

С. О. Ткачук, Г. В. Башта, Л. Є. Лаповець, М. П. Залецький
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ В ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЖИРОВИМ ГЕПАТОЗОМ

Метою дослідження було виявити зміни ліпідного та вуглеводного обміну, рівня С-реактивного протеїну в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з неалкогольною жировою хворобою печінки. Значне розповсюдження ішемічної хвороби серця в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки вимагає пошуку патогенетичних механізмів їх взаємовпливу, вдосконалення діагностики та оптимізації лікування для покращення перебігу і прогнозу цих коморбідних захворювань. Пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки необхідно класифікувати як населення підвищеного ризику.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, ліпідний обмін, вуглеводний обмін, С-реактивний протеїн.

ВСТУП. На початку XXI століття захворюваність на хвороби серцево-судинної системи в Україні зросла до 10,8 %, а поширеність досягла 37,3 % [1], що стало причиною появи великої кількості наукових робіт, присвячених вивченню факторів ризику та питанням патогенезу ішемічної хвороби серця (ІХС), предикторам розвитку, серед яких цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, інсулінорезистентність, а також неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займають особливе місце.

Відомо, що НАЖХП особливо часто діагностують в осіб, які страждають від ожиріння або діабету 2 типу [4], і вона є найбільш розповсюдженим у світі захворюванням печінки [4, 14] (в популяції – 46 %, а серед діабетиків – 74 %) [3] та підвищує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень [5]. Деякі автори вивчали зв'язок НАЖХП із субклінічними маркерами серцево-судинних захворювань (наприклад, з товщиною інтима-медіа сонної артерії) та клінічними проявами серцево-судинних захворювань [6]. У дослідженнях [7, 10] було доведено, що пацієнти без проявів ЦД 2 типу, з нормальним артеріальним тиском і з НАЖХП при доплерокардіографії мають ознаки ранньої діастолічної дисфункції лівого шлуночка та порушення енер-

© С. О. Ткачук, Г. В. Башта, Л. Є. Лаповець, М. П. Залецький, 2016.

гетичного метаболізму лівого шлуночка, що виявлено за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії серця [11]. R. Lomonaco і співавт. [9] відзначили, що в пацієнтів з більшим вмістом жиру в печінці порушені перфузія міокарда лівого шлуночка та морфологія серця. НАЖХП має чіткий зв'язок з інсулінорезистентністю [8], і гіпертригліцеридемію, дисліпідемію або їх поєднання спостерігають при НАЖХП у 20–81 % випадків [2]. З іншого боку, інформація щодо змін функції серця серед хворих на ІХС із проявами НАЖХП є обмеженою і проблеми діагностики, клінічного перебігу та особливостей лікування поєднаної патології – ІХС, стеатогепатозу, інсулінорезистентності залишаються не повністю з'ясованими. Таким чином, можна вважати актуальним вивчення впливу стеатогепатозу на перебіг ІХС.

Метою дослідження було виявити зміни ліпідного та вуглеводного обміну, рівня С-реактивного протеїну (СРП) у пацієнтів з ІХС, поєднаною з НАЖХП.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Хворі на ІХС (стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз) у поєднанні з НАЖХП – 131 пацієнт кардіологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова, середній їх вік складав (48–70±4,7) року (50,4 % чоловіків). З них у 48

пацієнтів (36,65 %) не був порушений вуглеводний обмін, у 73 хворих (63,35 %) діагностовано порушення толерантності до глюкози, 10 пацієнтів (13,1 %) мали ЦД 2 типу. В дослідження не включали хворих з позитивними маркерами вірусних гепатитів у крові (HBsAg, antiHCV, PCRHCV, PCRHCV та ін.), в яких жирову дистрофію печінки викликали гепатотоксичні препарати, пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, целиацією, а також тих, хто вживав алкоголь надмірно (≥ 30 г/добу – чоловіки і ≥ 20 г/добу – жінки).

