацієнтів з НАЖХП є біліарна патологія, що зумовлено тісними анатомо-функціональними зв'язками цих органів. Розвиток НАЖХП в сполученні з біліарною патологією ще більше поглиблює розлад в обміні ліпідів і може привести до розвитку дисліпідемій.

Дисліпідемія (гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемия або їх поєднання) являється одним з факторів ризику розвитку НАЖХП, атеросклерозу, який, у свою чергу, може привести до гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарду або інсульту.

НАЖХП, біліарна патологія і дисліпідемія часто є супутніми захворюваннями, оскільки пов'язані з наявністю метаболічного синдрому

(МС). Існує думка, що, з одного боку, стеатоз печінки (СП) є одним з перших доказових проявів МС, з іншого - наявність СП створює сприятливі передумови для розвитку таких патологічних станів, як атерогенна дисліпідемия (АДЛ) і ожиріння.

НАЖХП розвивається у хворих, що не вживають алкоголь у дозах, достатніх для пошкодження печінки та є складним синдромокомплексом, що включає жирову дистрофію печінки, стеатогепатит та фіброз, кожна складова з яких може призвести до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. При НАЖХП збільшується накопичення жиру не менше ніж у 5% гепатоцитів, при цьому маса печінки збільшується на 5-10%.

Фактори ризику НАЖХП зустрічаються у кожного 4-го жителя, а сама НАЖХП на їхньому фоні розвивається приблизно в 80% випадків; тобто її поширеність у популяції оцінюється в 10–25 %, з них у 57–75% НАЖХП наявна в осіб із морбідним (індекс маси тіла >30–35 кг/м^2) ожирінням і майже у 100% з ожирінням і ЦД 2-го типу. Приблизно у 20% пацієнтів із НАЖХП розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який в 10% випадків трансформується в цироз печінки. В основі приблизно 70% випадків криптогенних цирозів є НАСГ. НАЖХП зустрічається в усіх вікових групах, але найбільший ризик її розвитку є у жінок віком 40–60 років з ознаками МС. Ожиріння, ЦД II-го типу та АДЛ окремо чи в поєднанні найчастіше спричиняють розвиток НАЖХП, оскільки усі ці патологічні стани об'єднує синдром інсулінорезистентності.

Наявність порушень в ліпідному спектрі у пацієнтів з НАЖХП обумовлює високий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) у цієї категорії хворих. Враховуючи це, більшості пацієнтів показано призначення терапії, яка нормалізує ліпідний спектр для запобігання ССЗ. Своєчасне призначення гіполіпідемічної терапії може мати важливе прогностичне значення. Проте, на даний час відсутні рекомендації щодо діагностики та комплексного лікування коморбідної патології – НАЖХП з біліарною патологією і АДЛ.

Методичні рекомендації виконані у рамках науково-дослідної теми ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», яка виконується на кафедрі гастроентерології та терапії ФПО – «Вивчення патогенетичних механизмів порушень функції гастродуоденальної зони та розробка на їх основі нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань шлунку, дванадцятипалої кишки, гепатобіліарної зони та кішечнику». Державна реєстрація № 0103U003649.

У 2003 р. були видані методичні рекомендації, в яких проведено узагальнення даних світової літератури та власного досвіду стосовно діагностики та лікування НАЖХП. При подальшому проведенні НДР у зв'язку з появою нових даних та збільшення власного клінічного досвіду (більш 10 років), щодо властивостей перебігу коморбідної патології – НАЖХП з біліарною патологією і АДЛ, виникла необхідність другого видання методичних рекомендацій.

У методичних рекомендаціях співробітників ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» наводяться результати власних досліджень, на підставі яких обґрунтовується сучасна тактика комплексної діагностики і лікування коморбідної патології НАЖХП з біліарною патологією і АДЛ з використанням препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і базисної терапії з подальшою оцінкою гіполіпідемічного та гепатопротективного ефектів лікування. Щодо використання препаратів УДХК слід сказати, що вони можуть застосовуватися не тільки як гепатопротектори, але і використовуватися в якості альтернативної гіполіпідемічної терапії у хворих на НАЖХП в стадії стеатозу і стеатогепатиту з супутньою біліарною патологією.

Методичні рекомендації такого рівня розраховані на лікарів терапевтів, гастроентерологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини та лікарів-інтернів.

Видається в Україні вперше.

1. НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ – ФАКТОР РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

В останнє десятиліття підвищений інтерес викликає проблема НАЖХП. Визнання важливості НАЖХП та її асоціації з МС стимулює зростаючий інтерес до вивчення її ролі у розвитку та прогресуванні ССЗ. Гепатобіліарна система, як і серцево-судинна система бере активну участь в патогенезі МС, і зокрема, в розвитку атерогенної дисліпідемії. Останніми дослідженнями доведено, що НАЖХП створює умови для розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС). Визначення впливу НАЖХП на перебіг ІХС є актуальною проблемою, внаслідок поширеності в українській популяції артеріальної гіпертензії, ЦД, ожиріння. Наявність супутньої НАЖХП у хворих на ІХС погіршує перебіг основного захворювання.

НАЖХП підвищує ризик виникнення ССЗ незалежно від інших предикторів та проявів МС. За наявності НАЖХП, яка відноситься до хронічних дифузних захворювань печінки, слід обов'язково звертати увагу на можливість розвитку ІХС і розцінювати наявність НАЖХП як маркер кардіоваскулярного ризику.

НАЖХП і АДЛ часто є коморбідною патологією, оскільки обидва патологічні стани пов'язані з наявністю МС. З іншого боку, існує значна кількість доказових даних, яка дозволяє стверджувати, що ССЗ є одними з головних причин несприятливого прогнозу у хворих з НАЖХП, та трапляються набагато частіше у таких пацієнтів незалежно від ступеня прогресування НАЖХП.

У хворих з кардіоваскулярною патологією і АДЛ в 92 % випадків виявляється жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу.

Найважливішим фактором ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить атеросклероз, служать порушення ліпідного обміну. Порушення ліпідного обміну і розвиток АДЛ служать основним фактором ризику розвитку і прогресування різної серцево-судинної

патології, пов'язаної з атеросклерозом. Найбільш частим варіантом АДЛ являється "ліпідна тріада": гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і підвищення фракції малих щільних часток ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). При цьому кожна складова цієї тріади є незалежним фактором ризику ІХС, а при наявності усіх компонентів у пацієнтів, навіть без ЦД II типу, збільшує ризик ІХС у 3-5 разів.

Патофізіологія дисліпідемій пов'язана з підвищеною секрецією вільних жирних кислот з жирової тканини до печінки, де відбувається синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а потім викид ЛПДНЩ у кровотік. ЛПДНЩ за допомогою ліпопротеїдліпази перетворюються на атерогенні дрібні щільні частки ЛПНЩ. В умовах ентерогепатичної циркуляції надлишок ЛПНЩ частково знову уловлюється печінкою для синтезу з них атерогенного апобілку Апо В-100, необхідного для складання ЛПДНЩ. Інші дрібні атерогенні частки ЛПНЩ на тлі наявної ендотеліальної дисфункції легко проникають до інтими судин і дають старт формуванню атеросклеротичної бляшки, а підвищення їх концентрації в крові на кожен 1 ммоль/л збільшує ризик розвитку ІХС в 1,57 разу.

2. ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ І ДИСЛІПІДЕМІЇ

Патогенез НАЖХП пов'язаний із накопиченням у печінці триацилгліцеридів (ТГ) з формуванням жирового гепатозу – це перший етап або «перший поштовх» захворювання. В подальшому відбувається вивільнення з жирової тканини і синтез de novo у гепатоцитах вільних жирних кислот, що сприяють виникненню окислювального стресу, що є «другим поштовхом» захворювання який приводить до розвитку запально-деструктивних змін в печінці у вигляді стеатогепатиту. Передбачається, що розвиток дистрофічних, запально-некротичних і фібротичних змін печінки закономірно пов'язані з порушенням процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і жировим ушкодженням гепатоцитів.

Оксидативний стрес являється одним з головних патогенетичних процесів, який запускає процеси перекисного окислення ліпідів. ПОЛ – це універсальний біологічний механізм, який постійно перебігає в мембранах клітин. Його патологічне посилення зумовлює порушення структури і, відповідно, функції біологічних мембран. Продукти ПОЛ (альдегіди) здатні ушкоджувати мембрани гепатоцитів, активувати зірчасті клітини печінки з розвитком запалення і фіброзу.

Пошкоджувальна дія вільних радикалів і перекисних сполук на мембрани клітин регулюється складною багатокомпонентною системою антиоксидантного захисту (АОЗ). Система АОЗ включає велику кількість речовин як ендогенного, так і екзогенного походження, до якої належить ферментна і неферментна системи антиоксидантного захисту. Первинні антиоксиданти – ферменти (каталаза, глютатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД)), білки (феритин, трансферин), головний сироватковий антиоксидант – фермент церулоплазмін (ЦП), які запобігають появі вільних радикалів. У функціонуванні АОЗ важливе місце займає співвідношення її ферментних і неферментних компонентів, які утворюють антипрооксидну систему, що суттєво інгібує ПОЛ.

У нормі процеси ПОЛ підтримуються на стабільному рівні завдяки функціонуванню АОЗ на рівні організму. У разі вираженого перекисного окислення ліпідів настає виснаження системи антиоксидантного захисту, що зрештою призводить до неконтрольованої активації ПОЛ. Порушення рівноваги в системі ПОЛ–АОЗ є однією з ключових ланок патогенезу ендогенної інтоксикації, яка додатково ускладнює перебіг НАЖХП.

Сьогодні велика увага приділяється факторам так званого «другого поштовху». Прогресування від неалкогольного СП до НАСГ пов'язано з рядом факторів. До них відносять передусім мітохондріальну дисфункцію, явища ендотоксемії, стимуляцію колагеноутворення, інтерлейкін 1-β-опосередкований вплив мікрофлори кишечнику і TNF-α-стимульоване ПОЛ, ліпотоксичність жирних кислот, активацію імунної системи і продукцію цитокінів. Теорія «двох

поштовхів», запропонована Day і James, залишається основною теорією, яка пояснює патогенез НАЖХП.

Існує два основні уявлення про відправні точки патогенезу СП і НАСГ. Перша припускає, що в його основі лежить порушення вуглеводного обміну з явищами інсулінорезистентності, а друга – жирового обміну (розвиток абдомінального ожиріння і дисліпопротеїнемії). Проте більшість дослідників вважають, що розвиток СП і НАСГ обумовлений існуванням одного ("головного") або групи генів, що взаємодіють між собою та можуть одночасно стимулювати, у тому числі, і розвиток усіх компонентів метаболічного синдрому. Слід також підкреслити, що у патогенезі і перебігу НАЖХП неостаточне встановленими є не лише його відправна точка, але і механізми взаємодії основних компонентів його структури і патогенезу.

При НАЖХП з явищами дисліпідемії відбуваються виражені дисбіотичні зміни кишечника, наслідком яких є ендотоксемія. Встановлено, що нормальна мікрофлора шлунково-кишкового тракту бере участь у трансформації холестерину. Відомо, що клітини біфідобактерій, які знаходяться в стані спокою та ростуть у присутності солей жовчних кислот, перетворюють таурин і гліцинвмісні аміди жовчних кислот у важкорозчинний осад, що зв'язує товстокишковий холестерол і забезпечує екскрецію його з каловими масами, зменшують вихід холестерину з печінкових клітин за рахунок інгібірування активності ГМККоАредуктази, впливають на кількість рецепторів для ЛПНЩ у формених елементах крові. Аналогічні властивості відзначаються у лактобактерій та деяких інших кишкових мікроорганізмів. Трансформація холестерину відбувається в присутності жовчних кислот, вихід яких зменшується при паренхіматозних захворюваннях печінки. Ендотоксемія у хворих із дисбіозом кишечника призводить до депресії ретикулоендотеліальної системи, пригнічення АОЗ організму, підвищення вмісту модифікованих форм ліпопротеїдів у крові. Окрім того, дисбіотичні порушення у кишечнику супроводжуються підвищеною декон'югацією жовчних кислот, утворенням їх токсичних солей та підвищенням реабсорбції. У результаті синтез жовчних

кислот зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину. Таким чином, створюється замкнене коло: порушення мікроекології кишечника, накопичення ендотоксинів – порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот – порушення функції печінки – порушення обміну ліпідів – порушення структури печінки (жирова інфільтрація, фіброз) – підтримка порушеного кишечного дисбіозу.

Таким чином, резистентність до інсуліну, оксидативний стрес, ендотоксемія і запальний процес, як і раніше, вважаються ключовими патогенетичними механізмами НАЖХП.

Сьогодні також вважають, що істотну роль у розвитку НАЖХП грають генетичні і імуноопосередковані ланки патогенезу. Активність супресорних і регуляторних Т-лімфоцитів помітно знижена при формуванні НАЖХП. Перехід від стеатозу до стеатогепатиту може бути обумовлений порушенням імунної системи і дисбалансом у роботі окремих її ланок. До генетичних механізмів формування НАЖХП, слід віднести поліморфізм генів ENPP1/PC-1 Lys121GLN і IRS-1 Gly972Arg, який виявляється у 28,7% і 18,1% пацієнтів відповідно і асоціюється з дисліпідемією, ожирінням, ризиком цукрового діабету. Поліморфізм в одній нуклеотидній парі генів, що регулюють запалення, оксидативний стрес і фіброзування пов'язані з тяжкістю ураження печінки при НАЖХП.

3. КЛАСИФІКАЦІЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ І ДИСЛІПІДЕМІЇ

Неалкогольна жирова хвороба печінки включає широкий спектр патологічних станів: від простого стеатозу печінки до неалкогольного гепатиту та цирозу. До теперішнього часу в переліку захворювань МКХ-10 відсутній єдиний код, що відображає повноту діагнозу НАЖХП, тому доцільно використовувати один з нижчеприведених кодів (К 76.0):

К 73.0 - хронічний персистуючий гепатит, не класифікований в інших рубриках;

К 73.9 - хронічний гепатит неуточнений;

К 76.0 - жирова дегенерація печінки, не класифікована в інших рубриках;

К 74.6 - інший і неуточнений цироз печінки.

