

**ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ
У ХВОРИХ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНИМ
СТЕАТОГЕПАТИТОМ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

ПЛАН РОБОТИ

I. Вступ

1. Актуальність теми.
2. Мета роботи.
3. Завдання наукової роботи.
4. Використана методика.

II. Сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, методи її корекції (огляд літератури).

III. Розділ власних досліджень.

1. Клінічна характеристика хворих.
2. Результати та їх обговорення.

IV. Висновки. Практичні рекомендації.

V. Список літератури.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ГГТП – гама-глутамілтранспептідаза

ІЛ – інтерлейкін

ІР – інсулінорезистентність

ЛФ – лужна фосфатаза

МС – метаболічний синдром

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

НАСП – налкогольний стеатоз печінки

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

СРБ – С-реактивний білок

УДХК – урсодезоксихолієва кислота

ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

ЦД – цукровий діабет

I. ВСТУП

Актуальність теми. Останнім часом у світі зростає зацікавленість проблемою неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що з одного боку пов'язано з широкою розповсюдженістю цього захворювання, а з іншого – накопиченням значної кількості фактичного матеріалу про патогенетичні механізми розвитку [2, 28, 32]. Серед захворювань печінки в США поширеність неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) вийшла на перше місце і складає 20 – 30 % [21]. В Україні за 5 років поширеність НАСГ збільшилась у 2,2 рази, а цирозів печінки – на 59,6 % [5]. НАЖХП являє собою широкий спектр захворювань від стеатозу печінки, який має доброякісний перебіг, до НАСГ, більш вагомій форми НАЖХП, яка може у 25 % випадків прогресувати до цирозу печінки та печінкової недостатності [8]. Однак, механізми, які відповідають за розвиток і прогресування НАЖХП, до кінця не з'ясовані, і викликають науковий інтерес.

При розгляді патогенетичних механізмів розвитку НАСГ перевагу віддають хронічному субклінічному запаленню. Завдяки розвитку запалення в печінці спостерігається більша частина гістологічних змін: від ураження мембран з некрозом клітин до активації зірчастих клітин перекисними альдегідами і продукції колагену [4]. Проте, що стосується участі С-реактивного білка (СРБ), загальноприйнятого маркера запалення, у патогенезі НАСГ, то в літературі мають місце неоднозначні дані [25, 36].

На даному етапі відсутні стандартні схеми лікування НАСГ, а також недостатньо лікарських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із НАСГ, що базуються на великих рандомізованих контрольованих дослідженнях. Патогенетично виправданим при даній нозології є диференційоване призначення гепатопротекторів.

Мета дослідження: удосконалити ефективність діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатиту на основі вивчення патогенетичних механізмів розвитку даного захворювання.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

1. З'ясувати особливості клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту.
2. Дослідити рівні маркеру системного запалення С-реактивного білка у хворих на неалкогольний стеатогепатит.
3. Визначити взаємозв'язки між показниками функціонального стану печінки та С-реактивним білком.
4. Обґрунтувати доцільність та дослідити ефективність застосування у лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит тіотриазоліну.

Використані методики дослідження.

Усі хворі основних та контрольної групи були обстежені за єдиним планом, котрий передбачав:

- Фізикальне обстеження (опитування та огляд з використанням методів пальпації, перкусії та аускультатії);
- Лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням вмісту електролітів, сечовини, креатиніну, показників функціонального стану печінки, параметрів системи згортання крові тощо; загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком і Зимницьким; аналіз крові на маркери вірусних гепатитів В та С);
- Інструментальні дослідження (УЗД органів черевної порожнини, в окремих випадках езофагогастродуоденоскопія та електрокардіографія).

Особливу увагу приділяли вживанню алкоголю та його дозам. З метою виключення пацієнтів із алкогольним ураженням печінки ми використовували опитувальник CAGE, який передбачав наступні запитання:

С: Чи не виникало у вас відчуття того, що слід скоротити вживання спиртних напоїв?

А: Чи не виникало у вас роздратування, якщо хтось із оточення (друзі, родичі) натякали Вам на необхідність скоротити вживання спиртних напоїв?

G: Чи не виникає у вас відчуття провини за надмірне вживання алкоголю?

E: Чи вживаєте Ви алкоголь зранку для усунення похмілля?

Кожна позитивна відповідь оцінювалась в 1 бал. Оцінка 2 бали і вище дозволяла припустити наявність у хворого проблем, пов'язаних з алкоголем та відповідно спричиняло не включення у дослідження.

Для характеристики динаміки клінічних проявів застосовувалась бальна оцінка астено-вегетативного, абдомінально-больового та диспепсичного синдромів.

Астенічні прояви оцінювали у відповідності із шкалою оцінки функціонального стану ECOG/WHO/Zubrod: 0 балів - здатність зберігати нормальну фізичну активність без обмежень; 1 бал – обмеження фізичного навантаження із збереженням здатності виконувати легку роботу; режим амбулаторного спостереження; 2 бали – збереження спроможності до самообслуговування, але неспроможність виконувати будь-яку фізичну роботу; період неспання більше половини доби; 3 бали – спроможність тільки до обмеженого самообслуговування, перебування в ліжку більше половини доби; 4 бали – повна неіездатність, неможливість самообслуговування, постійне перебування у ліжку.

Ступінь вираженості абдомінально-больового та диспепсичного синдромів оцінювали за допомогою бальної шкали, запропонованої Бабаком О. Я. та співавт. (2010) [1].

