

complications and multiple thrombophilias. J. Perinat Med. 2004;32(3):225-7.

7. Mello G, Paretti E, Marozio L. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. Results of a large scale, case-controlled study. Hypertension. 2005;46:1270-74.

8. Khan KS, Wojdyla D, Say L. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367:1066-74.

9. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2011;38.

Стаття надійшла до редакції
08.12.2015



УДК 616-003.8:616.361-002-036:613.25

О.Ю. Філіппова

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини № 2 та профпатології
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49005, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine N 2 and occupational disease
Oktyabrskaya Sq., 14, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine
e-mail: Filippova-dma@i.ua

Ключові слова: стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, індекс маси тіла, біліарний тракт, клініка, діагностика

Key words: steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, obesity, body mass index, biliary tract, clinical findings, diagnostics

Реферат. Клиническая характеристика больных стеатозом печени и неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта в зависимости от индекса массы тела. **Филиппова А.Ю.** Неалкогольная жировая болезнь печени сегодня рассматривается в рамках коморбидного течения. Около трети общей популяции страдает стеатозом печени и неалкогольным стеатогепатитом, что становится серьезной проблемой XXI века, учитывая растущую распространенность ожирения, которое приводит к накоплению жира в печени. Целью нашего исследования было изучить клинико-функциональные проявления стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита у больных с ожирением и патологией билиарного тракта в зависимости от индекса массы тела. Обследовано 200 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ), из них 100 больных стеатозом печени и 100 с неалкогольным стеатогепатитом. Возраст обследованных от 24 до 73 лет (средний возраст 42,1±2,02 года). Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых особ. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) каждая из групп разделена на подгруппы: с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²), с ожирением I степени (ИМТ 30-34,9 кг/м²), с ожирением II степени (ИМТ 35-39,9 кг/м²). Оценивались основные клинико-биохимические синдромы (болевой, диспептический, астенический, холестатический, цитолитический, мезенхимально-воспалительный, печеночно-клеточной недостаточности). Установлено, что большинство достоверных клинико-функциональных параметров наблюдается уже на первой стадии НАЖБП, на стадии ее стеатоза, с отложения жира в печени, что свидетельствует о том,

что большинство клинических параметров может рассматриваться как ранние маркеры формирования и в дальнейшем прогрессирование стеатоза печени до стадии стеатогепатита у больных НАЖБП в сочетании с ОЖ и сопутствующей патологией БТ. Таким образом, у больных НАЖБП в сочетании с ОЖ и патологией БТ наблюдалась активная клиническая картина заболевания, степень выраженности которой возрастала по мере увеличения ИМТ.

Abstract. Clinical characteristics of patients with hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and disorders of the biliary tract, depending on the body mass index. Filippova A.Yu. *Nonalcoholic fatty liver disease is now considered as a part of comorbidity pathology. About third part of general population suffers from hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is a serious problem of the XXI century, considering the growth of prevalence of obesity, which leads to fat accumulation in the liver. The aim of our study was to investigate the clinical and functional manifestations of hepatic steatosis and NASH in patients with obesity and disorders of the biliary tract (BT), depending on the body mass index. The study involved 200 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) (100 patients with hepatic steatosis and 100 NASH) in combination with obesity and BT disorders. Middle age of those examined was $42,1 \pm 2,02$ years (range from 24 to 73 years). The control group consisted of 30 healthy persons. Each group was divided into subgroups according to body mass index (BMI): overweight (BMI 25-29.9 kg/m²), first degree of obesity (BMI 30-34.9 kg/m²), second degree of obesity (BMI 35-39.9 kg/m²). We evaluated the main clinical and biochemical syndromes (pain, dyspeptic, asthenia, cholestatic, cytolytic, mesenchymal-inflammatory, liver-cell deficiency). It is found, that the most reliable clinical and functional parameters were observed already at the first stage of NAFLD, at the stage of steatosis with fat deposition in the liver. It indicates that the majority of clinical parameters could be considered as early markers of hepatic steatosis formation and its further progression up to the level of steatohepatitis in patients with NAFLD in combination with obesity and BT disorders. Thus, in patients with NAFLD in combination with obesity and BT pathology an active clinical picture of the disease was observed, the severity of which was increasing together with BMI increasing.*

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – хронічне захворювання, основною ознакою якого є накопичення жиру в гепатоцитах, яке не пов'язане зі зловживанням алкоголем і об'єднує різні клініко-морфологічні зміни в печінці: стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і фіброз з можливим переходом до стадії цирозу печінки [4]. НАЖХП – захворювання, яке тісно асоційоване з ожирінням (ОЖ), особливо абдомінальним та супутньою патологією біліарного тракту (БТ), а також різними метаболічними маркерами ризику, що впливає на захворюваність, прогноз і тривалість життя осіб з ожирінням [5]. При ожирінні поширеність різних клінічних форм НАЖХП значно вище, ніж у загальній популяції, і коливається від 75 до 93% [6, 9]. НАЖХП строго асоціюються з наявністю і ступенем ожиріння [9]. Паралельно зростанню поширеності ожиріння прогресивно збільшується кількість хворих з НАЖХП [5]. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey), розповсюдженість жирової дистрофії печінки становить до 16% випадків у пацієнтів з нормальною масою тіла та до 76% – у хворих з ожирінням [7, 11]. Серед хворих з вираженим ожирінням та індексом маси тіла (ІМТ) > 35 кг/м² поширеність НАЖХП і НАСГ становить відповідно до 91 і 37% [5].