НАЖХП виділена як самостійна нозологічна одиниця, що підрозділяється на **наступні стадії**:

- стеатоз печінки;
- неалкогольний стеатогепатит;
- фіброз;
- цироз печінки;
- розвиток гепатоцелюлярної карциноми на тлі цирозу печінки.

Найчастіше **первинний стеатогепатит** виявляється у пацієнтів, що страждають метаболічним синдромом, клінічні прояви якого включають:

- інсулінорезистентність;
- ЦД II типу або порушення толерантності до глюкози;
- абдомінальне ожиріння;
- дисліпідемію;
- артеріальну гіпертонію;
- гіперурікемию і/або подагру.

До етіологічних чинників, що призводять до розвитку **вторинного стеатогепатиту**, відносяться:

- швидке схуднення;
- синдром надмірного бактеріального росту;
- синдром мальабсорбції як наслідок оперативних втручань на тонкій кишці, захворювання тонкого кишечнику;
- тривале парентеральне живлення;
- лікарські препарати.

Дисліпідемії можуть бути первинними і вторинними і характеризуються тільки підвищенням вмісту холестерину (ізольована гіперхолестеринемія), тригліцеридів (ізольована гіпертригліцеридемія) тригліцеридів і холестерину (змішана гіперліпідемія). За класифікацією

Fredrickson, прийнятої ВООЗ в 1970 році виділяють п'ять типів дисліпідемій. НАЖХП супроводжує вторинна дисліпідемія.

Таблиця 1. Класифікація дисліпідемій за D. Fredrickson (1970)

Фенотип	ХС плазми	ТГ	Зміни ЛП	Атерогенність
I	Підвищений	Підвищені або в нормі	↑ Хіломікрони	Неатерогенний фенотип
II a	Підвищений	В нормі	↑ ЛПНЩ	Висока
II b	Підвищений	Підвищені	↑ ЛПНЩ та ЛПДНЩ	Висока
III	Підвищений	Підвищені	↑ ЛППЩ	Висока
IV	Частіше в нормі	Підвищені	↑ ЛПДНЩ	Помірна
V	Підвищений	Підвищені	↑ Хіломікрони та ЛПДНЩ	Низька

Відповідно до класифікації дисліпідемій за D. Fredrickson:

Фенотип I характеризується ізольованим підвищенням хіломікронів. ХС і ТГ можуть бути помірно підвищені. Цей фенотип спостерігається рідко і зазвичай не асоціюється з розвитком атеросклерозу.

Для **фенотипу II a** характерне підвищення концентрації ХС ЛПНЩ і ХС, рівень ТГ – у межах норми. Цей фенотип досить поширений у популяції і тісно пов'язаний з розвитком коронарного атеросклерозу. При спадкових порушеннях ліпідного обміну IIa фенотип діагностується у хворих із сімейною і полігенною гіперхолестеринемією.

При **фенотипі II b** підвищені концентрації ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ. В осіб з фенотипом II b має місце комбінована дисліпідемія, тому що підвищені концентрації ХС і ТГ. Це поширений і атерогенний тип. У випадках первинної дисліпідемії, фенотип II b спостерігається частіше у хворих із сімейною комбінованою дисліпідемією. Нерідко комбінована дисліпідемія є проявом вторинних порушень ліпідного обміну.

Фенотип III проявляється підвищенням ліпопротеїдів проміжної щільності (ЛППЩ) і, як наслідок, ХС і ТГ. Це досить рідкісний вид порушень ліпідного обміну, він часто асоціюється з фенотипом Е2/2 апобілка Е, при

якому рецептори печінки гірше, ніж при інших фенотипах, зв'язують ЛППЩ. Фенотип III зазвичай виявляють при метаболічних порушеннях, зокрема у хворих із МС і ЦД. У носіїв фенотипу III, що мають вищевказані розлади, реєструють високий ризик розвитку атеросклерозу.

Для **фенотипу IV** характерна підвищена концентрація ЛПДНЩ і гіпертригліцеридемія. Це поширений тип дисліпідемій, його виявляють у 40 % хворих з порушеннями ліпідного обміну. Фенотип IV може бути свідченням сімейної гіпертригліцеридемії, а також частим проявом вторинних порушень ліпідного обміну. У комбінації з низькою концентрацією ХС ЛПВЩ цей фенотип характеризується високою атерогенністю.

Фенотип V спостерігається рідко. Він характеризується одночасним підвищенням концентрації хіломікронів і ЛПДНЩ, а також гіпертригліцеридемією і помірним збільшенням вмісту ХС. Зазвичай немає чіткого зв'язку між V фенотипом і розвитком атеросклерозу.

Клінічна класифікація дисліпідемій Українського наукового товариства кардіологів (2007)

1. Гіперхолестеринемія (відповідає тип IIa за D. Fredrickson).
2. Комбінована дисліпідемія (відповідає тип IIb та тип III за D. Fredrickson).
3. Гіпертригліцеридемія (відповідає тип IV за D. Fredrickson).

Таблиця 2. Оптимальні характеристики ліпідів та ліпопротеїнів

Ліпідні параметри	Значення в ммоль/л	Значення в мг/дл
Загальний ХС	< 5,2	< 200
ХС ЛПНЩ	< 3,0	< 115
ХС ЛПВЩ	>1,0 (чоловіки); >1,3 (жінки)	> 40 (чоловіки); >50 (жінки)
ТГ	< 1,7	< 150

4. ДІАГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ І АТЕРОГЕННОЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ

НАЖХП в більшості випадків є безсимптомним захворюванням і виявляється вже на розгорнутій стадії. Такі симптоми, як дискомфорт у правому підребер'ї, відчуття важкості, ниючий біль у верхньому правому квадранті живота, прояви астенічного (підвищена стомлюваність, сонливість, головний біль), диспепсичного синдрому (нудота, гіркота у роті, здуття і бурчання в животі, порушення випорожнення), спостерігаються приблизно у 50% пацієнтів, але не є специфічними і більш пов'язані із біліарною патологією. У більшості пацієнтів (48 – 100%) клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні (Таблиця 3). Частіше НАЖХП діагностується вже після визначення гепатомегалії або виявлення нез'ясовного підвищення трансаміназ, наприклад, при лікуванні статинами. Пацієнти з раніше не діагностованим НАСГ нерідко звертаються до лікаря з приводу цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, гіпотіреозу, холелітіазу та інших причин і при обстеженні у них виявляють відхилення печінкових проб.

Збір анамнезу повинен концентруватися на виявленні наявності/відсутності факторів ризику, які асоціюються з "первинною" НАЖХП, а також на виключенні альтернативних причин стеатозу – алкоголізму, хірургічних втручань на тонкій кишці, сприяючих синдрому надлишкового бактерійного зростання, прийому ліків, які сприяють розвитку стеатозу печінки.

