

ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ВПЛИВ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГЕМОРАГІЧНИМ ВАСКУЛІТОМ: КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ

О.Й. Комариця, О.М. Радченко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова:

стеатоз печінки,
геморагічний васкуліт,
запалення, структура
серця, маса тіла,
профілактика.

Буковинський медичний
вісник. Т.25, № 1 (97).
С. 63-67.

DOI: 10.24061/2413-
0737.XXV.1.97.2021.9

E-mail: komar_or@ukr.
net, olradchenko@gmail.
com

За нашими даними, у 74% пацієнтів із геморагічним васкулітом спостерігалися сонографічні ознаки стеатозу печінки, однак його вплив на клінічні та лабораторні прояви дотепер точно не встановлений.

Мета - визначення патогенетичних ланок впливу стеатозу печінки за кореляційним аналізом для планування стратегії та тактики ведення таких пацієнтів.

Матеріал і методи. Ретроспективно проаналізовано результати обстеження 50 стаціонарних пацієнтів за кореляційним аналізом Пірсона.

Результати. У пацієнтів із геморагічним васкулітом стеатоз печінки був більш вираженим у старших за віком та більших за масою осіб із вираженішими змінами правого шлуночка, лівого передсердя та аорти й асоціювався з активністю системного запалення, протеолітичною та тромботичною активністю сироватки. За умов стеатозу печінки немодифікований фактор ризику – вік - чітко асоціювався з погіршенням стану серця та змінами протеолітичної та тромботичної активності сироватки крові, що створює підґрунтя для кардіоваскулярних подій. Стеатоз печінки супроводжується активацією системного запалення, що призводить до переходу у стеатогепатит.

Висновок. Єдиним шляхом профілактики кардіоваскулярних подій та стеатогепатиту є вплив на стадії стеатозу печінки.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ: КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

О.Й. Комариця, Е.М. Радченко

Ключевые слова:

стеатоз печени,
геморрагический
васкулит, воспаление,
структура сердца,
масса тела,
профилактика.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.25, № 1
(97). С.63-67.

По нашим данным, у 74% пациентов с геморрагическим васкулитом наблюдаются сонографические признаки стеатоза печени, хотя его влияние на клинические и лабораторные проявления до сих пор точно не встановлены.

Цель – определение патогенетических звеньев влияния стеатоза печени по корреляционному анализу для планирования стратегии и тактики ведения таких пациентов.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы результаты обследования 50 стационарных пациентов с корреляционным анализом Пирсона.

Результаты. У пациентов с геморрагическим васкулитом стеатоз печени был более выраженным у старших по возрасту и с большей массой тела лиц с более выраженными изменениями правого желудочка, левого предсердия и аорты и ассоциировался с активностью системного воспаления, протеолитической и тромботической активностью сыворотки крови. При стеатозе печени немодифицированный фактор риска – возраст - четко ассоциировался с ухудшением состояния сердца и изменениями протеолитической и тромботической активности сыворотки крови, что создает основу для кардиоваскулярных событий. Стеатоз печени сопровождался активацией системного воспаления, что приводит к переходу в стеатогепатит.

Оригінальні дослідження

Вывод. Единственным путем профилактики кардиоваскулярных событий и стеатогепатита является воздействие на стадии стеатоза печени.

PATHOGENETIC INFLUENCE OF LIVER STEATOSIS IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC VASCULITIS: CORRELATION ANALYSIS

O.J. Komarytsya, O.M. Radchenko

Key words: liver steatosis, hemorrhagic vasculitis, inflammation, heart structure, body weight, prevention.

Bukovinian Medical Herald. V.25, № 1 (97). P. 63-67.

According to own data, 74% of patients with hemorrhagic vasculitis have sonographic signs of liver steatosis, but its influence on clinical and laboratory parameters of vasculitis is not established yet.

The aim – to reveal the pathogenetic links of liver steatosis influence using correlation analysis, which could help in the planning of management strategy. **Material and methods.** We retrospectively analyzed the data of 50 inpatients with the help of Pearson's correlation analysis.

Results. In patients with hemorrhagic vasculitis, liver steatosis was more prominent in older ones and in higher body weight patients. Liver steatosis was accompanied by more significant changes in the right ventricle, left atrium, and aorta. It was also associated with systemic inflammation activity, serum proteolytic and thrombotic activity. In patients with liver steatosis, their age – a non-modifiable cardiovascular risk factor – was strongly associated with the deterioration of heart condition and changes of serum proteolytic and thrombotic activity, which, in turn, creates the background for adverse cardiovascular events. Liver steatosis was accompanied by the activation of systemic inflammation, which led to the transformation into steatohepatitis.