Клінічні прояви НАЖХП мінімальні. У більшості пацієнтів (48-100%) симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні. Специфічних марке-

рів діагностики НАЖХП немає [8]. Частіше НАЖХП діагностується вже після визначення гепатомегалії або виявлення нез'ясованого підвищення трансаміназ. Таким чином, захворювання перебігає безсимптомно у більшості хворих, але при коморбідному перебігу хвороби можлива поява інтенсивної клінічної маніфестації та перебіг із переважанням астеничного, диспепсичного, абдомінально-больового синдромів, холестатичного, гепатомегалії на тлі м'яких та помірних проявів цитолізу, печінкової недостатності та мезенхімального запалення [8]. Водночас, згідно з літературними даними, чіткі клінічні прояви, а також зміни біохімічних показників активності в гепатобіліарній системі відбуваються у пацієнтів як на стадії вираженого стеатозу печінки, так і більшою мірою на стадії НАСГ [5,6].

Мета роботи – вивчити клініко-функціональні прояви стеатозу печінки і неалкогольний стеатогепатит у хворих з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від індексу маси тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 200 хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту: хронічним некалькульозним холециститом, хронічним калькульозним холециститом, хворі після проведення лапароскопічної холецистектомії та пацієнти з післяхолецистектомічним синдромом, у яких під час сонографічного дослідження або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки жирової хвороби печінки.

Віковий склад обстежених коливався від 28 до 73 років. Середній вік хворих становив $52,56 \pm 0,79$ року. Чоловіків було – 59 (29,5%), жінок – 141 (70,5%). Тривалість захворювання становила від 1 до 20 років. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб (ПЗО). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз НАЖХП та патології БТ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., МКХ-10 та критеріями ВООЗ [2], на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників. НАЖХП діагностували на підставі підвищення рівня печінкових ферментів, даних ультразвукового дослідження печінки (підвищення ехогенності паренхіми, збільшення затухання ехосигналу, згладженість судинного малюнка, гепатомегалія), виключення вірусної інфекції, аутоімунних, спадкових захворювань печінки, впливу гепатотоксичних чинників [4]. Активність НАСГ оцінювалася за рівнем АлАТ: мінімальна при підвищенні АлАТ до 3-х норм, помірна – від 3-х до 5 норм, висока – більше 5 норм.

Всім пацієнтам проводили розширене антропометричне обстеження: натще зважували, вимірювали зріст хворого, визначали об'єм талії (ОТ) і об'єм стегон (ОС). Для визначення характеру розподілу жиру в організмі використовується показник співвідношення ОТ до ОС (ОТ/ОС). Ожиріння вважали абдомінальним, якщо в жінок величина $ОТ/ОС > 0,88$, у чоловіків $> 0,90$ [3, 10]. ІМТ визначали за формулою Кетле: $ІМТ = МТ : (зріст)^2$, де ІМТ – індекс маси тіла, $кг/м^2$, МТ – маса тіла, кг, зріст пацієнта, $м^2$. ІМТ в межах $18,5-24,9 кг/м^2$ оцінювали як нормальний, $25-29,9 кг/м^2$ – як надлишкову масу тіла, $30,0-34,9 кг/м^2$ – як ожиріння I ступеня, $35,0-39,9 кг/м^2$ – ожиріння II ступеня, більше $40,0 кг/м^2$ – ожиріння III ступеня [4].

Для визначення впливу надлишкової маси тіла (НМТ), ожиріння (ОЖ) на клініко-функціональний перебіг НАЖХП пацієнтів розподілили на групи залежно від наявності неалкогольного стеатозу печінки (НАСП-1) чи неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ-2), потім кожну з груп розподілили на підгрупи залежно від ІМТ: НМТ (ІМТ $25-29,9 кг/м^2$), з ОЖ I ступеня (ІМТ $30-34,9 кг/м^2$) та ОЖ II ступеня (ІМТ $35-39,9 кг/м^2$).

З метою об'єктивізації суб'єктивних і об'єктивних проявів захворювання в обстежених пацієнтів нами була використана оцінка клінічних ознак за 3-х бальною шкалою:

- 0 – відсутність ознак клінічного синдрому;
- 1 – прояви клінічного синдрому мінімальні та проявляються не систематично;
- 2 – ознаки клінічного синдрому постійні, виражені помірно;
- 3 – ознаки клінічного синдрому постійні, виражені, знижують якість життя та працездатність.

Оцінку функціональної здатності печінки проводили рутинними методами за показниками білкового обміну (вміст у крові загального білка, альбумінів, глобулінів та їх фракцій, тимолової проби), наявністю холестатичного (рівень білірубину загального, лужної фосфатази (ЛФ), патологічного Х-ліпопротеїну (Х-ЛП) та цитолітичного (активність амінотрансфераз – аспаратамінотрансферази (АсАТ) й аланінамінотрансферази (АлАТ) синдромів [1].