Абдомінально-больовий синдром, а саме відчуття тяжкості в правому підребер'ї: 0 балів – відсутність ознаки; 1 бал – слабкий ступінь вираженості, 2 бали – помірний ступінь вираженості, 3 бали – значний ступінь вираженості.

Диспепсичний синдром, а саме гіркота в роті та відчуття дискомфорту після вживання жирної та смаженої їжі: 0 балів – відсутність ознаки; 1 бал – слабкий ступінь вираженості; 2 бали – помірний ступінь вираженості; 3 бали – значний ступінь вираженості.

Розміри печінки та селезінки оцінювали за допомогою бальної шкали, запропонованої Мажидовим А. І. (2008) [11].

Збільшення печінки: 0 балів – не виявляли; 1 бал – збільшення печінки на 1,5 – 2 см; 2 бали – збільшення печінки на 3 – 4 см; 3 бали – збільшення печінки на 5 – 7 см; 4 бали – збільшення печінки на 8 – 12 см.

Збільшення селезінки: 0 балів – не виявляли; 1 бал – збільшення довжини на 1 – 2 см; 2 бали – збільшення довжини на 3 – 4 см; 3 бали – збільшення довжини на 5 – 7 см.

СРБ визначали високочутливим імунотурбодиметричним методом на біохімічному аналізаторі OLYMPUS AU 400 з використанням наборів “Beckman Coulter” (США) за методикою виробника (чутливість 0,15 мг/л).

Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковому сканері «Philips-UA» (США), конвексним мультичастотним датчиком 2 – 5 МГц.

Спостереження за хворими проводилось у динаміці. Симптоми оцінювались при поступленні та через 25 днів від початку лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно методу варіаційної статистики за допомогою ліцензійної програми Microsoft Excel (договір № 8318137 від 28.05.2008р.). Враховували основні принципи використання статистичних методів під час клінічних випробувань лікарських препаратів [10].

II. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ, МЕТОДИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

Термін «неалкогольний стеатогепатит» вперше використали в 1980 році Ludwig та співавт. [37]. Окремою нозологічною одиницею є НАЖХП, для якої характерні дві основні форми: неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та НАСГ.

Для пояснення патогенезу НАСГ висунута гіпотеза «двох поштовхів», запропонована Day С. і James О. (1998) [23], яка і до теперішнього часу залишається основною теорією. В якості «першого поштовху» розглядається НАСП. Останній розвивається в результаті надмірного вживання калорійної їжі, ожиріння, особливо вісцерального та інсулінорезистентності (ІР) [3,18]. Другий етап (прогресування від НАСП до НАСГ) супроводжується тим, що в результаті каскаду реакцій окислення вільних жирних кислот збільшується продукція вільних радикалів, розвивається окислювальний стрес, активується перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Продукти, які утворюються при цьому, (малоновий альдегід, 4-гідроксиноненал) викликають некроз та апоптоз гепатоцитів, розвивається НАСГ [12, 18].

Для розвитку «другого поштовху» потрібна наявність деяких факторів. Такими факторами можуть бути приймання деяких медикаментів, таких як аміодарон, пергексилен, 4,4-діетиламіноетоксигексестрол та інших, підвищення синтезу цитохрому P450 (СYP) 2E1, ендотоксини [18].

Оксидативний стрес відіграє ключову роль у механізмах розвитку НАСГ. Ефектами ПОЛ можна пояснити основну частину гістологічних змін, які спостерігаються при НАСГ. Роль реактивних форм кисню в якості факторів, які запускають та підтримують оксидативний стрес надто складна та багатогранна.

У багатьох роботах НАЖХП, метаболічний синдром (МС) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу розглядаються разом [15, 16, 17]. Це пов'язано з тим, що розмежувати дані патології практично неможливо, внаслідок існування

однотипних патогенетичних механізмів. В останні роки проблему МС все частіше розглядають крізь призму порушення функціонального стану гепатоцита. Печінка є джерелом порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму, має безпосереднє відношення до розвитку МС та сама стає органом-мішенню. При цьому ІР – ведучий фактор розвитку ЦД 2 типу, центральний компонент МС і НАЖХП також. ІР – це патологічний стан, який характеризується нормальним або підвищеним синтезом інсуліну одночасно із порушенням біологічної чутливості периферійних тканин до його ефектів [30]. Під ІР розуміють первинне, селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженням утилізації глюкози, хронічною гіперглікемією та компенсаторною гіперінсулінемією [3].

НАЖХП на тлі МС є не тільки досить розповсюдженою причиною ІР, але й пов'язана із системною хронічною запальною відповіддю, що характеризується змінами продукції цитокінів та активацією запального сигнального шляху [27]. При розгляді питання прогресування НАЖХП перевагу віддають саме запаленню, а не накопиченню жиру в печінці. Завдяки розвитку запалення в печінці спостерігається більша частина гістологічних змін, які існують при прогресуванні НАЖХП: від ураження мембран із некрозом клітин до активації зірчастих клітин перекисними альдегідами і продукції колагену [4].