Вважається що НАЖХП є найбільш частою причиною випадково виявленої зміни печінкових проб, що обумовлює від 60 до 90% усіх випадків. У клінічному плані при діагностиці важливо враховувати, що більшість (близько 80%) хворих з НАЖХП мають нормальні печінкові проби. Певної кореляції між вираженістю гістологічних змін в печінці у пацієнтів з нормальними і зміненими печінковими пробами не виявлено. Відповідно НАЖХП має бути запідозрена в усіх хворих із встановленими факторами ризику, незалежно від показників печінкових проб. НАЖХП діагностується по персистуючому

високому рівню амінотрансфераз – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) на протязі понад 6 місяців (АлАТ ≥ 30 од/л у чоловіків та ≥ 20 од/л у жінок). Специфічних маркерів діагностики НАЖХП немає.

Таблиця 3. Діагностичні характеристики НАЖХП з дисліпідемією

Скарги	- відсутні (у 48-100% хворих); - незначний дискомфорт у черевній порожнині; - біль у верхньому правому квадранті живота; - диспепсичні прояви; - слабкість.
Об'єктивні ознаки	- ожиріння (часто); - гепатомегалія (часто); - спленомегалія (рідко); - ознаки хронічного захворювання печінки або портальної гіпертензії (рідко).
Лабораторні показники	- підвищення активності АлАТ і АсАТ не більше ніж у 4-5 разів, індекс АсАТ/АлАТ не більше 2, частіше підвищена активність АлАТ; - підвищення активності ЛФ і ГГТП; - гіпертригліцеридемія; - гіперхолестеринемія; - підвищення ЛПДНЩ, ЛПНЩ (часто); - зниження ЛПВЩ (часто); - гіперглікемія; - гіпоальбумінемія; - підвищення рівня білірубіну; - тромбоцитопенія; - збільшення протромбінового часу (при прогресуванні НАЖХП); - підвищення показників ПОЛ (часто): ↑МДА, ↑ДК, ↑ОДК, ↑ІПЗ; - зниження показників системи АОЗ (часто): ↓СОД, ↓ЦП, ↓каталази; - підвищення показників ендогенної інтоксикації (часто):↑молекули середньої маси, ↑оксипролін

Дані інструментальних методів	**УЗД:** - дистальне загасання ехосигналу; - дифузна гіперехогенність печінки («яскрава печінка»); - збільшення ехогенності печінки в порівнянні з нирками; - нечіткість судинного малюнку. **Комп'ютерної томографії печінки:** - зниження рентгенощільності печінки, яка в нормі складає 50-75 одиниць, до 3-5 одиниць (при виконанні комп'ютерної томографії без внутрішньовенного контрастного посилення щільність печінкової тканини при стеатозі знижується приблизно на 1,6 одиниці на кожен міліграм ТГ, що містяться в одному грамі печінкової тканини); - рентгенощільність печінки при стеатозі меньше рентгенощільності селезінки; - візуалізація внутрішньопечінкових судин, воротньої і нижньої порожнистої вен як більш щільних структур в порівнянні з печінковою тканиною; - перетин нормальними кровоносними судинами печінки зон зниженої рентгеноконтрастності (характерно для вогнищевої жирової дистрофії). **Біопсія печінки:** - ознаки стеатозу (макро/мікровезикулярного); - лімфоїдна інфільтрація портальних трактів і вогнищ некрозу; - білкова дистрофія паренхими печінки; - ознаки фіброзу печінки (перигепатоцелюлярний, перивенулярний, перипортальний); - цитоплазматичний холестаз.

До комплексу заходів щодо діагностики НАЖХП, яка сформувалася в умовах дисліпідемії, необхідно включати визначення порушень ліпідного

гомеостазу і патології в органах-мішенях. З цією метою визначають вміст загального холестерину плазми крові, тригліциридів, холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ, коефіцієнт атерогенності, рівні сироваткових ферментів, глюкози і глікозильованого гемоглобіну, активності показників перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту.

Етапи оцінки клінічного значення дисліпідемій (М.І. Лутай, 2007) Діагностика і оцінка клінічного значення дисліпідемій передбачає наступні етапи:

1. Констатація підвищення рівня ліпідів (загального ХС, ТГ) у сироватці крові;
2. Визначення типу дисліпідемії (за D. Fredrickson);
3. Диференціальна діагностика і клінічна оцінка дисліпідемії (первинна, вторинна, набута, сімейна);
4. При необхідності і за наявності можливості – проведення додаткових методів дослідження (визначення підкласів ЛП, аполіпопротеїнів, їх ізоферментів);
5. Оцінка сумарного ризику дисліпідемії відносно розвитку атеросклерозу і його ускладнень у зв'язку з основним захворюванням (ІХС, цукровий діабет) і наявністю інших факторів ризику: визначення трьох категорій ризику (низького – 1 фактор ризику чи без нього, помірного – 2 фактори ризику і більше, високого – ІХС чи еквіваленти ризику ІХС), а також цільових рівнів ХС і ТГ, яких необхідно досягти при проведенні терапії.

5. МОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ УРАЖЕНЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ З БІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ І АТЕРОГЕННОЮ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

Морфологічно термін НАЖХП означає патологічний процес, при якому в середині цитоплазми і ендоплазматичного ретикулуму гепатоцита накопичуються краплі жиру. Він включає стеатоз і жирову дегенерацію печінки. При стеатозі печінки спостерігається накопичення жирових включень у гепатоциті (дрібно, середньо та великокрапельний стеатоз), а при розриві

мембран гепатоцитів відбувається злиття декількох жирових крапель з утворенням кіст. Жирова дегенерація печінки зустрічається значно рідше за стеатоз печінки та характеризується наявністю в цитоплазмі гепатоциту крапель жиру, що не зливаються, навколо яких є тонка мембрана, що дає можливість описати так звані пінисті гепатоцити. При прогресуванні захворювання розвивається стеатогепатит, що відрізняється від жирової інфільтрації печінки запальною інфільтрацією та фіброзом.

Ступені великокраплинного стеатозу:

– 0 ступінь – немає стеатозу;

– 1 ступінь – стеатоз до 33 % гепатоцитів;

– 2 ступінь – стеатоз 33–66 % гепатоцитів;

– 3 ступінь – стеатоз понад 66 %.

Ступені неалкогольного стеатогепатиту:

– 1ступінь (м'який НАСГ) – стеатоз 1–2 ступеня, переважно великокрапельний, мінімальна балонна дистрофія в 3-й зоні ацинусу, лобулярне запалення – розсіяна чи мінімальна лімфоплазмоцитарна інфільтрація, портальне запалення відсутнє чи мінімальне;

– 2 ступінь (помірний НАСГ) – стеатоз будь-якого ступеня (велико чи дрібнокраплинний), помірна балонна дистрофія в 3-й зоні ацинусу, м'яке чи помірне портальне і лобулярне запалення в 3-й зоні ацинусу; поліморфнонуклеарні клітини можуть бути відмічені в асоціації з гепатоцитами, що мають ознаки балонної дистрофії; може бути перисинусоїдальний фіброз;

– 3ступінь (тяжкий НАСГ) – панацинарний стеатоз (змішаний), виражена балонна дистрофія, виражене лобулярне запалення, поліморфнонуклеарні клітини можуть бути сконцентровані в 3-й зоні в ділянці з гепатоцитами з балонною дистрофією та перисинусоїдальним фіброзом; м'яке чи помірне портальне запалення.