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1. Кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього ($M \pm m$). Для порівняння статистичних характеристик у всіх підгрупах використовували множинне порівняння середніх показників за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Уоліса (Kruskal-Wallis ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні параметри у хворих на НАСП у поєднанні з ожирінням характеризувалися такими змінами (табл. 1). Аналізуючи клінічні показники, відзначено, що найбільш виражений астеничний синдром був у пацієнтів з ІМТ $35-39,9 кг/м^2$ (ІМТ-3.1) – 24 (77,4%), у середньому $1,55 \pm 0,20$, $p < 0,05$ по відношенню до інших груп. Аналогічні дані було зафіксовано стосовно диспептичного синдрому. Диспептичний синдром спостерігався у 29 (93,5%) хворих з ІМТ-3.1, у середньому $1,42 \pm 0,13$, проти 29 (76,3%) пацієнтів (середній ступінь вираженості $1,32 \pm 0,14$) з ІМТ-2.1 ($p < 0,05$) та 19 (61,3%) хворих з ІМТ-1.1, у середньому $0,81 \pm 0,14$ ($p < 0,05$).

Абдомінально-больовий синдром було зафіксовано практично в усіх групах спостереження, але ступінь вираженості болю суттєво залежав від ступеня ожиріння ($p_n < 0,001$). Він був найбільшим у пацієнтів з ІМТ-3.1 і дорівнював $2,13 \pm 0,10$ проти $1,52 \pm 0,11$ у хворих з ІМТ-1.1 ($p < 0,001$). Клінічні явища холестатичного синдрому спостерігалися в поодиноких випадках з однаковою частотою в усіх групах спостереження.

**Розподіл основних клінічних синдромів у хворих на НАСП
у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ**

Синдроми		НАСП - 1, n=100			між групами
		ІМТ-1.1 (25-29,9 кг/м ²) n=31	ІМТ-2.1 (30-34,9 кг/м ²) n=38	ІМТ-3.1 (35-39,9 кг/м ²) n=31	
Астенічний	абс. (%)	7 (22,6%)	17 (44,7%)*	24 (77,4%)*#	$p_{\chi^2} < 0,001$
	M±m (Me)	0,39±0,14 (0)	0,89±0,14 (0)*	1,55±0,20 (2,0)*#	$p_n < 0,001$
Диспептичний	абс. (%)	19 (61,3%)	29 (76,3%)*	29 (93,5%)*#	$p_{\chi^2} = 0,010$
	M±m (Me)	0,81±0,14 (1,0)	1,32±0,14 (1,0)*	1,42±0,13 (1,0)*	$p_n = 0,005$
Абдомінально- больовий	абс. (%)	30 (96,8%)	37 (97,4%)	31 (100%)	$p_{\chi^2} = 0,623$
	M±m (Me)	1,52±0,11 (2,0)	2,03±0,11 (2,0)*	2,13±0,10 (2,0)*	$p_n < 0,001$
Холестатичний	абс. (%)	8 (25,8%)	8 (21,1%)	8 (25,8%)	$p_{\chi^2} = 0,864$
	M±m (Me)	0,26±0,08 (0)	0,21±0,07 (0)	0,26±0,08 (0)	$p_n = 0,866$

П р и м і т к и : p_{χ^2} (p_n) – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 (Крускала-Уоліса); * – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; # – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

При оцінці клінічних синдромів у хворих з НАСП у поєднанні з ожирінням і патологією БТ були виявлені виражені клінічні прояви захворювання. Дослідження клінічних даних у пацієнтів з НАСП з надмірною масою тіла та ожирінням показали, що по мірі збільшення ІМТ спостерігається більш виражена клінічна картина хвороби (табл. 2).

Встановлено, що в клінічному плані прояви астенічного синдрому превалювали у хворих з ІМТ-3.2 – 23 (100%) по відношенню до пацієнтів з ІМТ-1.2 та ІМТ-2.2, у яких прояви астенії були характерні лише для 14 (35,0%) і 26 (70,3%) хворих відповідно ($p_{\chi^2} < 0,001$). Середній ступінь вираженості астенічного синдрому також був найбільшим у хворих з ІМТ-3.2 і дорівнював 2,74±0,11, проти 0,85±0,19 у хворих з ІМТ-1.2 ($p < 0,001$) та 1,86±0,22 у пацієнтів з ІМТ-2.2 ($p < 0,001$).

Диспептичний синдром був характерним для усіх пацієнтів з ІМТ-3.2 – 23 (100%), з середнім ступенем 2,26±0,14 по відношенню до ІМТ-1.2 зі ступенем 1,43±0,18 ($p < 0,05$). Подібні прояви диспептичного синдрому відзначалися також у 31 (83,8%) хворого з ІМТ-2.2 та середнім ступенем 1,97±0,18, $p < 0,05$ по відношенню до ІМТ-1.2.

При обстеженні хворих, які були під наглядом, встановлено наявність абдомінально-больового синдрому у 23 (100%) з ІМТ-3.2 та у 37 (100%) з ІМТ-2.2. Середній ступінь вираже-

ності синдрому становив 2,83±0,08 та 2,81±0,08 відповідно, що вірогідно ($p < 0,05$) перевищувало середній показник у хворих з ІМТ-1.2 (2,20±0,16).