Conclusion. The influence onto the liver steatosis is the only way of prevention of cardiovascular events and steatohepatitis in patients with hemorrhagic vasculitis.

Вступ. Геморагічний васкуліт (ГВ) відноситься до гострих імунозумовлених запальних уражень судин із відкладенням у них імуноглобулін-А1-депозитів, факторів комплементу та нейтрофілів [1], однак перебіг його значно різниться. Встановлено, що запальні ураження судин асоціюються з неалкогольною жирною хворобою печінки [2]. За нашими даними [3], у 74% пацієнтів із ГВ спостерігалися сонографічні ознаки ураження печінки з нормальними значеннями печінкових проб, що свідчить про наявність стеатозу. Вплив стеатозу печінки (СП) на клінічні та лабораторні прояви та перебіг ГВ дотепер точно не встановлений, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження - визначення патогенетичних ланок впливу СП за кореляційним аналізом для планування стратегії та тактики ведення таких пацієнтів.

Матеріал і методи. Ретроспективно проаналізовано результати обстеження 50 стаціонарних пацієнтів із ГВ, 40% чоловіків та 60% жінок, віком 46 років, в яких проведено кореляційний аналіз за Пірсоном 36 клінічних, лабораторних та інструментальних показників. Клінічні дані включали вік, стать, індекс маси тіла, тривалість стаціонарного лікування, супутні ураження, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень; лабораторні - печінкові (білірубін, трансферази, лужна фосфатаза, гаммаглутамілтрансфераза, холестерол), прозапальні (гемоцитограма, високочутливий С-реактив-

ний протеїн, загальний фібриноген, білкові фракції) та інтоксикаційні (креатинін, сечовина) маркери і глюкозу крові; інструментальні – сонографічні параметри стану серця, жовчного міхура, підшлункової залози, нирок. Критеріями СП визнані неоднорідність паренхіми за рахунок дистального загасання звуку з підвищенням акустичної щільності та збільшення розмірів; рівні контури; незначне розширення селезінкової та ворітної вен, погана візуалізація центральних судин; відсутність ознак запалення та цитолізу [4]. Цифрові дані опрацьовані статистично (Statistica 6.0), кореляції оцінені за Пірсоном (r); до уваги прийнято лише істотні зв'язки ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. За кореляційним аналізом, у пацієнтів із ГВ стеатоз печінки був прямо пропорційним віку пацієнтів ($r=0,38$, $p < 0,05$) та індексу маси тіла ($r=0,52$, $p < 0,01$), розмірам правого шлуночка ($r=0,58$, $p < 0,01$), лівого передсердя ($r=0,62$, $p < 0,01$) та кореня аорти ($r=0,38$, $p < 0,05$), вмісту лейкоцитів у периферичній крові ($r=0,33$, $p < 0,05$) (рис.1). Тобто, СП був більш вираженим у старших за віком та більших за масою пацієнтів із більш вираженими змінами серця й асоціювався з активністю системного запалення за умов гострої імунної хвороби.

На перший погляд, кореляції з клінічними параметрами були цілком очікуваними, але слід враховувати, що середній вік пацієнтів у дослідженні був на нижній

межі середнього ($46,0 \pm 2,0$ року), а їхня маса тіла була надмірною ($29,0 \pm 1,2$ кг/м²), тобто, за умов надмірної маси тіла вже в молодому та середньому віці виявляються сонографічні ознаки СП. З усіх кореляцій модифікованим фактором виявився лише індекс маси тіла, що зумовлює усю стратегію профілактики СП і підкреслює важливість запропонованої нами схеми профілактики уражень печінки, яка одночасно має здійснюватись за трьома напрямками – діагностика ймовірності вірусних, алкогольних та медикаментозних її змін на фоні нор-

малізації маси тіла [5]. Слід зазначити, що діагностика алкогольних уражень не є простою, оскільки пацієнти часто не правдиво відповідають на питання, а побутовий алкоголізм та безконтрольне вживання слабоалкогольних напоїв робить цю проблему ще більш актуальною. Крім того, обстежені пацієнти з ГВ приймали масивні дози стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів, які, за останніми даними, можуть безпосередньо індукувати запалення в печінці [6].