Стадії фіброзу:

– F1 стадія – перисинусоїдальний/перицелюлярний фіброз у 3-й зоні ацинусу, вогнищевий або поширений;

– F2 стадія – перисинусоїдальний/перицелюлярний фіброз у 3-й зоні ацинусу, вогнищевий або поширений перипортальний фіброз;

– F3 стадія – вогнищевий або поширений мостоподібний фіброз;

– F4 стадія – цироз печінки.

Встановлено, що 4 стадія фіброзу печінки супроводжується значним зменшенням вмісту жиру у гепатоцитах при збереженні балонної дистрофії. Це суттєво утруднює діагностику НАСГ з виходом у цироз печінки.

Основні клініко-морфологічні форми НАЖХП наведено у класифікації J. Ludwig (1980 р.), згідно з якою розрізняють:

1) макровезикулярну жирову хворобу печінки без фіброзу, з мінімальними запальними змінами, для якої прогресування не характерне;

2) мікровезикулярну жирову хворобу печінки з помірними центролобулярними змішаними запальними інфільтратами та наявністю у 3-й зоні помірного фіброзу, для якої характерне повільне прогресування, однак у частині випадків вона може призвести до стеатогенного цирозу печінки;

3) підгострий (субфульмінантний) НАСГ, при якому спостерігається жирова хвороба печінки (частіше за макро-мікровезикулярним типом) із розвитком субмасивних, центрально-центральних мостоподібних некрозів зі змішаними запальними інфільтратами.

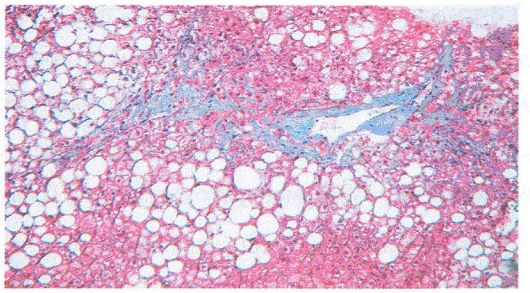

Рис.1. Макровезикулярна жирова дистрофія печінки у пацієнта З., 53 років. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 400.

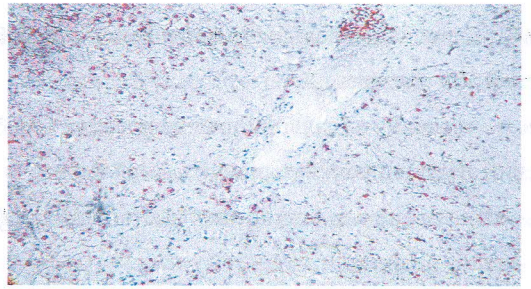

Рис. 2. Мікровезикулярна жирова дистрофія. Перивенулярний фіброз. Апоптоз численних гепатоцитів перивенулярної зони у пацієнта Л., 59 років. Забарвлення по Маллорі-Слінченко. ×100.

В нашому дослідженні 39 хворим з НАЖХП і АДЛ проведена пункційна біопсія печінки. Показанням до проведення пункційної біопсії печінки були збільшення її розмірів, наявність жирової інфільтрації за даними УЗИ ОЧП. Пункційна біопсія була проведена з метою визначення форми жирової інфільтрації, ступеня стеатозу, стадії запалення чи фіброзу печінки. За даними морфологічного дослідження у 18 хворих (46,1 %) діагностована макровезикулярна жирова інфільтрація гепатоцитів (рис.1), у 11 (28,2 %) – мікровезикулярна (рис.2), у 10 (25,7 %) – макро-мікровезикулярна дистрофія. Білкова дистрофія паренхіми печінки виявлена в усіх пацієнтів. При цьому у більшості хворих – 31 (79,4 %) – вона була незначною. В усіх пацієнтів спостерігався слабкий цитоплазматичний холестаз, який охоплював перицентральну і інтрамедіарну зони печінкової частки.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що у хворих з НАЖХП і АДЛ є виражені гістологічні зміни печінки, які не суперечать ознакам неалкогольного СП чи НАСГ. Усі морфологічні показники ураження печінки у хворих з НАЖХП з біліарною патологією і АДЛ наведені у таблиці 4.

Таблиця 4. Морфологічні показники ураження печінки у хворих на НАЖХП з біліарною патологією і АДЛ

Морфологічні показники у обстежених пацієнтів	
Пацієнти з НАЖХП і біліарною патологією та АДЛ (n=39)	➢ Макровезикулярна жирова дистрофія в центролобулярній зоні; ➢ Внутрішньочасточкова інфільтрація середньої або низької вираженості, рідше портальне запалення; ➢ Перисинусоідальний і перигепато-целюлярний фіброз; ➢ Перипортальний фіброз; ➢ Зміни дрібних жовчних протоків: перидуктулярна лімфоцитарна інфільтрація, перидуктулярний фіброз і проліферація дуктул (частіше при Па типе АДЛ); ➢ Поліморфізм ядер гепатоцитів в перицентральній зоні печінкової часточки зі збільшенням кількості великих ядер і долі деформованих ядер.

6. ДИСЛІПІДЕМІЯ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА БІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ І ШЛЯХИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

На сучасному етапі дослідження не розроблено стандартизованих терапевтичних підходів до ведення пацієнтів із НАЖХП і АДЛ. Приблизно у 92% хворих з АДЛ, діагностується НАЖХП, що вимагає своєчасного

патогенетичного лікування із застосуванням в першу чергу гепатопротекторних препаратів, які коригують ліпідний спектр крові.

При виборі методу лікування враховують основні етіопатогенетичні чинники і фонові захворювання, тому найбільш важливими завданнями в програмах **фармакотерапії даної категорії осіб** є:

1. Корекція метаболічних порушень:

• Зниження ваги тіла (дієта і фізичні навантаження) чи призначення препаратів для зниження ваги тіла (орлістат, сибутрамін);

• Підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну (метформін, тіазолідиндіони);

• Зниження рівня ТГ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ (статини: розувастатин, аторвастатин, сімвастатин);

• Гепатопротекторна терапія (препарати УДХК);

• Омега–3 поліненасичені жирні кислоти;

• Зниження концентрації фактора некрозу пухлин TNF-α (пентоксифілін);

• Гіпотензивна терапія (антагоністи рецепторів ангіотензину II).

2. Лікування оксидативного стресу:

• Антиоксиданти і гепатопротектори (вітамін Е, УДХК, есенціальні фосфоліпіди, силібірин, α – ліпоєва кислота).

3. Відновлення мікробіоценозу кишечника (еубіотики, пробіотики, пребіотики).