Явища холестатичного синдрому превалювали лише у пацієнтів з ІМТ-3.2 – 19 (82,6%), $p < 0,05$ по відношенню до ІМТ-2.2 – у 16 (43,2%) та ІМТ-1.2 – у 10 (25,0%) хворих. Відповідно ступінь вираженості холестази був найбільшим при ІМТ-3.2 і дорівнював 0,83±0,11 проти 0,43±0,08 при ІМТ-2.2 та 0,25±0,07 при ІМТ-1.2 ($p < 0,05$).

Прояви мезенхімально-запального синдрому також суттєво залежали від ступеня ожиріння ($p < 0,001$ за критеріями χ^2 і Крускала-Уоліса). Найбільш вираженими вони були у групі з ІМТ-3.2 і спостерігалися у 20 (87,0%) проти 23 (62,2%) хворих з ІМТ-2.2 ($p < 0,05$) та 12 (30,0%) хворих з ІМТ-1.2 ($p < 0,01$). Середній ступінь вираженості синдрому також був найбільшим у пацієнтів з ІМТ-3.2 – 0,87±0,07 по відношенню до груп хворих з ІМТ-2.2 – 0,62±0,08 ($p < 0,05$) та ІМТ-1.2 – 0,30±0,07 ($p < 0,001$). У процесі дослідження було також встановлено, що аналогічні дані були характерні і для синдрому печінково-клітинної недостатності. Синдром спостерігався у 21 (91,3%) з ІМТ-3.2 проти 25 (67,6%) з ІМТ-2.2 ($p < 0,05$) та лише у 14 (35,0%) пацієнтів з ІМТ-1.2 ($p < 0,01$). Середній ступінь печінково-клітинної недостатності дорівнював

0,91±0,06 при ІМТ-3.2 та 0,68±0,08 при ІМТ-2.2 (p<0,05) і найменші прояви середнього ступеня вираженості синдрому було зафіксовано у

хворих з ІМТ-1.2 – 0,35±0,08 (p<0,001 і p<0,01 порівняно з ІМТ-3.2 та ІМТ-2.2 відповідно).

Таблиця 2

Розподіл основних клінічних та біохімічних синдромів у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ

Синдроми	НАСГ - 2, n=100			Між групами	
	ІМТ-1.2 (25-29,9 кг/м ²) n=40	ІМТ-2.2 (30-34,9 кг/м ²) n=37	ІМТ-3.2 (35-39,9 кг/м ²) n=23		
Астенічний	абс. (%)	14 (35,0%)	26 (70,3%)*	23 (100%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,85±0,19 (0)	1,86±0,22 (3,0)*	2,74±0,11 (3,0)*#	p _n <0,001
Диспептичний	абс. (%)	26 (65,0%)	31 (83,8%)	23 (100%)*	p _{χ2} =0,013
	M±m (Me)	1,43±0,18 (2,0)	1,97±0,18 (2,0)*	2,26±0,14 (2,0)*	p _n =0,006
Абдомінально-больовий	абс. (%)	34 (85,0%)	37 (100%)*	23 (100%)	p _{χ2} =0,008
	M±m (Me)	2,20±0,16 (2,5)	2,81±0,08 (3,0)*	2,83±0,08 (3,0)*	p _n =0,001
Холестатичний	абс. (%)	10 (25,0%)	16 (43,2%)	19 (82,6%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,25±0,07 (0)	0,43±0,08 (0)	0,83±0,11 (1,0)*#	p _n <0,001
Мезенхімально-запальний	абс. (%)	12 (30,0%)	23 (62,2%)*	20 (87,0%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,30±0,07 (0)	0,62±0,08 (1,0)*	0,87±0,07 (1,0)*#	p _n <0,001
Печінково-клітинна недостатність	абс. (%)	14 (35,0%)	25 (67,6%)*	21 (91,3%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,35±0,08 (0)	0,68±0,08 (1,0)*	0,91±0,06 (1,0)*#	p _n <0,001

Примітки: p_{χ2} (p_n) – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ² (Крускала-Уоліса); * – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; # – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

Аналізуючи клінічні ознаки захворювання при об'єктивному огляді хворих на НАСП у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ, важливо відзначити вираженість об'єктивних ознак по мірі зростання ІМТ. Причому ряд показників демонстрували прогресію залежно від ступеня ожиріння, досягаючи максимальних середніх значень у хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м² та 35-39,9 кг/м² (табл. 3). Як наведено у таблиці 3, болючість при пальпації в правому підребер'ї була характерною майже для всіх хворих з ІМТ-2.1- 35 (92,1%) та ІМТ-3.1 – 30 (96,8%) та лише для 24 (77,4%) пацієнтів з ІМТ-1.1 (p_{χ2}=0,038). Середній ступінь вираженості болю був найвищим у хворих з ІМТ-3.1 та дорівнював 2,06±0,13 проти 1,32±0,16 в групі з ІМТ-1.1 (p<0,05).