За проведенням кореляційним аналізом, у пацієнтів

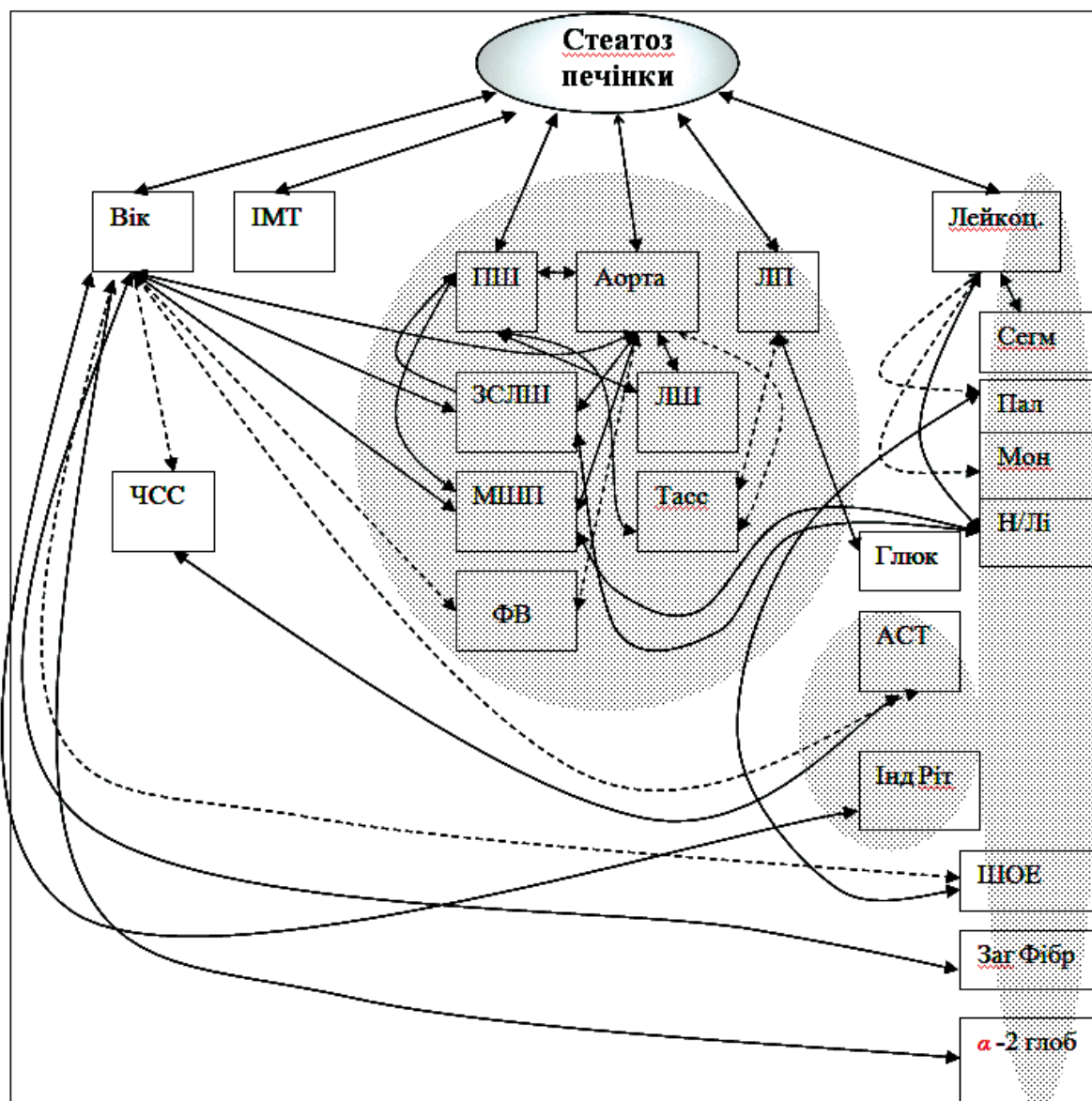


Рис. 1. Плеяда кореляційних зв'язків стеатозу печінки з клінічними, лабораторними та інструментальними показниками серед пацієнтів з геморагічним васкулітом