Засобами патогенетичної медикаментозної терапії НАЖХП і АДЛ, за даними сучасної літератури, вважаються:

- препарати, які зменшують інсулінорезистентність і підвищують чутливість до інсуліну;
- ліпідознижувальна терапія;
- препарати для пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, пов'язаної з інсулінорезистентністю;
- урсодезоксихолева кислота;
- вітамін Е;

- поліненасичені жирні кислоти;
- інші агенти (пентоксифілін, інфліксимаб, алопуринол, пробіотики)

Під нашим наглядом знаходилося 65 хворих з неалкогольним СП і біліарною патологією (хронічним безкам'яним холециститом, хронічним калькульозним холециститом, післяхолецистектомічним синдромом) у віці від 29 до 75 років: 47 жінок і 18 чоловіків. Критеріями виключення з дослідження стали вірусні і алкогольні ураження печінки. До плану обстеження усіх пацієнтів входили детальний збір анамнезу, об'єктивне обстеження хворого. Біохімічний аналіз крові: білірубін і його фракції, ХС, АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, загальний білок крові, глюкоза крові; вивчали показники ліпідного спектру крові: загальний зміст ліпідів, ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ або β-ЛП), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ або α-холестерин(α-ХС)), ТГ. Тип дисліпідемії виставляли відповідно до класифікації D. Fredrickson.

Всім хворим проводилось дослідження на маркери вірусних гепатитів і УЗД ОЧП. Для верифікації діагнозу у 39 пацієнтів з НАЖХП і АДЛ була проведена пункційна біопсія печінки з подальшим вивченням її гістоструктури (опис у розділі 5). Для корекції АДЛ у хворих з неалкогольним СП і біліарною патологією застосовували препарати базисної терапії (панкреоферментні препарати, спазмолітики, прокінетики, антиоксиданти: вітаміни А, Е, С, фітопрепарати з гепатопротективними властивостями) і препарати УДХК (урсофальк, урсосан) в дозі 15 мг/кг/сут. Курс лікування складав 30 днів. 49 пацієнтів з неалкогольним СП і біліарною патологією, у яких виявлена АДЛ була розділені на дві групи. 28 (I група) пацієнтів отримували УДХК і препарати базисної терапії впродовж місяця з подальшою оцінкою гіполіпідемичного і гепатопротективного ефектів. Інші 21 пацієнт з АДЛ (II група) отримували протягом місяця тільки препарати базисної терапії (панкреоферментні препарати, спазмолітики, прокінетики, фітопрепарати з гепатопротективними властивостями, антиоксиданти) (Таблиця 5).

Таблиця 5. Дизайн дослідження

В процесі обстеження хворих було звернено увагу на те, що неалкогольний СП з біліарною патологією може мати перебіг як з проявами дисліпідемії, так і без неї. Це підтверджує дані багатьох авторів, що займаються дослідженням ліпідного обміну при серцево-судинних захворюваннях і патології гепатобіліарної системи. На сьогодні є велика кількість пацієнтів з нормальними показниками ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ і пацієнтів з підвищеними показниками ліпідного обміну. Незалежно від даних ліпідного комплексу в усіх пацієнтів є однаковий ризик розвитку атеросклеротичних уражень, стеатогепатитів, холестерозу жовчного міхура, жовчнокам'яної хвороби (ЖКБ), ліпогеного панкреатиту і інших захворювань, пов'язаних з ліпідним дистрес-синдромом. На теперішній час встановлено, що у одних пацієнтів з нормальним або трохи підвищеним рівнем ХС розвивається вище наведена патологія, а у інших осіб з гіперхолестеринеміею і підвищеним рівнем ЛПНЩ до 60 років не спостерігається клінічних проявів серцево-судинних захворювань і захворювань гепатобіліарної системи. В результаті еволюції у людини, як біологічного виду, склався особливий вид ліпідного обміну, при якому навіть середній (нормальний) рівень ХС є потенційно небезпечним в аспекті розвитку АДЛ і, як наслідок, виникнення атеросклерозу, стеатогепатитів, холестерозу жовчного міхура, ЖКБ, ліпогенного панкреатиту.

Особлива "напруженість" ліпідного обміну у людини є розплатою за його спосіб життя: особливості харчування, недостатню фізичну і активну інтелектуальну діяльність, несезонну гормональну активність. Другим важливим положенням є те, що гіперхолестеринемія не є єдиним порушенням ліпідного обміну і чинником ризику розвитку серцево-судинної патології, НАЖХП. Так, зменшення в крові концентрації ХС ліпопротеїнів високої щільності (антиатерогеного ХС) грає істотну роль в розвитку і прогресуванні атеросклерозу. Частки ЛПВЩ беруть участь в перенесенні ХС з тканин назад до печінки, зменшуючи тим самим ліпідне навантаження на ендотелій судин, перешкоджають розвитку атеросклеротичного ураження. На нашу думку існують чинники, які сприяють розвитку АДЛ при НАЖХП.

В нашому дослідженні з 65 обстежених хворих на неалкогольний СП з біліарною патологією - у 16 (24,6%) невиявлена АДЛ, всі показники ліпідного комплексу знаходилися в межах фізіологічної норми. Це пацієнти, у яких захворювання виявлене вперше або його тривалість не перевищує 1-5 років. Усі пацієнти молодого віку від 29 до 40 років, що не зловживають жирною їжею, без супутньої серцево-судинної патології і ожиріння. Інші пацієнти 49 (75,4%) мали виражені зміни ліпідного обміну, які відповідали IIa і IIb типу дисліпідемії за класифікацією D. Fredrickson. Це хворі, у яких захворювання має тривалий перебіг, більше 5 - 20 років, вік пацієнтів від 40 до 75 років, які надмірно зловживають жирною, смаженою їжею, які мають надмірну вагу тіла (ожиріння II - III стадії) і супутню патологію з боку серцево-судинної системи (ІХС, гіпертонічна хвороба) (Таблиця 6) .

Пацієнтам, у яких виявлена АДЛ IIa і IIb типу, була проведена ліпідокоригуюча терапія з урахуванням клініко-функціонального стану печінки. 28 (I група) пацієнтів з 49 хворих отримували УДХК і препарати базисної терапії протягом місяця з подальшою оцінкою гіполіпідемічного і гепатопротективного ефекту. Враховуючи той факт, що препарати УДХК мають гіпохолестеринемічні, антихолестатичні, гепатопротективні ефекти і ряд інших важливих властивостей, перевага була віддана саме цій групі лікарських

препаратів. Інші 21 пацієнт з АДЛ (II група) отримували протягом місяця тільки препарати базисної терапії (панкреоферментні препарати, спазмолітики, прокінетики, фітопрепарати з гепатопротективними властивостями, антиоксиданти).