Болючість при пальпації в лівому підребер'ї також була характерною для більшої частини

хворих з ІМТ-3.1 – 19 (61,3%), у середньому 1,23±0,20, та для третини хворих на НАСП з ІМТ 30-34,9кг/м² – 12 (31,6%), у середньому 0,45±0,12 (p<0,05 між групами). У пацієнтів з ІМТ-1.1 болючість при пальпації в лівому підребер'ї була зафіксована лише у 3 (9,7%) клінічних випадках (p<0,001 і p<0,05 порівняно з ІМТ-3.1 та ІМТ-2.1 відповідно). Аналогічні дані між групами спостереження були отримані стосовно болючості при пальпації в епігастрію, яка превалювала у групі з ІМТ-3.1 у більшій частини хворих – 25 (80,6%) проти 16 (42,1%) з ІМТ-2.1, p<0,001 та 6 (19,4%) з ІМТ-1.1 (p<0,001 і p<0,05 порівняно з ІМТ-3.1 та ІМТ-2.1 відповідно). Вираженість болю в епігастрію у хворих на НАСП також вірогідно залежала від ступеня ожиріння (p_n<0,001). Болючість при пальпації кишечника спостерігалася в поодиноких випадках у групах хворих з ІМТ-2.1 у 2 (5,3%) та ІМТ-3.1 у 3 (9,7%).

**Клінічні ознаки захворювання при об'єктивному огляді хворих на НАСГ
у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ**

Дані об'єктивного огляду		НАСГ - 1, n=100			Між групами
		ІМТ-1.1 (25-29,9 кг/м ²) n=31	ІМТ-2.1 (30-34,9 кг/м ²) n=38	ІМТ-3.1 (35-39,9 кг/м ²) n=31	
Болючість при пальпації в правому підребер'ї	абс. (%)	24 (77,4%)	35 (92,1%)	30 (96,8%)*	$p_{\chi^2}=0,038$
	M±m (Me)	1,32±0,16 (1,0)	1,74±0,13 (2,0)	2,06±0,13 (2,0)*	$p_n=0,003$
Болючість при пальпації в лівому підребер'ї	абс. (%)	3 (9,7%)	12 (31,6%)*	19 (61,3%)*#	$p_{\chi^2}<0,001$
	M±m (Me)	0,19±0,11 (0)	0,45±0,12 (0)*	1,23±0,20 (2)*#	$p_n<0,001$
Болючість при пальпації в епігастрію	абс. (%)	6 (19,4%)	16 (42,1%)*	25 (80,6%)*#	$p_{\chi^2}<0,001$
	M±m (Me)	0,29±0,12 (0)	0,66±0,14 (0)*	1,39±0,16 (2,0)*#	$p_n<0,001$
Болючість при пальпації кишечнику	абс. (%)	–	2 (5,3%)	3 (9,7%)	$p_{\chi^2}=0,216$
	M±m (Me)	–	0,05±0,04 (0)	0,23±0,14 (0)	$p_n=0,211$
Збільшення печінки	абс. (%)	6 (19,4%)	22 (57,9%)*	21 (67,7%)*	$p_{\chi^2}<0,001$
	M±m (Me)	0,19±0,07 (0)	0,58±0,08 (1,0)*	0,68±0,09 (1,0)*	$p_n<0,001$

Примітки: p_{χ^2} (p_n) – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 (Крускала-Уоліса); * – $p<0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; # – $p<0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

Як свідчать дані таблиці 3, гепатомегалія була більш характерною для хворих з ІМТ-2.1 – 22 (57,9%) та ІМТ-3.1 – 21 (67,7%), проти 6 (19,4%) випадків у пацієнтів з ІМТ-1.1 ($p_{\chi^2}<0,001$).

Аналогічне заключення можна зробити при аналізі об'єктивної клінічної симптоматики у хворих на НАСГ (табл. 4). Дійсно, в цей період захворювання була зафіксована виражена болючість у правому підребер'ї у всіх хворих з ІМТ-3.2 – у 23 (100%) та у 33 (89,2%) з ІМТ-2.2, $p<0,001$ і $p<0,01$ по відношенню до 25 (62,5%) хворих з ІМТ-1.2. Середній ступінь вираженості болю сягав максимальних значень також у пацієнтів з ІМТ-3.2 – 2,70±0,10 та ІМТ-2.2 – 2,43±0,16 і був вірогідно нижче показників у хворих з ІМТ-1.2 – 1,60±0,21 ($p<0,01$).

Болючість при пальпації в лівому підребер'ї була найбільш поширеною і вираженою у хворих на НАСГ з ІМТ 35-39,9 кг/м² (ІМТ-3.2) – 21 (91,3%), у середньому 2,13±0,18, $p<0,05$ по відношенню до 17 (45,9%) пацієнтів з ІМТ-2.2 (у середньому 1,30±0,24).

У групі хворих з ІМТ-1.2 болючість у лівому підребер'ї відзначалась лише в 5 (12,5%) випадках ($p<0,001$ порівняно з іншими групами). Зона епігастрію була болючою у більшості пацієнтів з

ІМТ-3.2 – 20 (87,0%), у половини хворих з ІМТ-2.2 – 19 (51,4%), і лише у 4 (10,0%) пацієнтів з ІМТ-1.2 ($p_{\chi^2}<0,001$). Болючість при пальпації кишечника спостерігалася в поодиноких випадках в усіх групах спостереження.

При об'єктивному обстеженні явища гепатомегалії зафіксовано у 18 (78,3%) хворих на НАСГ з ІМТ-3.2, у 23 (62,2%) хворих з ІМТ-2.2 та в 10 (25,0%) з ІМТ-1.2 ($p_{\chi^2}<0,001$). Вираженість симптому за оціночною шкалою в усіх випадках його реєстрації відповідала одному балу.