Поштовхом для розгляду запалення, як основної патогенетичної ланки при МС, ЦД 2 типу, а також при прогресуванні НАЖХП було відкриття феномену секреції прозапальних цитокінів жировими клітинами. У 1993 р. вперше була встановлена секреція фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) адипоцитами [26]. Пізніше виявили, що адипоцити продукують ряд гормоноподібних речовин та медіаторів (адипокіни), які впливають на запальний процес: інтерлейкін-1 (ІЛ-1), 6, резистин, грелін, адипонектин, ФНП- α та ін. Однак, вирішальним при ЦД 2 типу, ожирінні та МС було виявлення підвищення рівня СРБ, загальноприйнятого маркера запалення, не

дивлячись на відсутність при цих станах інших класичних ознак запалення. Так, Zulet M. A. та ін. (2007) виявили той факт, що, як у людей, так і у тварин, ІР без ожиріння супроводжується посиленням секреції СРБ [29]. При ЦД 2 типу рівень СРБ також підвищений, як при ожирінні, так і без нього, але у більшій мірі у пацієнтів із ожирінням [35]. Інсулін має вибірковий вплив на синтез білків в печінці, підвищує синтез альбуміну і знижує синтез СРБ і фібриногену. Таким чином, в умовах ІР виникає підвищення синтезу білків гострої фази запалення. Отже хронічне субклінічне запалення є частиною синдрому ІР. Також, на даний час відомо, що прозапальні цитокіни, які продукуються також і вісцеральною жировою тканиною стимулюють синтез СРБ печінкою [38].

СРБ – неспецифічний маркер запалення, який синтезується у відповідь на гостру фазу бактеріальної або грибкової інфекції. Структурно, це симетрична кільцеподібна молекула, яка складається з 5 протомерів, кожен з яких містить 2 іони кальцію, які відповідальні за специфічне приєднання до компонентів більшості бактерій та грибів, а також до біологічних мембран клітин. СРБ виконує медіаторну, транспортну та імуномодулюючу роль, активуючи систему комплементу, регулює функції імунокомпетентних клітин і стимулює експресію прозапальних цитокінів і хемокінів, адгезивних молекул. СРБ також стимулює продукцію ендотеліну, ІЛ-6, активує проліферацію гладеньком'язових клітин судин, вироблення ними активних форм кисню, експресію рецепторів до ангіотензину. Традиційно, рівень СРБ вимірювали нефелометричним методом, який має обмеження – 6 – 10 мг/л. Для визначення гострої фази запалення цей рівень обмеження був достатнім. У теперішній час використовується високочутливий імунотурбодиметричний метод визначення СРБ (hsСРБ), який має нижню межу визначення 0,15 мг/л. Він використовується для оцінювання ризику серцево-судинних захворювань та прогнозу виживання. При даному оцінюванні рівень СРБ < 1 мг/л вважається, як низький ризик, від 1 до 3 мг/л – середній ризик і 3 – 10 мг/л –

високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань та відображає хронічне субклінічне запалення [22].

На рівень СРБ більше впливає спосіб життя, ніж генетична схильність. Так, досліджуючи рівень СРБ у монозиготних близнюків вчені виявили, що його рівень може бути не однаковим в одній парі близнюків, а вищим у того, хто має вищий ступінь ожиріння [33]. Також, згідно великомасштабних досліджень, рівень СРБ в популяції азіатів складає 1/10 рівня СРБ західно-європейської популяції. Доведено, що здоровий спосіб життя, а саме фізична активність, використання середньоземноморської дієти знижують рівень СРБ, тоді як ожиріння, малорухомий спосіб життя, паління підвищують його рівень у 2 рази і вище в порівнянні із рівнем у популяції [24]. Зважаючи на сказане вище, СРБ – є маркером для визначення ризику виникнення серцево-судинної патології, а також для моніторингу ефективності терапії серцево-судинних захворювань та загальної оцінки здоров'я в популяції [34].

Однак, що стосується рівнів СРБ у пацієнтів із НАСГ, то в літературі мають місце неоднозначні дані. Так, наприклад, Naukeland J. W. (2006) у своєму дослідженні не відмічає достовірного підвищення рівня СРБ у хворих на НАСГ [39]. Nevin Oruc (2009) відмічає підвищення рівня СРБ в усіх пацієнтів із НАЖХП, однак не відмічає достовірної різниці рівнів СРБ між пацієнтами з простим стеатозом та НАСГ [36]. У свою чергу Yoneda M. (2007) виявив підвищення рівнів СРБ у хворих на НАСГ в порівнянні з пацієнтами на НАСП, а також показав, що рівень СРБ вище у пацієнтів з НАСГ та вираженим фіброзом, ніж у пацієнтів із НАСГ та помірно вираженим фіброзом [25].

На даному етапі відсутні стандартні схеми лікування НАСГ, а також недостатньо лікарських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із НАСГ, що базуються на великих рандомізованих контрольованих дослідженнях. Зважаючи на це, існують стратегії ведення, що направлені на індивідуальне лікування компонентів МС, оскільки це не тільки знижує ризик кардіоваскулярних захворювань, але й може виявитись корисним для

печінки. Інші дослідження присвячені призначенню препаратів, які впливають на патогенетичні ланки НАСГ, такі як ІР, оксидативний стрес, прозапальні цитокіни, апоптоз, надмірний бактеріальний зріст [6, 7, 9, 14].

Найбільш раціональним вважається розпочинати лікування НАСГ із модифікації способу життя. Завдяки цьому зменшується вага тіла, у результаті чого зменшується ймовірність розвитку печінкової недостатності та фіброзу [13]. У теперішній час для тривалої терапії ожиріння використовують орлістат та сибутрамін. Враховуючи те, що ІР є одним із ключових факторів у розвитку НАСГ, велика увага приділяється інсулін-сенситайзерам.

При наявності дисліпідемії у пацієнтів із НАСГ препаратами вибору є статини. Однак остаточної відповіді щодо безпечності використання статинів серед пацієнтів із НАСГ немає, внаслідок їх можливої гепатотоксичності. Проте важка гепатотоксичність при використанні статинів – вкрай рідке явище, тому більшістю вчених вважається безпечним використання статинів у пацієнтів із НАСГ [31].