Хворим проводили загальноклінічне обстеження (визначення маси тіла, зросту, окружності талії), біохімічні тести й УЗД для діагностики НАЖХП. Визначали функціональні проби печінки (АлАТ, АсАТ, білірубін із фракціями, гамма-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза, креатинін, загальний білок, С-реактивний білок, коагулограма, загальний холестерин із фракціями, тригліцериди). Глюкозу крові та глікований гемоглобін А1с (HbA1c), інсулін визначали для діагностики порушень вуглеводного обміну [13]. Жирову інфільтрацію печінки діагностували під час УЗД черевної порожнини (сканер EUB-8000; HitachiMedicalCorporation, Японія). Метаболічний синдром діагностували за наявності хоча б 3 з 5 факторів ризику [9], таких, як: абдомінальне ожиріння (окружність талії ≥ 102 см у чоловіків і ≥ 88 см у жінок), тригліцериди ≥ 150 мг/дл, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (< 40 мг/дл у чоловіків і < 50 мг/дл у жінок), рівень глюкози натще $\geq 4,5$ ммоль/л (ІФГ) і/або медикаментозне лікування її підвищеного рівня та гіпертензія і/або її медикаментозне лікування. Діабет визначали за рівнем глюкози в крові натще $\geq 6,6$ ммоль/л [9] і/або HbA1c $\geq 5,9$ %, і/або при прийманні цукрознижувальних препаратів. Попередньо ЦД визначали при рівні глюкози в крові натще 5,9–6,6 ммоль/л і/або HbA1c 5,9 % та вище. Статистичний аналіз виконано за допомогою прикладних програм статистичного аналізу Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Більшу частину хворих становили пацієнти з НАЖХП, які за клінічними проявами та даними біохімічних тестів були класичними представниками цієї патології (табл. 1). Це переважно були чоловіки, які, як очікувалось, мали більший індекс маси тіла (ІМТ), підвищений рівень АлАТ, інсуліну.

У пацієнтів з НАЖХП розповсюдженість метаболічного синдрому була в 4 рази більшою. Рівень глюкози натще достовірно не відрізнявся в групах, HbA1c був вищим у пацієнтів з НАЖХП. Показник захворюваності на діабет у родині достовірно не відрізнявся між групами, але він мав тісний зв'язок із ЦД. Також у групах не було суттєвих відмінностей в складових раціону харчування (калорійність, вміст жирів, поліненасичених жирів, вуглеводів і клітковини).

Однією з головних причин серцево-судинної захворюваності й смертності є атеросклеротичні процеси в судинах, інтенсивність прогресування яких значною мірою залежить від вмісту та балансу ліпідів у крові й непрямим чином вказує на зростаючий кардіоваскулярний ризик. Дослідження ліпідного спектра у хворих на ІХС із НАЖХП виявило, що рівень загального холестерину (ЗХС) ($6,71 \pm 0,38$ ммоль/л) був достовірно вищим ($p < 0,05$), рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ) ($3,69 \pm 0,13$) – дещо нижчим ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з НАЖХП, рівень ХС ЛПВЩ ($1,02 \pm 0,04$) достовірно не відрізнявся в обох групах і був меншим порівняно з нормою. Існувала достовірна відмінність у значенні коефіцієнта атерогенності ($5,21 \pm 0,31$), що свідчило про зростання ризику прогресування атеросклерозу. Кількість тригліцеридів у пацієнтів з НАЖХП була підвищеною ($2,81 \pm 0,34$ ммоль/л) і достовірно відрізнялась від результатів як у контрольній групі, так і в групі хворих на ІХС без гепатозу (табл. 2).

Отже, показники ліпідного профілю у хворих на ІХС та НАЖХП більш агресивно змінились, хоча достовірність не завжди була достатньою. Таким чином, можна говорити про більшу

Таблиця 1 – Характеристика хворих на ІХС із діагностованою НАЖХП, які брали участь у дослідженні ($M \pm m$)

Параметр	Загальна кількість хворих (n=131)	Пацієнти з НАЖХП (n=73)	Пацієнти без НАЖХП (n=58)	p
Вік, роки	49,67 \pm 8,93	48,71 \pm 9,11	51,89 \pm 8,76	0,38
Стать, % чоловіків	50,4	71,4	43,4	0,004
ІМТ, кг/м ²	26,62 \pm 3,85	29,60 \pm 3,80	25,64 \pm 3,35	<0,001
АлАТ, Од/л (5–39)	21,03 \pm 7,52	25,17 \pm 9,14	19,66 \pm 6,38	0,002
Глюкоза, ммоль/л	4,86 \pm 1,31	5,18 \pm 0,96	4,55 \pm 0,87	0,06
HbA1c, % (3,9–5,9)	5,01 \pm 0,38	5,13 \pm 0,39	4,97 \pm 0,37	0,03
Інсулін, мкОд/мл (5–25)	20,33 \pm 8,01	28,09 \pm 9,39	18,42 \pm 6,50	<0,001
Метаболічний синдром, %	11,3	25,7	6,6	0,002
ЦД у сімейному анамнезі, %	26,2	31,4	24,5	0,42
Куріння, %	20,6	25,7	18,9	0,39