Всі визначені клінічні суб'єктивні та об'єктивні параметри свідчать про стан загострення патологічного процесу в печінці та БТ. Таким чином, отримані дані дозволили вважати, що у хворих на НАЖХП, яка сполучена з ОЖ і патологією БТ, зберігаються чіткі клінічні ознаки активності патологічного процесу в паренхімі печінки та БТ.

При вивченні функціональних проб печінки до початку лікування було встановлено, що в усіх групах обстежених відмічались деякі зсуви з боку біохімічних показників, які характеризували стан печінки, однак більш значні зміни було зафіксовано при зростанні ІМТ, як це видно з таблиці 5.

Клінічні ознаки захворювання при об'єктивному огляді хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ

Дані об'єктивного огляду		НАСГ - 2, n=100			Між групами
		ІМТ-1.2 (25-29,9 кг/м ²) n=40	ІМТ-2.2 (30-34,9 кг/м ²) n=37	ІМТ-3.2 (35-39,9 кг/м ²) n=23	
Болючість при пальпації в правому підребер'ї	абс. (%)	25 (62,5%)	33 (89,2%)*	23 (100%)*	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	1,60±0,21 (2,0)	2,43±0,16 (3,0)*	2,70±0,10 (3,0)*	p _n =0,001
Болючість при пальпації в лівому підребер'ї	абс. (%)	5 (12,5%)	17 (45,9%)*	21 (91,3%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,33±0,14 (0)	1,30±0,24 (1,0)*	2,13±0,18 (2,0)*#	p _n <0,001
Болючість при пальпації в епігастрію	абс. (%)	4 (10,0%)	19 (51,4%)*	20 (87,0%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,30±0,14 (0)	1,24±0,21 (1,0)*	2,04±0,20 (2,0)*#	p _n <0,001
Болючість при пальпації кишечника	абс. (%)	4 (10,0%)	2 (5,4%)	2 (8,7%)	p _{χ2} =0,752
	M±m (Me)	0,28±0,13 (0)	0,16±0,11 (0)	0,26±0,18 (0)	p _n =0,766
Збільшення печінки	абс. (%)	10 (25,0%)	23 (62,2%)*	18 (78,3%)*	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,25±0,07 (0)	0,62±0,08 (1,0)*	0,78±0,09 (1,0)*	p _n <0,001

П р и м і т к и : p_{χ2} (p_n) – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ² (Крускала-Уоліса); * – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; # – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

Дійсно, в групах хворих з НАСП мало місце вірогідне підвищення вмісту лужної фосфатази до 1,40±0,13 ммоль/год×л у пацієнтів з ІМТ-3.1 по відношенню до хворих з ІМТ-2.1, у яких рівень ЛФ становив 1,06±0,08 ммоль/год×л (p<0,05) та пацієнтів з ІМТ-1.1 та рівнем ЛФ – 0,77±0,03 ммоль/год×л (p_F<0,001) на тлі практично нормальних показників білірубину загального, АлАТ, АсАТ в усіх групах спостереження. Аналогічні дані отримано стосовно рівня жовчних кислот, який становив 0,306±0,012 ммоль/л у групі хворих з ІМТ-3.1 по відношенню до групи з ІМТ-2.1 – 0,267±0,009 ммоль/л (p<0,05) та ІМТ-1.1 – 0,240±0,011 ммоль/л (p_F<0,001). Рівень патологічного Х-ЛП також був найвищим у групі хворих з ІМТ-3.1 (4,31±0,30 од./мл) і вірогідно перевищував показник у пацієнтів з ІМТ-1.1 – 3,15±0,23 од./мл (p<0,01). Подібні дані отримано по показниках тимолової проби з її найвищими значеннями у хворих з ІМТ-3.1 – 4,76±0,26 у.о. і найменшими – у хворих з ІМТ-1.1 – 3,35±0,27 у.о. (p<0,001). Рівні загального білка, альбумінів та глобулінів статистично не відрізнялись між групами спостереження, але деякі вірогідні показники спостерігалися по фракційним співвідношенням глобулінів. Як наведено у таблиці 5,

рівні α₁, α₂, β, γ-глобулінів у хворих з ІМТ-3.1 перевищували відповідні середні показники пацієнтів з ІМТ-1.1 з p<0,05.

Аналізуючи функціональні показники хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ були зафіксовані вірогідні розбіжності показників АлАт у хворих з ІМТ-3.2 (1,97±0,27 ммоль/год×л) по відношенню до групи з ІМТ-1.2 – 1,33±0,21 ммоль/год×л (p<0,05) (табл. 6). Рівень АсАт також був вірогідно вищим у пацієнтів з ІМТ-3.2 (0,85±0,08 ммоль/год×л) як по відношенню до показників хворих з ІМТ-2.2 – 0,64±0,06 ммоль/год×л (p<0,05), так і порівняно з групою ІМТ-1.2 – 0,56±0,05 ммоль/год×л (p<0,01).

