

В.Ф. Орловський, Н.О. Муренець

Хронічне запалення при неалкогольній жировій хворобі печінки

Медичний інститут Сумського державного університету

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічне запалення, С-реактивний білок.

Обстежено 60 пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Різниця в клінічних проявах у пацієнтів з неалкогольним стеатозом печінки та неалкогольним стеатогепатитом не виявлено. Встановлено значне підвищення С-реактивного білка у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом, у порівнянні з хворими на стеатоз печінки і здоровими особами. Це може свідчити про наявність системного запалення у хворих на неалкогольній стеатогепатит. С-реактивний білок може бути використаний як один із маркерів прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.

Хроническое воспаление при неалкогольной жировой болезни печени

В.Ф. Орловский, Н.О. Муренець

Обследовали 60 больных неалкогольной жировой болезнью печени. Разница в клинических проявлениях у пациентов с неалкогольным стеатозом печени и неалкогольным стеатогепатитом не выявлена. Установлено значительное повышение С-реактивного белка у больных неалкогольным стеатогепатитом, по сравнению с больными стеатозом печени и здоровыми лицами. Это может свидетельствовать о наличии системного воспаления у больных неалкогольным стеатогепатитом. С-реактивный белок может быть использован как один из маркеров прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хроническое воспаление, С-реактивный белок.**Патология.** – 2010. – Т.7., №3. – С. 99–102**Chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease**

V.F. Orlovsky, N.O. Murenets

60 patients with NAFLD were examined. No clinical differences were found between patients with steatosis and NASH. Significant elevation in CRP level in patients with NASH in comparison with patients with steatosis of the liver and healthy persons was established. This may indicate the presence of systemic inflammation in patients with NASH. CRP can be used as one of the markers of the progression of NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, chronic inflammation, C-reactive protein.**Pathologia.** 2010; 7(3): 99–102

Активне вивчення проблеми неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) пов'язане, по-перше, з її широкою розповсюдженістю в світі, по-друге, зі значним накопиченням фактичного матеріалу про патогенетичні механізми розвитку [5]. НАЖХП являє собою широкий спектр станів від неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і цирозу печінки. НАСП вважається доброякісним станом, у той час як НАСГ – більш серйозна форма НАЖХП, що в 25% випадків може прогресувати до цирозу й печінкової недостатності [3]. Зважаючи на це, розуміння механізмів, відповідальних за прогресування НАЖХП, є надзвичайно важливим. Слід відзначити, що НАЖХП є складовою метаболічного синдрому, оскільки факторами ризику її виникнення є дисліпідемія, ожиріння, порушення толерантності до вуглеводів або цукровий діабет 2 типу (ЦД 2). Інсулінорезистентність (ІР) – основний фактор ризику розвитку ЦД 2, центральний компонент метаболічного синдрому та НАЖХП. Також ІР провокує розвиток таких патологічних станів, як атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, ожиріння, дисліпідемія тощо [1,3,5].

Основною теорією патогенезу НАЖХП залишається теорія «двох поштовхів», запропонована в 1998 р. С.Р. Day і О. James. «Перший поштовх» – це утворення НАСП, у розвитку якого основну роль відіграє саме

ІР, а також тривале надмірне вживання калорійної їжі та вісцеральне ожиріння. ІР жирової тканини й подальший гіперінсулінізм можуть призводити до накопичення вільних жирних кислот (ВЖК) і гліцерину, що виділяються в портальний кровотік, потрапляють у печінку і стають джерелом формування атерогенних ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). У печінці, в результаті ІР, відбувається порушення захоплення, синтезу, руйнування й секреції ВЖК. Останні або окислюються в мітохондріях з утворенням АТФ, або піддаються естерифікації з утворенням ТГ, що акумулюються в печінці або включаються до ЛПДНЩ [1,8]. В основі прогресування НАСП в НАСГ лежать універсальні механізми (оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція, ліпотоксичність жирних кислот, активація імунної системи і продукція цитокінів) – «другий поштовх». Серед цих факторів особливо важливим є імунна регуляція продукції цитокінів [4]. Цей процес супроводжується запально-некротичними змінами в паренхімі печінки.