Таблиця 6. Пацієнти із неалкогольним СП і біліарною патологією

Пацієнти із неалкогольним СП і біліарною патологією (n=65)	
Пацієнти з нормальними показниками ліпідного обміну (n=16)	Пацієнти з порушеннями ліпідного обміну (АДЛ) (n=49)
Захворювання вперше виявлене або тривалістю до 5 років	Захворювання може перебігати більше 5 - 20 років
Вік до 40 років	Вік від 40 до 75 років
Немає постійних зловживань в харчуванні	Є зловживання з надмірним прийомом жирної, смаженої їжі
Немає ожиріння	Надмірна вага тіла, ожиріння II - III стадії
Немає супутньої патології серцево-судинної системи	Є супутня патологія серцево-судинної системи (ІХС, гіпертонічна хвороба)

У 19 (29,2%) обстежених пацієнтів були відсутні суб'єктивні прояви захворювання, 39 (60,0%) в основному пред'являли скарги на ниючий біль у верхніх відділах живота, більш виражений у правому підребер'ї, 32 (49,2%) відмічали дискомфорт і важкість у правому підребер'ї, у 36 (55,3%) хворих переважали скарги на явища шлунково-кишкової диспепсії, у 24(36,9%) хворих основною скаргою була слабкість (рис.3). При огляді надмірна вага тіла була виявлена у 49 (75,3%) пацієнтів, помірна гепатомегалія визначалася у 31 (47,6%) з обстежених хворих. При аналізі основних змін у біохімічному досліджені виявлено вірогідне підвищення у плазмі крові АлАТ і АсАТ(51 і 46 хворих; 78,4 і 76,6% відповідно); у 33 пацієнтів (50,7%) обстеженої групи концентрація ГГТП в плазмі була підвищена в 2 рази ($p<0,05$), підвищення рівня загального білірубіну виявлене у 31 хворого (47,6%), і в середньому його значення склали 26,3±5,4 мкмоль/л.

Показники ліпідного спектру у обстежених хворих представлені в таблиці 7, з якої виходить, що у 49 (75,3%) пацієнтів було підвищено загальний вміст ліпідів, ХС, ЛПНЩ, ТГ про що свідчили їх вірогідні зміни. Ці зміни відповідали в основному IIa і IIb типу дисліпідемії.

Таблиця 7. Показники ліпідного обміну у хворих з неалкогольним стеатозом печінки і біліарною патологією

Біохімічні показники ліпідного комплексу	Пацієнти з нормальними показниками ліпідного комплексу (n=16)	Пацієнти з дисліпідемією (n=49)
	M±m	
ХС, ммоль/л	5,2±0,41	6,29±0,21*
ТГ, ммоль/л	0,97±0,13	1,96±0,24*
Ліпіди, г/л	6,2±0,9	6,32±0,28
ЛПНЩ (β-ЛП), од.	39,2±2,76	63,32±7,61**
ЛПВЩ (α-ХС), ммоль/л	1,4±0,4	1,16±0,7

Примітка:

1. * - $p<0,05$ вірогідність змін між показниками пацієнтів з дисліпідемією в порівнянні з пацієнтами з нормальними показниками ліпідного комплексу;
2. ** - $p<0,001$ вірогідність змін між показниками пацієнтів з дисліпідемією в порівнянні з пацієнтами з нормальними показниками ліпідного комплексу;

За даними УЗД ОЧП в усіх хворих виявлена жирова дистрофія печінки, гепатомегалія, гіперехогенність паренхіми, дрібно- чи середньозернисте ущільнення, дорзальне затухання УЗ-сигналу, нечіткість судинного малюнку, зміни жовчовивідних шляхів характеризувалися функціональними порушеннями зі зміною моторики жовчного міхура і наявністю біліарного сладжу у 13 (20,0 %), практично у половини з обстежених визначалися ознаки хронічного холециститу – 32 (49,2 %), в 19 (29,2%) випадках визначався хронічний

калькульозний холецистит, стан після проведеної холецистектомії з клінічними проявами ПХЕС у 9 (13,8%) хворих (рис. 4).

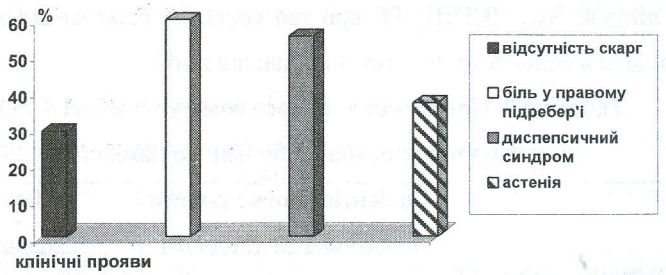

Рис.3. Характеристика скарг у обстежених хворих

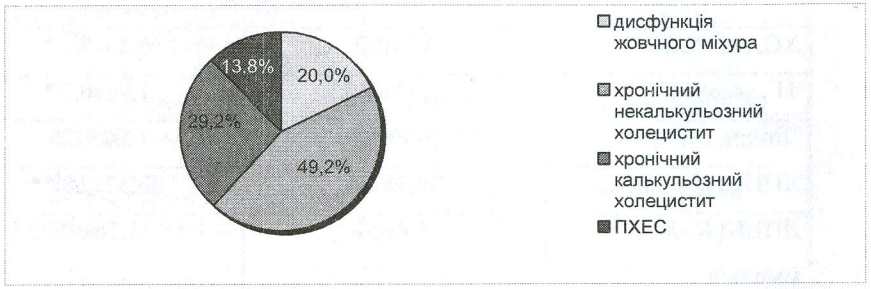

Рис. 4. Ультразвукове дослідження жовчовивідних шляхів

При аналізі отриманих після лікування УДХК даних відмічено, що терапія УДХК і базисними препаратами впродовж 1 місяця призводить до поліпшення суб'єктивних проявів захворювання на 5 – 7 день лікування у 23 (82,1 %), до вірогідного зниження рівня загального холестерину крові ($p<0,01$) після закінчення курсу (в основному за рахунок рівня ХС ЛПНЩ і зниження рівня ТГ). Рівень ХС ЛПВЩ мав тенденцію до збільшення. У 19 (67,8 %) пацієнтів цієї групи рівень ХС досяг нормальних величин, у 16 (57,1%) – нормалізувалися ТГ і у 15 (53,5 %) – рівень ЛПНЩ. Використання тільки препаратів базисної терапії за зазначений термін лікування не привело до вірогідних змін біохімічних показників ліпідного обміну. Різноспрямовані коливання цих показників визначалися у окремих хворих. Окрім цього,

зменшилася кількість хворих з нормальним рівнем ЛПНЩ, їх підвищення виявилося більш ніж у половини пацієнтів (Таблиця 8).

Таблиця 8. Вплив лікування на показники ліпідного обміну у пацієнтів з неалкогольним СП з біліарною патологією і АДЛ

Біохімічні показники ліпідного комплексу	Базисна терапія (n=21)		Базисна терапія і УДХК (n=28)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	M±m			
ХС, ммоль/л	5,92±0,39	6,11±0,42	6,29±0,23	5,02±0,23**
ТГ, ммоль/л	1,62±0,11	1,72±0,18	1,93±0,13	0,98±0,09**
Ліпіди, г/л	5,72±0,43	5,94±0,49	6,31±0,32	5,29±0,38**
ЛПНЩ (β-ЛП), од.	63,72±4,65	69,27±6,63	53,82±3,12	42,61±3,42*
ЛПВЩ (α-ХС), ммоль/л	1,65±0,40	1,82±0,31	1,14±0,78	1,76±1,27

Примітка:

1. * - $p<0,05$ вірогідність змін між показниками у обстежених пацієнтів до і після лікування;
2. ** - $p<0,01$ вірогідність змін між показниками у обстежених пацієнтів до і після лікування;

Поліпшення клінічної симптоматики при прийомі препаратів базисної терапії спостерігалося через 10-12 днів від початку лікування і у 13 (61,9 %) пацієнтів.