Аналогічні показники отримано стосовно рівня жовчних кислот, який дорівнював 0,359±0,009 ммоль/л у пацієнтів з ІМТ-3.2 по відношенню до груп з ІМТ-2.2 – 0,326±0,011 ммоль/л та ІМТ-1.2 – 0,296±0,011 ммоль/л (p_F<0,001). Рівень патологічного Х-ЛП також був найбільшим у групі хворих з ІМТ-3.2 – 4,13±0,33 од./мл порівняно з ІМТ-1.2 – 3,34±0,21 од./мл (p<0,05). Порівняння показників глобулінів та їх фракційного складу залежно від ІМТ продемонструвало вірогідні відмінності. Так, найвищі показники глобулінів, а також рівень α₁, α₂, β-глобулінів

був більшим у хворих з ІМТ-3.2 по відношенню до пацієнтів з ІМТ-1.2 ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ з ІМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ відзначались під-

вищені рівні загальної концентрації глобулінів та їх фракцій α_2 і γ порівняно з групою пацієнтів з ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Показники біохімічного дослідження крові хворих на НАСП у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від ІМТ, $M \pm m$

Показники	ПЗО, n=20	НАСП - 1, n=100			
		ІМТ-1.1 (25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) n=31	ІМТ-2.1 (30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) n=38	ІМТ-3.1 (35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) n=31	r_F між групами
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,11±0,74	12,87±0,97*	13,51±1,07*	11,67±0,61*	0,370
АлАТ, ммоль/год×л	0,37±0,02	0,52±0,13*	0,52±0,09*	0,44±0,03*	0,807
АсАТ, ммоль/год×л	0,17±0,02	0,19±0,03*	0,22±0,02*	0,20±0,03*	0,776
ЛФ, ммоль/год×л	0,68±0,02	0,77±0,03	1,06±0,08#	1,40±0,13##	<0,001
Жовчні кислоти, ммоль/л	0,185±0,006	0,240±0,011	0,267±0,009#	0,306±0,012##	<0,001
Х-ЛП, од./мл	2,55±0,14	3,15±0,23	3,61±0,31	4,31±0,30#	0,026
Тимолова проба, у.о.	2,69±0,22	3,35±0,27*	4,09±0,27	4,76±0,26#	0,002
Загальний білок, г/л	79,5±1,0	71,5±1,2	70,3±1,1	69,0±1,2	0,341
Альбуміни, %	58,1±0,7	53,6±1,3	51,8±0,9	51,2±1,2	0,289
Глобуліни, %	37,4±0,5	43,9±0,8	45,4±0,7	46,5±0,8#	0,051
α_1 , %	4,39±0,12	5,10±0,14	5,47±0,16	5,69±0,15#	0,033
α_2 , %	7,01±0,10	7,45±0,14	8,35±0,18#	8,95±0,21##	<0,001
β , %	10,28±0,14	11,00±0,21	11,49±0,20	12,13±0,34#	0,012
γ , %	15,63±0,23	19,43±0,20	19,91±0,29	20,95±0,23 ##	<0,001

Примітки: r_F – рівень значущості відмінностей показників між групами з НАСП в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; * – $p > 0,05$ порівняно з групою ПЗО, в усіх інших випадках – $p < 0,05$ порівняно з групою ПЗО; # – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ## – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$.

Таким чином, у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту продемонстрована наявність активної клінічної картини захворювання, яка залежала від індексу маси тіла, що, ймовірно, є свідченням того, що деякі клініко-функціональні параметри можуть виступати в якості предикторів тяжкості та прогресування НАЖХП.

Згідно з літературними даними, чіткі клінічні прояви, а також зміни біохімічних показників активності в гепатобіліарній системі відбуваються у пацієнтів як на стадії вираженого

стеатозу печінки, так і більшою мірою на стадії НАСГ [5, 8]. У нашому дослідженні показано, що більшість вірогідних клініко-функціональних параметрів спостерігається вже на першій стадії жирової хвороби печінки, на стадії її стеатозу, з відкладання жиру в печінці, що свідчить про те, що більшість клінічних параметрів може розглядатися як ранні маркери формування та в подальшому прогресування стеатозу печінки до стадії стеатогепатиту у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією біліарного тракту.

Показники біохімічного дослідження крові хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ, М±m

Показники	ПЗО, n=20	НАСГ - 2, n=100			p _F між групами
		ІМТ-1.2 (25-29,9 кг/м ²) n=40	ІМТ-2.2 (30-34,9 кг/м ²) n=37	ІМТ-3.2 35-39,9 кг/м ²) n=23	
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,11±0,74	16,80±1,97*	14,19±1,14*	16,06±2,45*	0,546
АлАТ, ммоль/год×л	0,37±0,02	1,33±0,21	1,58±0,20	1,97±0,27#	0,166
АсАТ, ммоль/год×л	0,17±0,02	0,56±0,05	0,64±0,06	0,85±0,08##	0,008
ЛФ, ммоль/год×л	0,68±0,02	1,22±0,13	1,46±0,25	1,72±0,29	0,302
Жовчні кислоти, ммоль/л	0,185±0,006	0,296±0,011	0,326±0,011	0,359±0,009##	0,001
Х-ЛП, од./мл	2,55±0,14	3,34±0,21	3,82±0,30	4,13±0,33#	0,139
Тимолова проба, у.о.	2,69±0,22	5,60±0,33	6,04±0,30	6,21±0,35	0,407
Загальний білок, г/л	79,5±1,0	68,8±1,4	67,7±1,3	66,4±1,9	0,559
Альбуміни, %	58,1±0,7	49,9±1,1	48,4±0,9	48,2±1,4	0,481
Глобуліни, %	37,4±0,5	46,0±0,9	49,0±0,8#	51,8±1,2#	0,001
α ₁ , %	4,39±0,12	5,98±0,27	6,39±0,24	7,30±0,46#	0,019
α ₂ , %	7,01±0,10	8,94±0,29	9,83±0,29#	10,60±0,40#	0,002
β, %	10,28±0,14	12,13±0,28	12,72±0,26	13,63±0,28 ##	0,003
γ, %	15,63±0,23	20,38±0,31	21,27±0,32#	21,28±0,56	0,131