Зважаючи на те, що одним з можливих джерел підвищення окиснювального стресу може бути надмірний бактеріальний зріст у шлунково-кишковому тракті, проводились дослідження пре- та пробіотиків у пацієнтів із НАСГ [40].

При НАСГ патогенетично виправданим є диференційоване призначення гепатопротекторів. Так, отримані певні результати при використанні препаратів урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК), яка володіє прямою цитопротекторною та мембраностабілізуючою дією внаслідок пригнічення апоптозу, також виявлений імуномодулюючий вплив. У літературі є доказова база щодо використання препаратів есенціальних фосфоліпідів у пацієнтів із захворюваннями печінки, в тому числі і при НАЖХП. Основні його позитивні ефекти пов'язані із нормалізацією структурно-функціональної цілісності клітинних мембран гепатоцитів і відновлення метаболізму клітини [19]. Невелика кількість досліджень присвячена іншим гепатопротекторам

при НАСГ, таким як: антраль, гепабене, глутаргін, хофітол, рослинним гепатопротекторам «Гепатофіт» та «Гепафіт».

В останні роки сформувались чіткі фармакологічні вимоги до препаратів, які використовуються в якості гепатопротекторів. Зокрема, гепатопротекторні препарати повинні володіти: анаболічною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною, протизапальною, холатосинтетичною, жовчовидільною, імуномодулюючою та спазмолітичною активністю. Усі вищеперераховані фармакологічні властивості гепатопротекторів характерні для тіотриазоліну.

Зважаючи на широкий вибір лікарських засобів, які впливають на різні ланки патогенезу НАСГ та відсутність єдиного підходу до лікування захворювання є необхідність у подальших дослідженнях з метою оцінки ефективності та оптимізації схем терапії.

III. РОЗДІЛ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

1. Клінічна характеристика хворих. Під нашим спостереженням перебували 65 хворих на НАСГ, які знаходились на стаціонарному обстеженні та лікуванні у гастроентерологічному відділенні КЗ «Сумської обласної клінічної лікарні» (СОКЛ) або звертались амбулаторно в консультативну поліклініку СОКЛ і на кафедру внутрішньої медицини післядипломної освіти з курсом пропедевтики медичного інституту Сумського державного університету.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

1. Наявність у пацієнта верифікованої НАСГ на підставі скарг, даних анамнезу захворювання, клінічної картини, лабораторних та інструментальних методів дослідження.
2. Згода пацієнта на участь у дослідженні.

Пацієнти не увійшли у дослідження, якщо вони мали: рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), білірубіну, які перевищують норму в 5 разів і більше; лабораторні ознаки інфікування вірусами гепатитів В та С; вживання етанолу в гепатотоксичних дозах (30 – 40 г етанолу в день); аутоімунний гепатит, медикаментозний гепатит, хворобу Коновалова-Вільсона, ідіопатичний гемохроматоз, вроджена аномалія α 1-антитрипсину, цукровий діабет 1 та 2 типів, хронічні запальні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, захворювання нервової системи та психічні захворювання, тяжкі супутні захворювання з боку серцево-судинної системи, легень, нирок, злоякісні новоутворення, які могли б супроводжуватись змінами досліджуваних параметрів і здатні, таким чином, вплинути на результати дослідження; а також відмова пацієнта від участі у дослідженні або нездатність пацієнта дотримуватись порад лікаря.

Хворі були розподілені на дві репрезентативні групи:

I група – 32 пацієнти із НАСГ, які отримували базисну терапію (препарат УДХК, 10 мг/кг/добу).

II група – 33 пацієнти із НАСГ, які отримували у доповнення до базисної терапії тіотриазолін по 2 мл 2,5 % розчину внутрішньом'язово 2 рази на день 5 діб, потім по 100 мг (1табл.) 3 рази на день 20 днів.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз НАСГ ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень. Наявність стеатогепатиту підтверджували даними УЗД та підвищенням активності сироваткових трансаміназ не вище 5 норм.

Результати та їх обговорення.

Вивчення клінічної симптоматики показало, що 15 (46,9 %) пацієнтів I групи та 17 (51,5 %) пацієнтів II групи скарг не пред'являли.

Аналіз клінічних показників у балах показав, що тяжкість у правому підребер'ї становила у хворих I групи ($0,31 \pm 0,12$) балів, в II групі ($0,33 \pm 0,12$) балів. Відчуття гіркоти в роті становило у пацієнтів I групи – ($0,44 \pm 0,13$) балів, у II групі – ($0,55 \pm 0,14$) балів. Відчуття важкості після вживання жирної та смаженої їжі за бальною шкалою у хворих I та II груп – ($0,5 \pm 0,12$) і ($0,42 \pm 0,12$) балів відповідно. Виразність астеничного синдрому – ($0,28 \pm 0,09$) балів у I групі та ($0,33 \pm 0,09$) балів у II групі.

У пацієнтів обох груп розміри печінки були збільшені на 1,5 – 2 см у 20 (30,8 %) осіб, на 3 – 4 см та на 5 – 7 см відповідно у 20 (30,8 %) та 4 (6,1 %) пацієнтів, у 1 пацієнта (1,5 %) печінка була збільшена на 8 см. Щодо розмірів селезінки, то вона була збільшена у 3 (4,6 %) пацієнтів на 1 – 2 см.

Оцінювання об'єктивних показників за бальною шкалою показало, що розміри печінки в I групі становили ($1,19 \pm 0,18$) балів та ($1,15 \pm 0,17$) балів в II групі. Розміри селезінки становили ($0,03 \pm 0,29$) і ($0,06 \pm 0,04$) балів у хворих I та II груп відповідно.