Зважаючи на те, що ІР й запалення пов'язують такі стани, як метаболічний синдром, ЦД 2, НАЖХП, увагу вчених привернув С-реактивний білок (СРБ) як загальноприйнятий маркер гострої фази запалення [2,6,7,10]. Структурно СРБ – це симетрична кільцеподібна молекула, що складається з 5 протомерів, кожний з

яких містить 2 іони кальцію, відповідальних за специфічне приєднання до компонентів більшості бактерій і грибів, а також до біологічних мембран клітин.

Традиційно рівень СРБ вимірювали нефелометричним методом, що має обмеження (6–10 мг/л). Для визначення гострої фази запалення цей рівень обмеження був достатнім. Нині використовується високочутливий імунотурбодиметричний метод визначення СРБ (hsСРБ), що має нижню межу визначення 0,15 мг/л. У даному формулюванні рівень СРБ < 3 мг/л вважають за нормальний рівень. Рівень СРБ від 3 до 10 мг/л відображає субклінічне запалення й використовується в якості предиктора серцево-судинних захворювань і прогнозу виживаності [12].

На рівень СРБ більше впливає спосіб життя, ніж генетична схильність. Так, наприклад, при ожирінні, малорухомому способі життя, цалінні рівень СРБ удвічі вищий, ніж у популяції [12]. Доведено, що жирова тканина метаболічно активна. При цьому, метаболічна й гормональна активність вісцерального жиру значно вища, ніж підшкірного. Адіпоцити синтезують прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6 та ін.), що головним чином стимулюють синтез білків гострої фази запалення в печінці.

Інсулін має вибірково вплив на синтез білків у печінці, підвищує синтез альбуміну й знижує синтез СРБ і фібриногену. Отже, в умовах ІР виникає підвищення синтезу білків гострої фази запалення. Хронічне субклінічне запалення є частиною синдрому ІР. У багатьох дослідженнях відзначено лінійне збільшення рівня СРБ зі збільшенням кількості метаболічних порушень (дисліпідемія, ожиріння, ІР, підвищення артеріального тиску). Однак, дані стосовно рівнів СРБ на різних етапах розвитку НАЖХП неоднозначні [9,10,11,13].

Мега роботи

Вивчити рівні маркеру системного запалення (СРБ) у сироватці крові хворих на різних етапах НАЖХП, у залежності від індексу маси тіла (ІМТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) і рівня прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α).

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 хворих віком від 19 до 73 років (середній вік – $50,4 \pm 1,71$ років) з НАЖХП. Найявіність стеатозу печінки визначали за даними УЗД, а при підвищенні активності сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ; не вище 3-х норм) діагностували НАСГ. Усі хворі не мали алкогольного анамнезу, маркерів гепатиту В і С, ознак аутоімунного й медикаментозного гепатитів.

У обстежених визначали біохімічні параметри крові за стандартними методиками (білірубін, АЛТ, АСТ, лужну фосфатазу (ЛФ), γ -глутамілтрансферідазу (ГГТП)), а також глюкозу крові натще.

У всіх пацієнтів визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) й тригліцеридів (ТГ). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) вираховували за формулою W.T. Friedewald, концентрацію холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення ТГ/2,22.

Усім пацієнтам обчислювали індекс маси тіла (ІМТ), а також проводили вимірювання окружності талії та стегон. Відношення об'єму талії до об'єму стегон більше 0,8 – у жінок і більше 0,94 – у чоловіків; окружність талії більше 80 см у жінок і більше 94 см у чоловіків розцінювали як абдомінальне ожиріння (відповідно до рекомендацій International Diabetes Federation, 2005).