Примітки: p_F – рівень значущості відмінностей показників між групами з НАСГ в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; * – p>0,05 порівняно з групою ПЗО, в усіх інших випадках – p<0,05 порівняно з групою ПЗО; # – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; ## – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

ВИСНОВКИ

1. Підвищення ІМТ у хворих з НАСП та НАСГ у поєднанні з ОЖ та патологією БТ асоціювалось з наявністю більш активної клінічної картини захворювання з превалюванням астеничного, диспептичного синдромів при ІМТ 35-39,9 кг/м² та мезенхімально-запального і печінково-клітинної недостатності у хворих з НАСГ при ІМТ 30-34,9 кг/м² і 35-39,9 кг/м².

2. Ступінь вираженості абдомінально-больового синдрому був найвищим у групі НАСП і дорівнював 2,03±0,11 при ІМТ 30-34,9 кг/м² та 2,13±0,10 при ІМТ 35-39,9 кг/м² (p<0,001). У групі НАСГ цей ступінь був ще вище – 2,81±0,08 при ІМТ 30-34,9 кг/м² та 2,83±0,08 при ІМТ 35-39,9 кг/м² (p=0,001).

4. Клінічні ознаки захворювання при об'єктивному огляді хворих на НАСП та НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ, мали більшу вираженість показників по мірі зростання ІМТ. Ряд показників демонстрували прогресію залежно від ступеня ожиріння, досягаючи максимальних середніх значень у хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м² та 35-39,9 кг/м².

5. При вивченні функціональних проб печінки до початку лікування було встановлено, що в усіх групах обстежених відмічались деякі зсуви з боку біохімічних показників (АлАТ, АсАТ, жовчні кислоти, Х-ЛП, тимолова проба, фракційний склад глобулінів), які характеризували стан печінки, однак більш значні зміни цих показників було зафіксовано при зростанні ІМТ.

6. Встановлено, що більшість клінічних параметрів може розглядатися як ранні маркери формування та в подальшому прогресування

стеатозу печінки до стадії стеатогепатиту у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією біліарного тракту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В.С. Камышников. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 96с.
2. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальністю Гастроентерологія: Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271. – Київ, 2005.
3. Протокол надання медичної допомоги хворим на ожиріння (Затверджено Вченою радою Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України від 5.09.2011р., протокол № 124).
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит»: Наказ МОЗ України від 06.08.2014 № 826. – Київ, 2014.
5. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto, C. Day [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53, N 2. – P. 372-384.
6. Diagnosis and therapy of chronic liver and biliary diseases / J. Rasenack // Universitätsklinikum Freiburg (Germany), Publisher dr.Falk pharma GmbH, 2013. – P.1-56.

7. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in highfat diet-induced obese C57BL/6J mice / J. Lee, S.W. Hong, S.W. Chae [et.al.] // PloS One. – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. 63-72.
8. Filippova A. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease in patients suffering from biliary tract pathology and obesity: clinical and functional aspects / A. Filippova // Modern Science Moderni Věda. – 2015. – N 4. – P. 134-149.
9. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti, A. Castiglione [et.al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1387-1391.
10. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Toouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan // 2009. – P. 1-30. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/22_obesity.pdf
11. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D.E. Kleiner, H.M. Niemeier, E. Jackvony [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 121-129.

REFERENCES

1. Kamyshnikov VS. [Clinical and laboratory diagnosis of liver diseases] Moscow: MEDpress-inform 2-е изд; 2014. Russian.
2. [Order of HM of Ukraine from 13.06.2005 N 271. On approval of the protocols of medical care to patients in specialty Gastroenterology]. Kiev; 2005. Ukrainian.
3. [Protocols of care for patients with obesity (Approved by the Academic Council Ukrainian Research Center of Endocrine Surgery, Transplantation of endocrine organs and tissues HM of Ukraine from 5.09.2011, Protocols N 124]. Ukrainian.
4. [Order of HM of Ukraine from 06.08.2014 N 826. Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) medical care "Nonalcoholic steatohepatitis"]. Kiev; 2014. Ukrainian.
5. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010;53(2):372-84.
6. Rasenack J. Diagnosis and therapy of chronic liver and biliary diseases. Universitätsklinikum Freiburg (Germany). Publisher dr.Falk pharma GmbH. 2013;1-56.

7. Lee J, Hong SW, Chae SW. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in highfat diet-induced obese C57BL/6J mice. PloS One. 2012;7(2):63-72.
8. Filippova Aleksandra. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease in patients suffering from biliary tract pathology and obesity: clinical and functional aspects. Modern Science Moderni Věda. 2015;4:134-49.
9. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study. Hepatology. 2007;46:1387-91.
10. Toouli James, Fried Michael, Ghafoor Khan Aamir. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline. 2009:1-30. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/22_obesity.pdf
11. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010;51:121-29.

Стаття надійшла до редакції
05.01.2016