У динаміці лікування встановили зниження суб'єктивних проявів ураження печінки в усіх групах хворих. Виразність астеничного синдрому статистично вірогідно зменшувалась як у I, так і у II групі – до ($0,09 \pm 0,05$)

балів ($p < 0,05$). Відмічали достовірне зниження у хворих відчуття гіркоти в роті та відчуття важкості після вживання жирної та смаженої їжі в обох групах ($p < 0,05$). Тяжкість в правому підребер'ї зменшувалась і становила $(0,13 \pm 0,07)$ і $(0,12 \pm 0,07)$ балів відповідно у хворих I та II груп. Стосовно об'єктивних симптомів, то відзначали зменшення розмірів печінки в усіх групах хворих ($p < 0,05$) (таблиця 1).

Таблиця 1

Динаміка основних клінічних симптомів у хворих на неалкогольний стеатогепатит за бальною шкалою в залежності від схеми лікування

Симптоми	Термін спостереження від початку лікування	
	До лікування	Після лікування
Астенічний синдром	$0,28 \pm 0,09$	$0,09 \pm 0,05$
	$0,33 \pm 0,09$	$0,09 \pm 0,05^*$
Тяжкість у правому підребер'ї	$0,31 \pm 0,12$	$0,13 \pm 0,07$
	$0,33 \pm 0,12$	$0,12 \pm 0,07$
Відчуття гіркоти в роті	$0,44 \pm 0,13$	$0,07 \pm 0,06^*$
	$0,55 \pm 0,14$	$0,12 \pm 0,06^*$
Відчуття важкості після вживання їжі	$0,5 \pm 0,12$	$0,09 \pm 0,05^*$
	$0,42 \pm 0,12$	$0,09 \pm 0,05^*$
Збільшення розмірів печінки	$1,19 \pm 0,18$	$0,69 \pm 0,12^*$
	$1,15 \pm 0,17$	$0,79 \pm 0,12^*$
Збільшення розмірів селезінки	$0,03 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,03$
	$0,06 \pm 0,04$	$0,06 \pm 0,04$

Примітки:

1. Чисельник – хворі I групи;
2. Знаменник – хворі II групи;
3. * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування;

Аналізуючи функціональний стан печінки пацієнтів до лікування визначили достовірне підвищення рівнів трансаміназ серед обстежених пацієнтів на НАСГ (I та II груп) по відношенню до пацієнтів контрольної групи. Також відмічали підвищення рівнів загального білірубину, ЛФ, γ -глутамілтранспептидизи (ГГТП) (таблиця 2).

Таблиця 2

Динаміка основних біохімічних показників у хворих на неалкогольний стеатогепатит в залежності від схеми лікування

Показники	Термін спостереження від початку лікування	
	До лікування	Після лікування
АЛТ, од/л	69,31 ± 5,07	35,94 ± 2,17**
	69,69 ± 4,89	33,33 ± 2,57**
АСТ, од/л	64,22 ± 5,53	40,16 ± 2,46**
	59,27 ± 4,72	36,61 ± 2,95**
Загальн. білірубін мкмоль/л	33,49 ± 7,83	17,28 ± 1,78*
	24,65 ± 5,13	14,22 ± 0,76*
ЛФ, од/л	236,4 ± 19,23	167,5 ± 10,44**
	219,6 ± 15,71	158,3 ± 8,58**
ГГТП, од/л	59,56 ± 7,9	36,53 ± 3,28**
	54,79 ± 7,64	33,27 ± 3,78**

Примітки:

1. Чисельник – хворі I групи;
2. Знаменник – хворі II групи;
3. * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування;
4. ** - вірогідність відмінності ($p < 0,01$) у порівнянні з показниками до лікування.

Після початку лікування спостерігали зниження рівнів трансаміназ, загального білірубіну, ЛФ та ГГТП практично до рівнів у контрольній групі в обох обстежуваних групах. Проте, достовірної різниці між групою хворих, які отримували базисну терапію та терапію з включенням тіотриазоліну не відмічали (рис. 1).

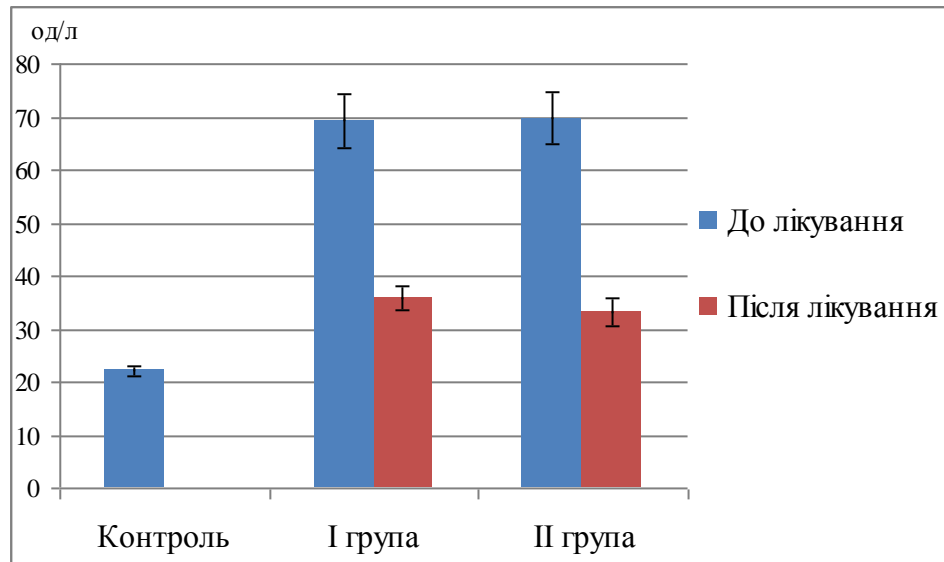


Рис. 1. Динаміка рівнів аланінамінотрансферази у ході різних методів лікування.

