

УДК 616.36-006.327(-08):611.018.2

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ПАЦІЄНТІВ З ФІБРОЗОМ ПЕЧІНКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Іваницький І.В., Іваницька Т.А.

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

У статті розглянуті питання особливостей терапії фіброзу печінки у пацієнтів із синдромом доброякісної гіпермобільності суглобів (СДГМС). Усі обстежені пацієнти отримували стандартну терапію неалкогольного стеатогепатозу згідно уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги хворим на неалкогольний стеатогепатит, препаратом дослідження став пентоксифілін у стандартному дозуванні. Рівень жорсткості печінкової тканини вимірювався за допомогою зсувнохвильової еластометрії та додатково розраховувався за шкалою фіброзу у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (NAFLD). Після дослідження отриманих результатів нами були зроблені наступні висновки: рівень щільності печінкової тканини за даними еластографії зсувною хвилею у пацієнтів із СДГМС може не відповідати реальному ступеню фіброзу, а бути обумовленим запальним набряком тканини печінки. Для уточнення ступеню фіброзу печінки у таких пацієнтів доцільно використовувати розрахункові методи, такі як NAFLD. Все вищевикладене обумовлює необхідність розширення стандартних схем терапії пацієнтів із СДГМС і включення у них додаткових лікарських засобів, зокрема пентоксифіліну.

Ключові слова: фіброз печінки, дисплазія сполучної тканини, стеатогепатоз, диференціальна терапія, адеметіонін, есенціальні фосфоліпіди, пентоксифілін.

Постановка проблеми. Останнім часом у всьому світі відбувається значне зростання захворюваності на цироз печінки. Серед можливих причин, які призводять до розвитку цієї патології, перші місця посідають вірусні гепатити, неалкогольний та алкогольний стеатогепатити, хвороби накопичення. У той же час, не зважаючи на різноманіття можливих причин, клінічні стадії ураження печінки, кінцевим результатом яких є цироз, відображаються за ступенем фіброзу. Саме ступінь фіброзних змін на сьогодні визначає обсяг призначеного лікування та саме за динамікою прогресування фіброзу можна отримати уяву про ефективність проведеної терапії.

Аналіз останніх досліджень та публікацій демонструє, що фіброзна тканина є варіантом сполучної тканини. Фіброз печінки є результатом відновних та реактивних процесів при гострих та хронічних, дифузних та вогнищевих ураженнях її. Морфологічними критеріями, які відображають фіброз печінки є вогнищевий або дифузний, центральний або портальний розвиток сполучної тканини на місці інфільтратів, гранулом, некрозів без вузлової регенерації печінкових клітин, без дифузної перебудови паренхіми та судинної системи печінки. Фіброгенез в печінці є універсальним патофізіологічним процесом, який розвивається у відповідь на її ушкодження та характеризується надлишковим відкладенням екстрацелюлярного матриксу внаслідок збільшення синтезу його компонентів та зменшення швидкості їх розпаду [4]. Розвиток фіброзу супроводжується накопиченням та відкладанням колагену I, III, IV типів, ламініну, фібронектину, глікозаміногліканів, протеогліканів, еластину в пространстві Діссе, що призводить до утворення сполучнотканинної мембрани в стінці внутрішньодолькових венозних капілярів [1].

У той же час, як відомо, існує велика кількість захворювань, які супроводжуються порушенням синтезу колагену, який складає переважну частину сполучної тканини. Серед найбільш розпо-

всюджених патологій цього пулу слід виділити синдром доброякісної гіпермобільності суглобів (СДГМС), який зустрічається у міській популяції у 10% від усіх обстежених і становить велику клінічну проблему [6].

Таким чином, розповсюдженість цієї патології та її безумовний вплив на стан сполучної тканини обумовлюють необхідність дослідження особливостей терапії фіброзу печінки у пацієнтів із СДГМС.

Головною метою цієї роботи стало визначення відмінностей у регресуванні фіброзу печінки на фоні неалкогольного стеатогепатозу внаслідок адекватного лікування у пацієнтів молодого віку в залежності від наявності у них СДГМС.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 45 пацієнтів віком 38,6±4,23 роки із СДГМС та неалкогольним стеатогепатозом з фіброзом II ступеню за шкалою METAVIR, та 22 пацієнти із неалкогольним стеатогепатозом з фіброзом II ступеню за шкалою METAVIR та без ознак СДГМС.