Таблиця 2 – Показники ліпідного спектра у хворих на ІХС (M±m)

Показник	Хворі на ІХС (n=58)	ІХС+НАЖХП (n=73)	Рівень достовірності
ЗХС, ммоль/л	5,63±0,12 p ₁ <0,05	6,71±0,38 p ₁ <0,001	p ₂ <0,01
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,17±0,03 p ₁ <0,05	1,02±0,04 p ₁ <0,01	p ₂ <0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,69±0,13 p ₁ <0,01	4,59±0,36 p ₁ <0,001	p ₂ <0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,86±0,07 p ₁ <0,01	0,93±0,08 p ₁ <0,001	p ₂ <0,05
Коефіцієнт атерогенності	3,57±0,17 p ₁ <0,01	5,21±0,31 p ₁ <0,001	p ₂ <0,001
Тригліцериди, ммоль/л	1,78±0,11 p ₁ <0,01	3,27±0,34 p ₁ <0,001	p ₂ <0,005

Примітки:

1. Достовірність різниці показників (p₁) порівняно з нормою; p₂ – порівняно між групами.
2. ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності.

агресивність у пацієнтів з НАЖХП атеросклеротичного процесу, який є головним патогенетичним механізмом ІХС.

Для вивчення активності системного запалення ми досліджували рівень СРП (мг/л), який є маркером запального процесу, а його підвищення – важливим фактором ризику прогресування ІХС та виникнення гострого коронарного синдрому [11]. СРП вважають не лише гострофазовим реактантом, але й маркером ендотеліальної дисфункції, оскільки він знижує продукування NO ендотеліоцитами й порушує регуляцію екскреції ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) [8, 12].

Рівні СРП <1, 1–3, >3 визначають як маркери низького, помірного та високого ризику виникнення серцево-судинних ускладнень в осіб із серцево-судинними захворюваннями і без них [11].

Статистичні результати дослідження рівня СРП представлено в таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, рівень СРП у хворих на ІХС 1-ї та 2-ї груп перевищив контрольний показник у 3,9 і 2,1 раза відповідно (p<0,001). Відмічено зростання на 26,4 % рівня СРП у 1-й групі порівняно з 2-ю (p<0,05). Рівень СРП, більший 3 мг/л, частіше (у 82,3 %) виявляли у хворих, які мали НАЖХП, що в 1,5 раза перевищувало показник СРП у пацієнтів з ІХС, у яких ураження печінки не було діагностовано (p<0,01). Кількість хворих з рівнем СРП, нижчим 1 мг/л, у 1-й групі

склала 5,9 %, що в 3,3 раза менше, ніж у 2-й (p<0,001). Показник СРП 1–3 мг/л склав 11,8 % у хворих на ІХС із НАЖХП, тобто був у 2,3 раза меншим, ніж у пацієнтів з ІХС без змін у печінці (p<0,01).

Отже, зростання рівня СРП, що є фактором розвитку ІХС, більш чітко проявилось у хворих, в яких було діагностовано НАЖХП. Результати дослідження довели, що середній рівень ЗХС у хворих на ІХС та на ІХС із НАЖХП становив (5,63±0,22) і (6,71±0,38) ммоль/л відповідно та достовірно перевищував показник здорових осіб (p<0,05). У пацієнтів 2-ї групи (ІХС із НАЖХП) він достовірно перевищував значення основної групи (p<0,05) і показник здорових осіб (p<0,001). Характерною відмінністю при дослідженні ліпідного спектра крові була гіпертригліцеридемія в групі пацієнтів з НАЖХП. Достовірно і значно зростав рівень тригліцеридів в обох групах (p₁<0,001, p₁<0,01), але вірогідно більше в групі хворих на ІХС із НАЖХП (p₁<0,005). Підвищення середнього рівня СРП, який є фактором ризику ІХС, чіткіше проявилось у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП. Таким чином, отримані результати підтверджують, що у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, відзначено вищий рівень проатерогенних ліпопротеїнів (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, тригліцериди) порівняно з пацієнтами, в яких не було виявлено жирового гепатозу, що може спричинити збільшення ступеня атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Таблиця 3 – Показники С-реактивного протеїну у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП (1-ша група), та ІХС (2-га група) (M±m)

Показник	Контроль (n=20)	1-ша група (n=73)	p	2-га група (n=58)	p ₁	p ₂
СРП, мг/л	2,82±0,26	11,12±0,67	<0,001	5,98±0,52	<0,001	<0,05

Примітка. p – достовірність різниці між контролем і 1-ю групою хворих; p₁ – достовірність різниці між контролем і 2-ю групою хворих; p₂ – достовірність різниці між 1-ю і 2-ю групами.