Досліджуючи рівень сироваткового СРБ, виявили його достовірне підвищення у хворих I та II груп в порівнянні з контролем.

У пацієнтів із НАСГ встановлений достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнями СРБ та рівнями АЛТ ($r = 0,63$; $p < 0,001$) (рис. 2).

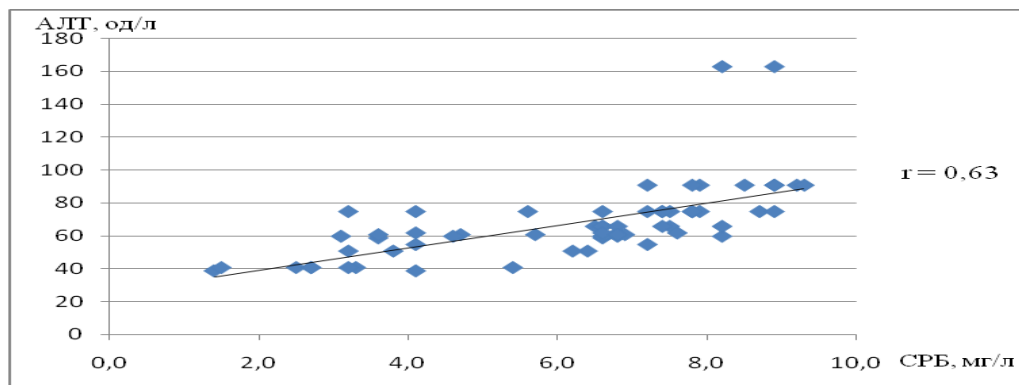


Рис. 2. Кореляційна залежність між рівнями С-реактивного білка та аланінамінотрансферазою у хворих на неалкогольний стеатогепатит.

Вміст СРБ у I та II групах вірогідно знижувався у ході лікування ($p < 0,001$) (таблиця 3). Проте, у групі із застосуванням тіотриазоліну його рівень вірогідно знижувався не тільки по відношенню до показників до лікування, але й до показників у групі з використанням лише базисного лікування ($p < 0,05$), (рис. 3).

Таблиця 3

Динаміка рівнів С-реактивного білка у хворих на неалкогольний стеатогепатит в залежності від схеми лікування

Показники	Контроль (n = 20)	Термін спостереження від початку лікування	
		До лікування	Після лікування
СРБ, мг/л	2,02 ± 0,13	6,02 ± 0,37	3,31 ± 0,29*
		<u>6,3 ± 0,36</u>	<u>2,55 ± 0,22***</u>

Примітки:

1. Чисельник – хворі I групи;
2. Знаменник – хворі II групи;
3. * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування;
4. ** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) між групами.

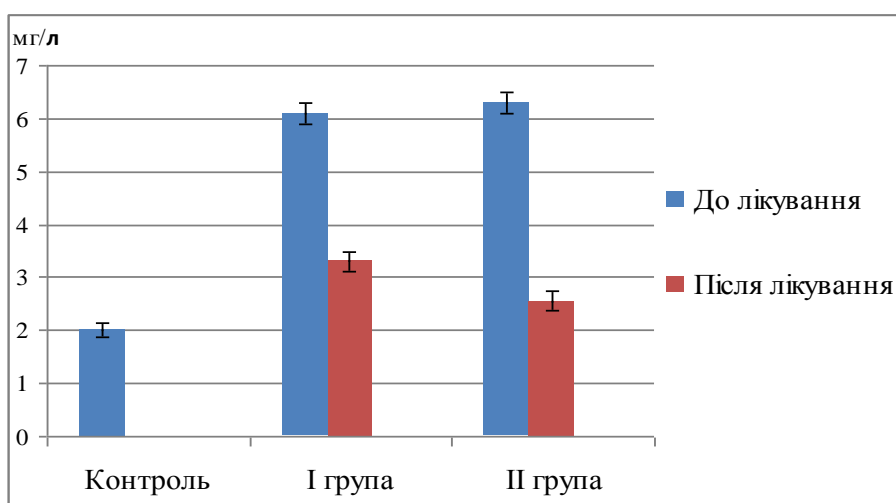


Рис. 3. Динаміка рівнів С-реактивного білка серед хворих на неалкогольний стеатогепатит у ході різних методів лікування.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що включення до базисного лікування тіотриазоліну не впливає на клінічну симптоматику при НАСГ. Це можна пояснити тим, що клінічна симптоматика при даній патології взагалі є неспецифічною, без будь-яких суттєвих відмінностей серед обстежених хворих. А також із тим, що достатньо високий відсоток пацієнтів, навіть до початку лікування, не мали ніяких скарг, або скарги могли бути обумовлені супутньою патологією, а не наявністю НАСГ.

Включення тіотриазоліну до базисного лікування також не впливає на рівні біохімічних показників в різні терміни від початку лікування. Відзначена лише більш виражена тенденція до зниження рівнів трансаміназ в групі з включенням тіотриазоліну. Це може бути пов'язано із сумациєю протизапальної дії препаратів, які застосовувались в базисній терапії та тіотриазоліна.