Вивчений також вплив УДХК і базисної терапії на показники біохімічних проб печінки (печінковий комплекс). На тлі прийому препарату визначалося вірогідне зниження рівня печінкових ферментів (для АсАТ на 43,7 %; для АлАТ на 49,1 %; зменшення рівня ГГТП на 37,6%), показники загального білірубіну і ЛФ після лікування були в межах нормальних значень. В свою чергу, при проведенні тільки базисної терапії показники печінкового комплексу змінилися трохи. Рівень АсАТ нормалізувався на 16,6 %, АлАТ на 12,1%, показники загального білірубіну і ЛФ, ГГТП до і після лікування, мали незначну тенденцію до нормалізації.

Таким чином, результати, отримані при дослідженні ліпідного спектру крові і печінкових проб в динаміці, свідчили про значну ефективність УДХК і базисної терапії в нормалізації біохімічних проб печінки і ліпідного обміну, також було відмічено позитивний вплив цього лікування на динаміку клінічних проявів у хворих з коморбідною патологією - неалкогольним СП з біліарною патологією і АДЛ.

ВИСНОВКИ

Запропонована сучасна медична технологія дозволить якісно підвищити діагностику і лікування пацієнтів з коморбідною патологією – НАЖХП з біліарною патологією і АДЛ. В процесі нашого дослідження було встановлено:

1. У пацієнтів з неалкогольним СП і біліарною патологією захворювання може перебігати, за нашими даними, як з явищами дисліпідемії IIa і IIb типу у 75,4% (за класифікацією D. Fredrickson), так і без порушень ліпідного обміну у 24,6% пацієнтів;
2. Найбільш характерні ультразвукові показники коморбідної патології, яка наведена в дослідженні: наявність жирової дистрофії печінки, гепатомегалії, гіперехогенність паренхіми, дрібно- чи середньозернисте ущільнення, дорзальне затухання УЗ-сигналу, нечіткість судинного малюнку, зміни жовчовивідних шляхів, які характеризуються функціональними порушеннями зі зміною моторики жовчного міхура і наявністю біліарного сладжу у 13 (20,0 %), практично у половини з обстежених визначалися ознаки хронічного холециститу – 32 (49,2%), в 19 (29,2%) випадках визначався хронічний калькульозний холецистит, стан після проведеної холецистектомії з клінічними проявами ПХЕС у 9 (13,8%) хворих;
3. Для встановлення форми жирової інфільтрації, ступеня стеатозу, стадії запалення чи фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з біліарною патологією і АДЛ доцільне проведення пункційної біопсії печінки із наступним гістологічним дослідженням. За даними морфологічного дослідження у 18 хворих (46,1 %) діагностована макровезикулярна жирова інфільтрація гепатоцитів, у 11 (28,2 %) – мікровезикулярна, у 10 (25,7 %) - макро-мікровезикулярна дистрофія. Білкова дистрофія паренхіми печінки виявлена в усіх пацієнтів. При цьому у більшості хворих – 31 (79,4 %) вона була незначною. В усіх пацієнтів спостерігався слабкий цитоплазматичний холестаз, який охоплював перицентральну і інтрамедіарну зони печінкової частки.

4. При неалкогольному СП з біліарною патологією і АДЛ перед призначенням гіполіпідемічних препаратів доцільно враховувати клініко-функціональний стан печінки і призначати препарати з гепатопротективними і гіпохолестеринемічними властивостями.
5. Показники ліпідного спектру крові до лікування: у 49 (75,3%) пацієнтів були підвищені загальний зміст ХС – 6,29±0,21 ($p<0,05$), ЛПНЩ – 63,32±7,61 ($p<0,001$), ТГ – 1,96±0,24 ($p<0,05$) про що свідчили їх вірогідні зміни по відношенню до 16 (24,7%) пацієнтів з нормальними показниками ліпідного комплексу.
6. Показники ліпідного спектру крові після лікування: у 23 (82,1 %) І групи вірогідно знизився рівень загального холестерину крові до 5,02±0,23 ($p<0,01$) після закінчення курсу лікування (в основному за рахунок рівня ХС ЛПНЩ до 42,61±3,42 ($p<0,05$) і зниження рівня ТГ до 0,98±0,09 ($p<0,01$). Рівень ХС ЛПВЩ мав тенденцію до збільшення. Використання тільки препаратів базисної терапії у хворих ІІ групи за зазначений термін лікування не привело до вірогідних змін біохімічних показників ліпідного обміну.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я. Показники синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, при застосуванні комбінованої терапії / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, М.В. Фролов, О.В. Круглова // Сучасна гастроентерологія. – 2012. - №1(63). – С. 19-24.
2. Деклараційний патент України на корисну модель м №23717. Спосіб лікування хворих на стеатоз печінки. / О.Ю. Філіппова, С.С. Ягмур, Л.Я. Мельниченко, В.Є. Кудрявцева, Т.В. Майкова, В.Б. Ягмур, Л.П. Аверянова, Н.О. Домашнева, О.В. Лелюхина, О.М. Татарчук, І.А. Кленіна (Україна). – Опубл. 11.06.2007. Бюл. №8.
3. Деклараційний патент України на корисну модель № 16234. Спосіб діагностування дифузних захворювань печінки. / Б.Ю. Шевченко, В.М. Ратчик, О.В. Косинський, Н.В. Пролом, О.Ю. Філіппова, О.М. Бабій (Україна). – Опубл. 17.07.2006. Бюл. №7.
4. Елисеева Л.Н. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике / Л.Н. Елисеева, Т.М. Будашова [и др.] // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 31-36.
5. Журавлёва Л.В. Механизмы формирования метаболических нарушений у пациентов с хроническим бескаменным холециститом и неалкогольной жировой дегенерацией печени / Л.В. Журавлёва, Л.Р. Бобронникова // Сучасна гастроентерологія. – 2012. - №2(64). – С. 49-54.
6. Колесникова Е.В. Влияние стеатоза печени на выраженность дислипидемии / Е.В. Колесникова, Е.Г. Куринная // Український терапевтичний журнал. – 2012. - №1. – С. 14-20.
7. Наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія».
8. Наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю».
9. Радченко О.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки: проблеми лікування / О.М. Радченко // Рациональная фармакотерапия. – 2012. - №3. – С. 9-13.
10. Степанов Ю.М. Дислипидемия у пациентов с неалкогольным стеатозом печени и билиарной патологией и пути ее коррекции / Ю.М. Степанов,

А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №4(54). – С. 46-51.

11. Філіппова О.Ю. Особливості перебігу стеатозу печінки та стеатогепатиту неалкогольного та алкогольного генезу у хворих із патологією біліарного тракту / О.Ю. Філіппова, Ю.М. Степанов // Український терапевтичний журнал. – 2011. - №2. – С. 38-44.
12. Шульпекова Ю.О. Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатитами и гепатозами / Ю.О. Шульпекова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 101-107.
13. Lokpal S. Bratia Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular rick factor? / S. Lokpal Bratia, P. Nicholas Curzen, S. Philip Calder, D. Christopher Byrne // European Heart Journal . – 2012.-№33. – P.1190-1200.
14. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention/ K. Musunuru // Lipids. – 2010. – Vol. 45. – P. 907–914.