Діагноз фіброзу печінки встановлювався за допомогою еластометрії зсувною хвилею на апараті RADMIR ULTIMA EXPERT відповідно до рекомендацій з виконання еластометрії. Отримані показники жорсткості печінкової тканини переводили у шкалу METAVIR, діагноз F1 встановлювали при значеннях вище 6,2 кПа, F2 при значеннях вище 7,6 кПа [2].

З метою підтвердження діагнозу ми використовували шкалу визначення ступеня фіброзу у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатозом NAFLD [5]. Для її розрахунку кожному пацієнту визначали індекс маси тіла, рівень аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, тромбоцитів та альбуміну, подальший розрахунок проводили за опублікованою формулою на сайті <http://naflscore.com>.

Діагноз синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів встановлювався на основі критеріїв Бейтона [6], для включення у дослідження сумарний рахунок за критеріями повинен був скласти не менше, ніж 7.

Усім пацієнтам на початку дослідження проводилось визначення рівня церулоплазміну, феритину та заліза сироватки крові, маркерів вірусного гепатиту та рівня гаммаглобуліну транспептидази для виключення вторинної етіології стеатогепатозу.

Пацієнти отримували стандартну терапію неалкогольного стеатогепатозу згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на неалкогольний стеатогепатит, затвердженого наказом МОЗ України № 826 від 06 листопада 2014 року. Усім пацієнтам проводилась корекція режиму харчування, збільшення фізичного навантаження, зниження маси тіла на 5–10% протягом року. Терапія складалась з есенціальних фосфоліпідів рослинного походження 300 мг по 2 капсули 3 рази на добу, левокарнітину 500 мг по 1 таблетці 3 рази на день та урсодезоксихонової кислоти в дозуванні 10 мг/кг ваги в 3 прийоми за добу на протязі 3 місяців. Пацієнти із СДГМС були поділені на 2 групи. Перша група (22 пацієнти) отримувала стандартну терапію, друга група (23 пацієнти) отримувала додатково до стандартної терапії пентоксифілін у дозі 100 мг по 1 таблетці 3 рази на день.

Через 3 місяці усім пацієнтам було повторно проведено комплекс обстежень, який склав визначення індексу маси тіла, рівня аланінаміно-трансферази, аспарататаміно-трансферази, тромбоцитів та альбуміну з подальшим розрахунком ступеня фіброзу за NAFLD та проведена еластометрія.

Нами були отримані наступні результати: початковий рівень жорсткості печінкової тканини за даними зсувнохвильової еластометрії майже не відрізнявся в залежності від групи і склав $8,2 \text{ кПа} \pm 1,21 \text{ кПа}$; $8,5 \text{ кПа} \pm 1,34 \text{ кПа}$; $8,4 \text{ кПа} \pm 1,18 \text{ кПа}$ для першої, другої та контрольної групи відповідно. Через 3 місяці лікування рівень жорсткості печінкової тканини склав $6,9 \text{ кПа} \pm 0,98 \text{ кПа}$; $4,4 \text{ кПа} \pm 1,62 \text{ кПа}$; $5,1 \text{ кПа} \pm 1,13 \text{ кПа}$ для першої, другої та контрольної групи відповідно.

При розрахунку ступеня фіброзу за NAFLD початковий рівень склав $-1,15 \pm 0,11$; $-1,19 \pm 0,19$; $-1,38 \pm 0,21$ для першої, другої та контрольної групи відповідно. Через 3 місяці лікування ступень фіброзу за NAFLD склав $-1,25 \pm 0,17$; $-1,43 \pm 0,15$; $-1,98 \pm 0,15$ відповідно (рис. 1).

Необхідно відмітити, що статистична достовірність отриманих результатів була високою при порівнянні груп з фіброзом печінки, визначеним за допомогою зсувнохвильової еластографії ($p < 0,05$) та не мала достовірних відмінностей при порівнянні результатів, отриманих за NAFLD ($p > 0,05$).