Ми довели наявність кореляційного зв'язку між рівнями СРБ з одного боку та рівнями АЛТ з другого. Це можна пояснити тим, що зниження чутливості до інсуліну у хворих на НАСГ призводить до експресії СРБ шляхом нейтралізації фізіологічного ефекту інсуліну на синтез печінкою білків гострої фази. Підвищення рівня СРБ, яке ми спостерігали у всіх хворих із НАСГ підтверджує наявність у них хронічного субклінічного запалення. Це доводить, що СРБ може бути використаний, як один із чутливих та клінічно доступних маркерів прогресування НАСГ.

У результаті проведених досліджень ми бачимо більш виражене зниження СРБ у пацієнтів із НАСГ при застосуванні тіотриазоліну у поєднанні із базисним лікуванням. Тобто, тіотриазолін посилює протизапальну ефективність базисного лікування у пацієнтів із НАСГ, сприяючи уповільненню прогресування захворювання.

IV. ВИСНОВКИ. ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Висновки.

1. У 49,2 % пацієнтів із НАСГ клінічних проявів не було. Основними скаргами пацієнтів були скарги на тяжкість у правому підребер'ї, відчуття гіркоти в роті, відчуття важкості після вживання жирної та смаженої їжі та астеничні прояви. Збільшення розмірів печінки спостерігалось у 78,8 % пацієнтів із НАСГ.

2. Встановлено вірогідне підвищення рівнів СРБ у хворих із НАСГ по відношенню до групи контролю ($p < 0,05$), що підтверджує наявність у даних пацієнтів хронічного субклінічного запалення.

3. Встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку рівня СРБ із рівнем АЛТ ($r = 0,63$; $p < 0,001$).

4. Клінічні прояви НАСГ та рівні трансаміназ вірогідно не відрізнялись в результаті лікування, як при застосуванні базисної терапії, так і в поєднанні із тіотриазоліном. Застосування тіотриазоліну, на відміну від базисного лікування, призводило до зниження рівня СРБ до показників контрольної групи.

Практичні рекомендації.

1. Враховуючи результати нашого дослідження визначення рівнів СРБ є перспективним щодо судження про наявність хронічного субклінічного запалення, а також з метою оцінки з результатів проведеного лікування.

2. Для нормалізації виявлених порушень, з метою сповільнення прогресування захворювання при НАСГ необхідно в додаток до базисної терапії використовувати препарат тіотриазолін по 2 мл 2,5 % розчину внутрішньом'язово 2 рази на день 5 діб, потім по 100 мг (1табл.) 3 рази на день 20 днів.

V. СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.

1. Бабак О. Я. Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко, Е. В. Колесникова // *Consilium medicum*. – 2010. – Т. 4, № 5. – С. 22-25.
2. Бабак О. Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. - № 5 (49). – С. 5–12.
3. Бабак О. Я. Роль инсулинорезистентности в развитии стеатогепатита / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // *Український терапевтичний журнал*. – 2007. - № 3. – С. 98–106.
4. Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А. О. Буеверов // *Врач*. – 2006. - № 7. – С. 33–37.
5. Вірстюк Н. Г. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.02. «внутрішні хвороби» / Н. Г. Вірстюк. – Івано-Франківськ, 2002. – 44 с.
6. Гарник Т. П. Вплив диференційованої терапії на перебіг стеатогепатиту / Т. П. Гарник // *Сучасна гастроентерологія*. – 2004. – № 2 (16). – С. 45-50.
7. Звенигородская Л. А. Применение Гепабене в лечении холестероза желчного пузыря и стеатогепатита у больных с метаболическим синдромом / Л. А. Звенигородская, О. Н. Овсянникова, Н. Г. Самсонова // *Трудный пациент*. – 2007. - № 6-7. – С. 9-12.
8. Карнейро М. де Мур. Неалкогольный стеатогепатит / М. де Мур. Карнейро // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии*. – 2001. - №2. – С. 12–15.
9. Лавриненко О. В. Клініко-патогенетичне обґрунтування ефективності лікування жирової дистрофії печінки при цукровому діабеті 2

типу у хворих з підвищеною масою тіла / О. В. Лавриненко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 6 (50). – С. 47-53.

10. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 160 с.

11. Мажидов А. И. Клиническое и патогенетическое значение системы перекисного окисления липидов и цитокинов у больных неалкогольным стеатогепатитом : дисс. ... кандидата медицинских наук : 14.00.05 / Мажидов Али Ибрагимович. – Москва, 2008. - 116 с.

12. Опанасюк Н. Д. Неалкогольный стеатогепатит: современные представления, подходы к лечению / Н. Д. Опанасюк // Ліки України. – 2004. - № 4. – С. 27-31.

13. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Ткач // Здоров'я України. – 2006. - № 17. – С. 2-5.

14. Хворостінка В. М. Ефективність коригувальної терапії при неалкогольному стеатогепатиті у хворих на цукровий діабет 2 типу / В. М. Хворостінка, А. В. Власенко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 6 (44). – С. 17-22.

15. Хухліна О. С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки Частина I / О. С. Хухліна // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 3 (35). – С. 78–84.

16. Хухліна О. С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки Частина II / О. С. Хухліна // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 4 (36). – С. 81–86.

17. Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа / В. Шварц // Тер. архив. – 2009. - № 10. – С. 74-80.