ВИСНОВОК. Значне розповсюдження ішемічної хвороби серця в поєднанні з НАЖХП вимагає пошуку патогенетичних механізмів їх взаємовпливу, вдосконалення діагностики та

оптимізації лікування для покращення перебігу і прогнозу цих коморбідних захворювань. Пацієнтів з НАЖХП необхідно класифікувати як населення підвищеного ризику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Міокардит: визначення, класифікація, стандарти діагностики та лікування : метод. рек. / Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска АМН України, Укр. центр наук. мед. інформ. і патент.-ліценз. роботи ; уклад. : В. М. Коваленко, Д. В. Рябенко, Н. О. Солобюкова, О. В. Онищенко. – К. : [б.в.], 2011. – 40 с.
2. Степанов Ю. М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – **29**, № 3. – С. 4–7.
3. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L. A. Adams, J. F. Lymp, J. St. Sauver [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – **129**. – P. 113–121.
4. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // Hepatology. – 2012. – **55**. – P. 2005–2023.
5. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States / M. R. Charlton, J. M. Burns, R. A. Pedersen [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – **141**. – P. 1249–1253.
6. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes / M. Ekstedt, L. E. Franzen, U. L. Mathiesen [et al.] // Hepatology. – 2006. – **44**. – P. 865–873.
7. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels [et al.] // Circulation. – 2005. – **112**. – P. 2735–2752.
8. Le T. A. Management of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis / T. A. Le, R. Loomba // J. Clin. Exp. Hepatol. – 2012. – **2**. – P. 156–173.
9. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease / R. Lomonaco, C. Ortiz-Lopez, B. Orsak [et al.] // Hepatology. – 2012. – **55**. – P. 1389–1397.
10. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis / R. Loomba, M. Abraham, A. Unalp [et al.] // Hepatology. – 2012. – **56**. – P. 943–951.
11. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients / M. Nouredin, K. P. Yates, I. A. Vaughn [et al.] // Hepatology. – 2013. – **58**. – P. 1644–1654.
12. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis / A. J. Sanyal, E. M. Brunt, D. E. Kleiner [et al.] // Hepatology. – 2011. – **54**. – P. 344–353.
13. Randomized trial of exercise effect on intra hepatic triglyceride content and lipid kinetics in non alcoholic fatty liver disease / S. Sullivan, E. P. Kirk, B. Mittendorfer [et al.] // Hepatology. – 2012. – **55**. – P. 1738–1745.
14. Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi Alimant // Pharmacol. Ther. – 2011. – **34**. – P. 274–285.

С. А. Ткачук, Г. В. Башта, Л. Е. Лаповец, Н. П. Залецкий
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ

Резюме

Целью исследования было обнаружить изменения липидного и углеводного обмена, уровня С-реактивного протеина у пациентов с ишемической болезнью сердца, сочетанной с неалкогольной жировой болезнью печени. Значительное распространение ишемической болезни сердца в сочетании с

неалкогольной жировой болезнью печени требует поиска патогенетических механизмов их взаимосвязи, усовершенствования диагностики и оптимизации лечения для улучшения течения и прогноза этих коморбидных заболеваний. Пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени необходимо классифицировать как население повышенного риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, липидный обмен, углеводный обмен, С-реактивный протеин.

S. O. Tkachuk, H. V. Bashta, L. Ye. Lapovets, M. P. Zaletskyi
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

CHANGES OF CARBOHYDRATE AND LIPID METAFBOLISM AND C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND FATTY HEPATOSE

Summary

The aim of the study was to detect changes in lipid and carbohydrate metabolism and the level of C-reactive protein in patients with ischemic heart disease, combined with non-alcoholic fatty liver disease. Widespread ischemic heart disease combined with non-alcoholic fatty liver disease requires finding mutual pathogenetic mechanisms for improving the diagnosis and treatment optimization to improve the course and prognosis of these comorbid diseases. Patients with non-alcoholic fatty liver disease must be classified as high-risk population.

KEY WORDS: ischemic heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, C-reactive protein.

Отримано 26.10.16

Адреса для листування: Л. Є. Лаповець, а/с 1803, Львів, 79016, Україна, e-mail: lapovets@ukr.net.