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла, ЛП – ліве передсердя, ПШ – правий шлуночок, Лейкоц – лейкоцити крові, ЧСС – частота серцевих скорочень, ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка, МШП – міжшлуночкова перегородка, ФВ – фракція викиду лівого шлуночка, ЛШ – діастолічний розмір лівого шлуночка, Тасс – час прискорення в легеневій артерії, Сегм – сегментоядерні нейтрофіли, Пал – паличкоядерні нейтрофіли, Мон – моноцити, Н/Лі – відношення нейтрофілів до лімфоцитів, АСТ – аспартатамінотрансфераза, Інд Ріт – індекс де Рітіса, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, Заг Фібр – загальний фібриноген, α-2 глоб – α-2 глобуліни

Оригінальні дослідження

із СП з віком погіршувалися усі структурно-функціональні параметри серця з розвитком діастолічної та систолічної дисфункції (вік-фракція викиду: $r=-0,82$, $p<0,001$), збільшенням індексу де Рітіса ($r=0,45$, $p<0,05$), збільшувалась активність системного запалення, яка впливає через α -2 глобуліни ($r=0,61$, $p<0,05$) та загальний фібриноген ($r=0,46$, $p<0,05$) на протеолітичну та тромботичну активність сироватки крові (рис. 1), тобто, створювалося підґрунтя для усіх кардіоваскулярних подій, лікування яких дотепер є недостатньо успішним. Тому єдиним ефективним напрямом профілактики може бути вплив на СП на стадії саме стеатозу для запобігання таким патогенетичним змінам [5].

Другим напрямом патогенетичного впливу СП виявилась активація системного запалення, що здійснюється передусім через клітини крові (СП→лейкоцити-сегментоядерні: $r=0,74$, $p<0,001$; -палічкочкядерні: $r=-0,77$, $p<0,001$; -моноцити: $r=-0,39$, $p<0,05$; -відношення нейтрофілів до лімфоцитів: $r=0,73$, $p<0,01$), а також через дисбаланс білкових гострофазових показників (СП→вік-загальний фібриноген: $r=0,46$, $p<0,05$) та погіршення вуглеводного метаболізму (СП→ліве передсердя-глюкоза: $r=0,63$, $p<0,05$) (рис. 1). Тобто, посилення СП завжди супроводжується активацією синдрому системної запальної відповіді та незворотним переходом у гепатит (стеатогепатит) із подальшим погіршенням функціонального стану печінки. Кореляційний аналіз показує, що динаміка показників клінічної гемоцитограма може бути надійним критерієм активності запалення, а визначення загального фібриногену та білкових фракцій дасть інформацію про зміни протеолітичної та тромботичної активності сироватки. Обернений зв'язок віку з ШОЕ ($r=-0,40$, $p<0,05$) можна пояснити розвитком тотальної серцевої недостатності та згущенням крові, що замикає хибне коло патогенезу кардіоваскулярних подій у старшому віці. Особливу увагу у цьому привертає α -2 макроглобулін, який не тільки асоціюється з протеолітичною активністю сироватки [7], але й вивчається зараз як маркер печінкового фіброзу [8].

Досить неочікуваним напрямом патогенетичного впливу СП виявилися його асоціації з розмірами камер серця та вихідної аорти (рис. 1). Слід згадати, що сонографічними критеріями СП є помірне розширення селезінкової та ворітної вен та погана візуалізація центральних судин, тобто вже на стадії жирової інфільтрації печінки розпочинається перебудова архітектоники васкулярного русла, тому збільшення правого шлуночка із поглибленням СП є проявом саме цього. Потім зростає тиск у легеневій циркуляції (СП→правий шлуночок-час прискорення (Тасс): $r=0,63$, $p<0,05$; ліве передсердя-Тасс: $r=-0,69$, $p<0,05$; СП→аорта-Тасс: $r=-0,65$, $p<0,05$); тому погіршується діастолічне розслаблення і збільшується ліве передсердя, а потім і лівий шлуночок серця. Це підтверджує думку японських науковців, які вважають системні васкуліти окремим фактором ризику кардіоваскулярної захворюваності та смертності [9]. Зрозуміло, що наші корегувальні можливості на структурно-функціональні зміни серця є досить малими, тому

також єдиним засобом профілактики є вплив на ранні фактори, яким є стеатоз печінки.