Аналіз та обговорення отриманих результатів. При аналізі отриманих результатів звертає на себе увагу відносно швидке і статистично достовірне зниження показника фіброзу печінкової тканини у всіх пацієнтів на фоні отриманого лікування за результатами зсувнохвильової еластографії. Необхідно відмітити, що на результати еластографії зсувною хвилею великий вплив

має запалення печінкової тканини, яке призводить до збільшення її щільності внаслідок набряку та завищення результатів фіброзу. Окремим підтвердженням цієї гіпотези може бути отриманий нами кореляційний зв'язок між показниками щільності печінкової тканини за результатами зсувнохвильової еластографії та рівнем АЛТ ($r=0,79$, $p=0,038$) та рівнем АСТ ($r=0,68$, $p=0,042$). Особливої уваги заслуговує швидке зниження рівня щільності печінкової тканини у пацієнтів 2-ї групи, із СДГМС, які отримували додатково до стандартної терапії пентоксифілін, що можна пояснити впливом пентоксифіліну на зниження синтезу прозапальних цитокінів в печінці.

У той же час, у попередніх дослідженнях фіброзування печінки у пацієнтів із СДГМС нами було продемонстровано, що пацієнти із стеатогепатозом без наявності ознак запалення печінкової тканини мають значно нижчі показники фіброзу, ніж аналогічні пацієнти без СДГМС [3]. Враховуючи нові результати, можна зробити припущення, що у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатозом на СДГМС фіброзні зміни відбуваються аналогічно із пацієнтами без СДГМС, але за рахунок більшої еластичності сполучної тканини результати зсувнохвильової еластометрії у них є більш низькими. У той же час, після переходу стеатогепатозу у стеатогепатит, відбувається інтенсивний запальний набряк міжклітинного пространства, що призводить до стрибкоподібного підвищення показника фіброзу за даними еластометрії, але не впливає на показник NAFLD.

Наступним показником, який звернув нашу увагу був більший рівень щільності печінкової тканини у пацієнтів із СДГМС, які не отримували пентоксифілін у комплексній терапії. Цей показник достовірно ($p < 0,04$) відрізнявся як від початкового рівня, так і від показника, отриманого після лікування у пацієнтів другої групи та групи порівняння. Аналогічну тенденцію, але статистично недостовірну продемонстрував показник фіброзу, визначений за NAFLD. Звертаючи увагу на ці показники, можна висунути припущення, що стандартну терапію неалкогольного стеатогепатозу у пацієнтів із СДГМС необхідно розширювати за рахунок додаткової патогенетичної терапії.

Окремим додатковим патогенетично обумовленим напрямком є використання тіоктової кислоти, що дає гарні результати при лікуван-

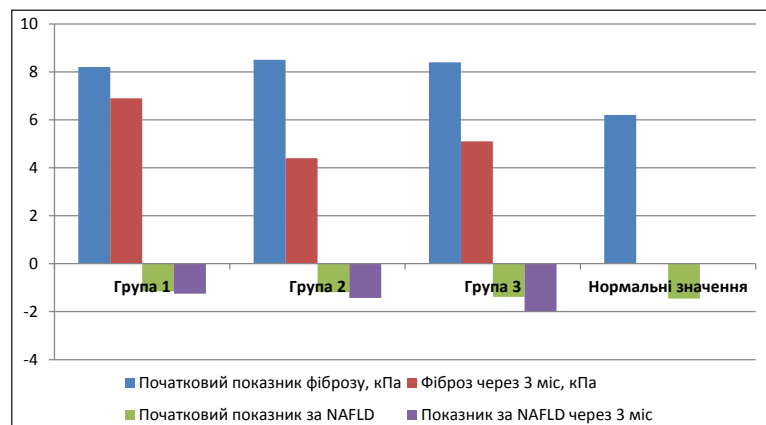


Рис. 1. Показники фіброзу печінки у пацієнтів із стеатогепатозом в залежності від отриманого лікування

ні неалкогольного стеатогепатозу у пацієнтів без СДГМС [4].

Висновки. Рівень щільності печінкової тканини за даними еластографії зсувною хвилею у пацієнтів із СДГМС може не відповідати реальному ступеню фіброзу, а бути обумовленим запальним набряком тканини печінки. Для уточнення ступеню фіброзу печінки у таких пацієнтів доцільно використовувати

розрахункові методи, такі як NAFLD. Все вищевикладене обумовлює необхідність розширення стандартних схем терапії пацієнтів із СДГМС і включення у них додаткових лікарських засобів. Препаратом вибору для таких пацієнтів може бути пентоксифілін, який має протизапальні властивості, покращує мікроциркуляцію та продемонстрував гарні результати у нашому дослідженні.