18. Шульпекова Ю. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю. О. Шульпекова // Фарматека. – 2007. - № 6 (141). – С. 48-53.
19. Щербинина М. Б. Возможности применения «Эссливер Форте» при лечении заболеваний печени / М. Б. Щербинина // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 4 (48). – С. 59-65.
20. Яковенко Э. П. Неалкогольные стеатогепатиты как результат нарушения процессов пищеварения и баланса кишечной микрофлоры / Э. П. Яковенко // Consilium medicum. – 2005. – Приложение. – С. 2-6.
21. Adams L. A. Nonalcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, P. Angulo, K. D. Lindor // CMAJ. – 2005. – Vol. 172 (7). – P. 899–905.
22. Biasucci L. M. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. Clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular disease: a background paper / L. M. Biasucci // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 560-567.
23. Day C. P. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? / C. P. Day, O. James // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114, Issue 4. – P. 842 – 845.
24. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial / K. Esposito, R. Marfella, M. Ciotola et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 1440-1446.
25. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH / Yoneda Masato, Hironori Mawatari, Hiroshi Iida et al. // J Gastroenterol. – 2007. - Vol. 42. – P. 573–582.
26. Hotamisligil G. S. Adipose expression of tumor necrosis factor – direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 87-91.

27. Hotamisligil G. S. Inflammatory pathways and insulin action / G. S. Hotamisligil // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003. – Vol. 27. – Suppl. 3. – P. S54-S55.
28. Huber D. A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) syndrome / D. A. Huber // *Gastroenterol. Nurs.* – 2004. – Vol. 27 (2). – P. 55-58.
29. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies / M. A. Zulet, B. Puchau, C. Navarro et al. // *Nutr. Hosp.* – 2007. – Vol. 22 (5). – P. 511-527.
30. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms / E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni et al. // *Diabetology.* – 2005. – Vol. 48 N 4. – P. 634-642.
31. Lewis J. H. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial / J. H. Lewis, M. E. Mortensen, S. Zweig // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1453–1463.
32. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insight in pathogenesis, diagnosis and treatment / Tim CMA Schreuder, Bart J Verwer, Carin MJ van Nieuwkerk et al. // *World Journal of Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 14 (16). – P. 2474-2486.
33. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences / J. R. Greenfield, K. Samaras, A. B. Jenkins et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 3022-3028.
34. Pai C. Kao. Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment / Pai C. Kao, Shu-Chu Shiesh, Ta-Jen Wu // *Annals of Clinical and Laboratory Science.* – 2006. – Vol. 36. – P. 163-169.
35. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City diabetes study / T. S. Han, N. Sattar, K. Williams et al. // *Diabet. Care.* – 2002. – Vol. 25. – P. 2016-2021.

36. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: a case control study / Oruc Nevin, Omer Ozutemiz, Gul Yuce et al. // *BMC Gastroenterology*. – 2009. - Vol. 9. – P. 16–21.
37. Sheth S. G. Nonalcoholic Steatohepatitis / S. G. Sheth, F. D. Gordon, S. Chopra // *Ann Intern Med*. – 1997. - Vol. 126. – P. 137–145.
38. Steensberg A. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism / A. Steensberg // *Exerc. Immunol. Rev.* – 2003. – Vol. 9. – P. 40-47.
39. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterised by elevated levels of CCL2 / J. W. Haukeland, J. K. Damas, Z. Konopski et al. // *J Hepatol.* – 2006. - Vol. 44(6). – P. 1167–1174.
40. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice / A. Velayudham, A. Dolganiuc, M. Ellis et al. // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 49. – P. 989–997.

*Додаток 1***До Порядку проведення Конкурсу****АНОТАЦІЯ наукової роботи під шифром «per scientism»**

Актуальність проблеми діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) пов'язана з широкою розповсюдженістю цього захворювання в цілому світі та можливістю прогресування даної патології до цирозу печінки та печінкової недостатності. Серед захворювань печінки в США поширеність НАСГ вийшла на перше місце і складає 20 – 30 %. В Україні за 5 років поширеність НАСГ збільшилась у 2,2 рази, а цирозів печінки – на 59,6 %. Проте, механізми, які відповідають за розвиток і прогресування НАСГ, до кінця не з'ясовані, і викликають науковий інтерес. Також на даному етапі відсутні стандартні схеми лікування НАСГ.

Мета дослідження: удосконалити ефективність діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатиту на основі вивчення патогенетичних механізмів розвитку даного захворювання.

Завдання наукової роботи:

1. З'ясувати особливості клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту.
2. Дослідити рівні маркеру системного запалення С-реактивного білка у хворих на неалкогольний стеатогепатит.
3. Визначити взаємозв'язки між показниками функціонального стану печінки та С-реактивним білком.
4. Обґрунтувати доцільність та дослідити ефективність застосування у лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит тіотриазоліну.

Використані методики дослідження:

Аналіз літературних даних щодо досліджуваної проблеми, фізикальне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження. Застосовували опитувальник CAGE з метою виключення алкогольного ураження печінки. Ступінь вираженості абдомінально-больового та диспепсичного синдромів оцінювали за допомогою бальної шкали, запропонованої Бабаком О. Я. та

співавт. (2010). Розміри печінки та селезінки оцінювали за допомогою бальної шкали, запропонованої Мажидовим А. І. (2008). СРБ визначали високочутливим імунотурбодиметричним методом на біохімічному аналізаторі OLYMPUS AU 400 з використанням наборів “Beckman Coulter” (США) за методикою виробника (чутливість 0,15 мг/л). Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковому сканері «Philips-UA» (США), конвексним мультичастотним датчиком 2 – 5 МГц.

Загальна характеристика наукової роботи.

Роботу викладено на 26 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 3 таблицями та 3 рисунками. Наукова робота складається із вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, висновків з практичними рекомендаціями, списку використаних джерел, який містить 40 джерел, з яких кирилицею – 20 і латиною – 20.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, С-реактивний білок, тіотриазолін.