Висновки. У пацієнтів із геморагічним васкулітом стеатоз печінки був більш вираженим у старших за віком та більших за масою тіла осіб із вираженішими змінами правого шлуночка, лівого передсердя та аорти і асоціювався з активністю системного запалення, протеолітичною та тромботичною активністю сироватки. За умов стеатозу печінки немодифікований фактор ризику – вік – чітко асоціювався з погіршенням стану серця та змінами протеолітичної та тромботичної активності сироватки крові, що є підґрунтям кардіоваскулярних подій. Стеатоз печінки супроводжується активацією системного запалення, що призводить до переходу в стеатогепатит. Єдиним шляхом профілактики кардіоваскулярних подій та стеатогепатиту є вплив на стадії стеатозу печінки.

Перспектива подальших досліджень – аналогічні дослідження у пацієнтів із кардіоваскулярними хворобами та ураженнями інших внутрішніх органів.

Конфлікту інтересів нема, фінансування не проводилось, запозичень ідей не було.

Список літератури

1. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1246-53. DOI: 10.1016/j.autrev. 2017.10.009.
2. Lee HJ, Lee CH, Kim S, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, et al. Association between vascular inflammation and non-alcoholic fatty liver disease: Analysis by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Metabolism.* 2017;67:72-9. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.004.
3. Радченко ОМ, Комариця ОЙ, Стрільчук ЛМ, Зімба ОО. Особливості перебігу геморагічного васкуліту за умов стеатозу печінки. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2020;5:20-6. DOI: 10.26565/2617-409X-2020-5-03.
4. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6053-62. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.
5. Радченко ОМ. Профілактика уражень печінки в практиці сімейного лікаря. *Здоров'я України.* 2018;4:66-8.
6. Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(22):3954-63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3954.
7. Szczeklik A. Serum proteolytic activity connected with alfa 2 macroglobulin in hemorrhagic diathesis. *Pol Arch Med Wewn.* 1971;47(3):273-9.
8. Pencheva B, Mihajlov R, Ruseva A, Mitova R, Petrov K, Taneva G, et al. Reference Values of Certain Serum Indicators of Liver Fibrosis. *Clin Lab.* 2017;63(11):1793-1800. DOI: 10.7754/Clin.Lab. 2017.170337.
9. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Should we expand the concept of coronary heart disease equivalents? *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(4):389-95. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000068.

References

1. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1246-53. DOI: 10.1016/j.autrev. 2017.10.009.
2. Lee HJ, Lee CH, Kim S, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, et al. Association between vascular inflammation and non-alcoholic fatty liver disease: Analysis by (18)F-fluorodeoxyglucose positron

emission tomography. *Metabolism*. 2017;67:72-9. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.004.

3. Radchenko OM, Komarytsia OI, Stril'chuk LM, Zimba OO. Osoblyvosti perebihu hemorahichnoho vaskulitu za umov steatozu pechinky [Features of the course of hemorrhagic vasculitis under conditions of hepatic steatosis]. *Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny*. 2020;5:20-6. DOI: 10.26565/2617-409X-2020-5-03. (in Ukrainian).

4. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053-62. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.

5. Radchenko OM. Profilaktyka urazhen' pechinky v praktytsi simeinoho likaria [Prevention of liver damage in the practice of a family doctor]. *Zdorov'ia Ukrainy*. 2018;4:66-8. (in Ukrainian).

6. Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):3954-63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3954.

7. Szczeklik A. Serum proteolytic activity connected with alfa 2 macroglobulin in hemorrhagic diathesis. *Pol Arch Med Wewn*. 1971;47(3):273-9.

8. Pencheva B, Mihajlov R, Ruseva A, Mitova R, Petrov K, Taneva G, et al. Reference Values of Certain Serum Indicators of Liver Fibrosis. *Clin Lab*. 2017;63(11):1793-1800. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170337.

9. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Should we expand the concept of coronary heart disease equivalents? *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(4):389-95. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000068.

Відомості про авторів

Комариця О.Й. – канд. мед. наук, доц., завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Радченко О.М. – д-р мед. наук, проф. кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Сведения об авторах

Комариця О.Й. – канд. мед. наук, доц., заведующий кафедрой внутренней медицины №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Радченко О.М. – д-р мед. наук, проф. кафедры внутренней медицины №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Information about the authors

Komarytsya OJ. – PhD, associate professor, Head of the Department of Internal Medicine N2, Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine.

Radchenko OM. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Internal Medicine N2, Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 18.11.2021

Рецензент — проф. Федів О.І.

© О.Й. Комариця, О.М. Радченко, 2021