Таблиця 1

Біохімічні показники крові у пацієнтів з НАЖХП

Показник	Контрольна група (n=20)	I група (n=28)	II група (n=32)
ЗХС, ммоль/л	4,3 \pm 0,15	5,6 \pm 0,25*	6,8 \pm 0,23**
ТГ, ммоль/л	1,1 \pm 0,08	1,7 \pm 0,25*	6,8 \pm 0,23**
ЛПВП, ммоль/л	1,7 \pm 0,08	1,1 \pm 0,07*	1,2 \pm 0,07*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,6 \pm 0,04	0,8 \pm 0,09*	0,9 \pm 0,11*
ЛПНЩ, ммоль/л	2,1 \pm 0,17	3,8 \pm 0,26*	4,7 \pm 0,22*
Індекс атерогенності, ммоль/л	1,6 \pm 0,14	4,9 \pm 0,36*	5,7 \pm 0,37**
АЛТ, Од/л	18,1 \pm 1,33	23,5 \pm 1,24	64,7 \pm 2,59**
АСТ, Од/л	16,3 \pm 1,02	25,6 \pm 1,25	54,2 \pm 4,37**
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,8 \pm 0,65	14,2 \pm 0,97	24,4 \pm 5,28**
ЛФ, Од/л	127,0 \pm 6,72	128 \pm 6,61	225,2 \pm 9,72**
ГГТП, Од/л	19,6 \pm 1,24	19,4 \pm 1,16	102,4 \pm 10,2**
СРБ, мг/л	2,1 \pm 0,13	3,2 \pm 0,22	5,8 \pm 0,37**
ФНП- α , пг/мл	23,6 \pm 1,61	47,2 \pm 2,68*	84,5 \pm 3,18**

Примітки: * – $p < 0,05$, у порівнянні з контролем; ** – $p < 0,05$ між групами хворих.

СРБ визначали імунотурбодиметричним методом з використанням відповідних наборів за методикою виробника до початку лікування. Концентрацію прозапального цитокіну ФНП- α визначали імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем «Протеїновий контур» (Росія).

Пацієнти згруповані таким чином: I групу склали 28 пацієнтів з НАСП (13 чоловіків і 15 жінок), II – 32 пацієнта з НАСГ (14 чоловіків і 18 жінок). Групу порівняння склали 20 здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок), які не мали жирової інфільтрації печінки. Хворі у зазначених групах репрезентативні за віком і статтю.

Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном, за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel».

Результати та їх обговорення

Вивчення клінічної картини захворювання показало, що 32 (53,3%) пацієнта практично не пред'являли скарг, 12 (20%) скаржились на тяжкість у правому підберез'ї, у 19 (31,6%) пацієнтів спостерігалась гіркота в роті, дискомфорт після прийому жирної та смаженої їжі, 10 (16,6%) хворих відзначали підвищену стомлюваність і слабкість. За даними об'єктивного обстеження, помірне збільшення печінки виявлено у 44 (73,3%), селезінки – у 3 (5%) обстежених хворих. У цілому, клінічна симптоматика була неспецифічною, будь-яких суттєвих відмінностей між обстеженими пацієнтами I та II групи не виявлено.

Надлишкова маса тіла відзначалась у 55 (91%) пацієнтів (у I групі ІМТ=28,18 \pm 0,72 кг/м², у II групі ІМТ=30,26 \pm 0,53 кг/м²). Вісцеральне ожиріння відзначалось у 55 (91%) хворих на НАЖХП. При цьому, серед пацієнтів I групи – у 24 (85,7%) й у 30 (93,7%) серед хворих на НАСГ.

У табл. 1 представлено біохімічні показники крові обстежених пацієнтів. ЗХС і ТГ підвищені у всіх пацієнтів з НАЖХП, у порівнянні з контрольною групою. У хворих II групи підвищення цих показників відзначали не тільки в порівнянні з контролем, але й відносно пацієнтів з НАСП. Оцінюючи ліпідний профіль, відзначено підвищення ЛПНЩ і ЛПДНЩ, при зниженні показника ЛПВЩ у пацієнтів I та II групи. У результаті відзначали різке збільшення індексу атерогенності. Проте достовірних відмінностей у ступені вираженості дисліпопротеїнемії між пацієнтами з НАСП і НАСГ не виявлено. Рівень трансаміназ був достовірно підвищений у пацієнтів II групи відносно контролю. Загальний білірубін, ЛФ, ГГТП були достовірно підвищені тільки серед пацієнтів з НАСГ.

Рівень сироваткового СРБ значно вищий у хворих II групи, ніж у групі контролю, тоді як у I групі не спостерігали статистично достовірного підвищення цього показника. Встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між СРБ і рівнями АЛТ ($r=0,71$, $p<0,001$), ФНП- α ($r=0,84$, $p<0,001$), а також з ІМТ ($r=0,41$, $p<0,01$).