Список літератури:

1. Бабак О.Я. Цирроз печени и его осложнения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова. – К.: «Здоровье Украины», 2011. – 576 с.
2. Дынник О.Б. Сдвиговолновая эластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты) / О.Б. Дынник, А.В. Линская, Н.Н. Кобыляк // «Променева діагностика, променева терапія». – 2014. – № 1–2. – С. 73–82.
3. Іваницький І.В. Особливості визначення показників еластичності тканини печінки за допомогою зсувнохвильової еластографії у пацієнтів молодого віку в залежності від наявності стеатогепатозу та синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів / І.В. Іваницький, Т.А. Іваницька // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – Т. 17, вип. 4(60), ч. 2 – С. 151–155.
4. Скрипник І. Неалкогольний стеатогепатит. Роль і місце берлітіону в лікуванні та профілактиці / І. Скрипник, Т. Мельник, О. Гопко // Ліки України. – 2005. – № 6. – С. 76–77.
5. Angulo P. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J. M. Hui, G. Marchesini [et al.] // Hepatology. – 2007. – № 45. – P. 846–854.
6. Colombi M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders / M. Colombi, C. Dordoni, N. Chiarelli, M. Ritelli // Med Genet. – 2015. – № 169. – P. 6–22.

Іваницький І.В., Іваницька Т.А.

Высшее государственное учреждение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия»

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПАЦИЕНТАМ С ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Аннотация

В статье рассмотрены вопросы особенностей терапии фиброза печени у пациентов с синдромом доброкачественной гипермобильности суставов (СДГМС). Все обследованные пациенты получали стандартную терапию неалкогольного стеатогепатита согласно унифицированного клинического протокола медицинской помощи, препаратом исследования стал пентоксифиллин в стандартной дозировке. Уровень жесткости печеночной ткани измерялся с помощью сдвиговолновой эластометрии и дополнительно рассчитывался по шкале фиброза у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (NAFLD). После исследования полученных результатов нами были сделаны следующие выводы: уровень плотности печеночной ткани по данным эластографии сдвиговой волной у пациентов с СДГМС может не соответствовать реальной степени фиброза, а быть обусловленным воспалительным отеком ткани печени. Для уточнения степени фиброза печени у таких пациентов целесообразно использовать расчетные методы, такие как NAFLD. Все вышеизложенное обосновывает необходимость расширения стандартных схем терапии для пациентов с СДГМС и включение в них дополнительных лекарственных средств, в частности пентоксифиллина.

Ключевые слова: фиброз печени, дисплазия соединительной ткани, стеатогепатоз, дифференциальная терапия, адеметионин, эссенциальные фосфолипиды, пентоксифиллин.

Ivanytskyi I.V., Ivanytskaya T.A.
Highest State Institution of Ukraine
«Ukrainian Medical Stomatological Academy»

THERAPEUTIC APPROACH TO PATIENTS WITH FIBROSIS OF THE LIVER DEPENDING ON THE AVAILABILITY OF THE DISPLASIA OF CONNECTING TISSUE

Summary

In the article features of therapy of liver fibrosis in patients with benign hypermobility syndrome of joints are considered. All examined patients received standard therapy of non-alcoholic steatohepatitis according to the unified clinical protocol of medical care, the preparation of the study became pentoxifylline in a standard dosage. The level of stiffness of the hepatic tissue was measured with shear-gel elastometry and further calculated by the fibrosis scale in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD). After examining the results obtained, we made the following conclusions: the level of hepatic tissue density from shear wave elastography data in patients with SDGMS may not correspond to the real degree of fibrosis, but be caused by inflammatory edema of liver tissue. To clarify the degree of liver fibrosis in such patients, it is advisable to use computational methods, such as NAFLD. All of the above justifies the need to expand standard therapy regimens for patients with benign hypermobility syndrome of joints and the inclusion of additional drugs, in particular pentoxifylline.

Keywords: liver fibrosis, connective tissue dysplasia, steatohepatosis, differential therapy, ademetionine, essential phospholipids, pentoxifylline.