Отже, доведено наявність сильного кореляційного зв'язку між рівнями СРБ, ІМТ та ФНП- α . Це можна

пояснити, по-перше, тим, що прозапальні цитокіни (в тому числі й ФНП- α), що виробляються адипоцитами вісцеральної жирової тканини стимулюють синтез печінкою білків гострої фази запалення. По-друге, зниження чутливості до інсуліну у хворих на НАЖХП також призводить до експресії СРБ шляхом нейтралізації фізіологічного ефекту інсуліну на синтез печінкою білків гострої фази. Підвищення рівня СРБ, відзначене у всіх хворих на НАЖХП, підтверджує наявність у них хронічного субклінічного запалення, при чому з прогресуванням НАЖХП спостерігається і збільшення рівнів СРБ.

Висновки

1. На основі проведеного дослідження різниці в клінічних проявах НАСП і НАСГ не виявлено.

2. Підвищення ІМТ і вісцеральне ожиріння виявлено у 91% пацієнтів з НАЖХП. Це супроводжується дисліпідемією та підвищенням індексу атерогенності з переважанням цих явищ у хворих на НАСГ.

3. Встановлено значне підвищення СРБ у пацієнтів з НАСГ, у порівнянні з хворими на стеатоз печінки і здоровими особами. Це свідчить про наявність системного запалення у хворих на НАСГ.

4. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між СРБ, ФНП- α , АЛТ та ІМТ, що підтверджує участь жирової тканини в системному запаленні, а також доводить, що СРБ може бути використаний, як один з маркерів прогресування НАЖХП.

Перспективним є подальше вивчення механізмів системного запалення при НАЖХП, розробка модифікованих підходів лікування.

Література

1. *Бабак О.Я.* Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградов // Укр. тер. журнал. – 2007. – №3. – С. 98–106.
2. *Глинкина И.В.* Сравнительная эффективность влияния компенсации углеводного обмена и терапии аторвастатином на липидный обмен и С-реактивный белок при сахарном диабете 2-го типа / И.В. Глинкина, А.В. Зилов, Г.А. Мельниченко [та ін.] // Тер. архив. – 2008. – №12. – С. 17–22.
3. *Карнейро М. де Мур.* Неалкогольный стеатогепатит / Карнейро М. де Мур // Клинические перспективы в гастроэнтерологии. – 2001. – №2. – С. 12–15.
4. *Маммаев С.Н.* Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н. Маммаев, Н.В. Багомедова // РЖГГК. – 2007. – №4. – С. 35–39.
5. *Фалеевко Г.Д.* Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фалеевко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №3. – С. 89–95.
6. *Шварц В.* Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа / В. Шварц // Тер. архив. – 2009. – №10. – С. 74–80.
7. *Andreas Festa.* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) / Andreas Festa, Ralph D. Agostino, Georg Howard // Circulation. – 2000. – №102. – P. 42–47.
8. *Browning J.D.* Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J.D. Browning, J.D. Horton // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114 (2). – P. 147–152.

9. *Haukeland J.W.* 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.
10. *Masato Yoneda.* 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.
11. *Nevin Oruc.* 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.
12. *Pai C. Kao.* Serum C-reactive protein as a marker for wellness assesment / *Pai C. Kao, Shu-Chu Shiesh, Ta-Jen Wu // Annals of Clinical and Laboratory Science.* – 2006. – Vol. 36. – P. 163–169.
13. *Radolphe Anty.* The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, type 2 diabetes, and NASH / *Anty Radolphe, Soumeya Bekri, Nathalie Luciana [et al.] // The American Journal of Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1824–1833.

Відомості про авторів:

Орловський В.Ф., д. мед. н., професор каф. внутрішньої медицини Медичного інституту СумДУ.
Муренець Н.О., аспірант каф. внутрішньої медицини Медичного інституту СумДУ.

Адреса для листування:

Муренець Нінель Олександрівна. 40035, м. Суми, вул. Заливна, 7/55.
Тел.: (093) 739 58 11, (054) 232 63 86.
E-mail: nelly.murenets@gmail.com