

УДК 616.008.939–036–084

<https://doi.org/10.30702/card:sp.2018.09.032/01>

**Чернишов В. А.<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, провідний науковий співробітник відділу популяційних досліджень

**Єрмакович І. І.<sup>2</sup>**, д-р мед. наук, ст. науковий співробітник, лікар-кардіолог

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

<sup>2</sup>ТОВ «Медичний центр здоров'я», м. Харків, Україна

## Показники атерогенності вторинної дисліпідемії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та кардіометаболічними факторами ризику

### РЕЗЮМЕ

**Мета роботи.** Дослідити показники атерогенності вторинної дисліпідемії (ДЛП) в умовах такого кардіометаболічного фактора ризику (ФР), як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), з урахуванням стану функціонування ліпідотransпортних систем.

**Матеріали і методи.** У ретроспективне дослідження за даними історій хвороб увійшли результати обстеження 164 пацієнтів – 74 (45,1 %) жінок і 90 (54,9 %) чоловіків віком від 19 до 80 років (середній вік  $54,37 \pm 1,84$  року) з гіпертонічною хворобою (ГХ) I–III стадій, які перебували на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків) і у яких окрім ГХ виявлено такі кардіометаболічні ФР, як надлишкова маса тіла (НМТ) (49 (29,9 %) пацієнтів), абдомінальне ожиріння (АО) (94 (57,3 %) особи), порушення толерантності до глюкози (11 (6,7 %) пацієнтів), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (46 (28,7 %) обстежених), НАЖХП (119 (72,6 %) хворих), вторинна ДЛП (145 (88,4 %) учасників дослідження), обтяжена спадковість щодо ГХ і ЦД 2-го типу (79 (48,2 %) і 11 (6,7 %) випадків відповідно), куріння (17 (10,4 %) пацієнтів) і малорухливий спосіб життя (124 (75,6 %) особи).

**Результати.** Прогресування метаболічних порушень у печінці при НАЖХП супроводжується атерогенною ДЛП, яка взаємопов'язана з порушеннями вуглеводного обміну, функціонального стану печінки, інсулінорезистентністю, що більш виражені в разі стеатогепатиту, ніж стеатозу печінки. Жирова інфільтрація гепатоцитів підвищує атерогенність вторинної ДЛП внаслідок порушень функціонування ліпідотransпортних систем, коли прямий транспорт холестерину (ХС) здійснюється дрібними щільними частинками ліпопротеїдів низької щільності, а зворотний функціонує на тлі зменшеної потреби гепатоцитів у пулі ХС, що переноситься ліпопротеїдами високої щільності, імовірно, за рахунок прогресування метаболічних порушень у печінці на тлі НМТ і АО.

**Ключові слова:** дисліпідемія, атерогенність, неалкогольний стеатоз, стеатогепатит.

Відомо, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є незалежним фактором ризику (ФР) виникнення й прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ), що стають головними причинами

смерті пацієнтів із НАЖХП. Однією зі складових ризику виникнення ССЗ в осіб із НАЖХП може бути вторинна атерогенна дисліпідемія (ДЛП), яка спостерігається в 20–80 % хворих із НАЖХП [4]. Ініціюючою ланкою порушень ліпідного обміну при НАЖХП є інсулінорезистентність (ІР), унаслідок якої в печінці підвищується синтез жирів, зменшується окиснення вільних жирних кислот, порушується виведення тригліцеридів (ТГ), виникає проатерогенний ліпідний профіль, який характеризується низьким умістом у сироватці крові холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), високим рівнем ТГ, високою концентрацією аполіпопротеїду В-100 (АпоВ-100) та ХС у складі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [3].

Гіпертригліцеридемія (ГТГ) може бути маркером наявності в пацієнта високоатерогенних ремнантів, таких як ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та дрібні щільні частинки ЛПНЩ. Гіпоальфахолестеринемія (ГАХС), тобто знижений уміст ХС у складі ЛПВЩ, також асоціюється з ризиком розвитку ССЗ, зумовлених атеросклерозом. Тому атерогенною можна вважати не тільки гіперхолестеринемію (ГХС) з підвищеним рівнем загального холестерину (ЗХС) і ХС ЛПНЩ, а й ДЛП, яка супроводжується ГТГ або ГАХС, особливо в разі їх поєднання. Такий варіант ДЛП часто трапляється при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу, метаболічному синдромі (МС) та НАЖХП, тобто патологічних станах, пов'язаних між собою через ІР [5].

Однак питання, чи спричиняють складові ліпідного спектра крові формування атерогенності порушень ліпідного обміну, як вони взаємодіють, впливаючи на атерогенні властивості сироватки крові в умовах НАЖХП, потребують уточнення.

## **МЕТА РОБОТИ**

Дослідити показники атерогенності вторинної ДЛП, що існує в умовах такого кардіометаболічного ФР, як НАЖХП, з урахуванням стану функціонування ліпідотransпортних систем.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

У ретроспективне дослідження за даними історій хвороб увійшли результати обстеження 164 пацієнтів – 74 (45,1 %) жінок і 90 (54,9 %) чоловіків віком від 19 до 80 років (середній вік  $54,37 \pm 1,84$  року) з гіпертонічною хворобою (ГХ) I–III стадії, які перебували на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків) і в яких окрім ГХ виявлено такі кардіометаболічні ФР, як надлишкова маса тіла (НМТ) (49 (29,9 %) пацієнтів), абдомінальне ожиріння (АО) (94 (57,3 %) особи), порушення толерантності до глюкози (11 (6,7 %) пацієнтів), ЦД 2-го типу (46 (28,7 %) обстежених), НАЖХП (119 (72,6 %) хворих), вторинна ДЛП (145 (88,4 %) учасників дослідження), обтяжена спадковість щодо ГХ і ЦД 2-го типу

(79 (48,2 %) і 11 (6,7 %) випадків відповідно), куріння (17 (10,4 %) пацієнтів) і малорухливий спосіб життя (124 (75,6 %) особи).

З історій хвороб пацієнтів вибирали дані антропометричних вимірювань, зокрема індекс маси тіла (ІМТ) і обвід талії (ОТ). Критеріями НМТ вважали ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, критеріями АО – ОТ > 0,94 м у чоловіків і > 0,80 м у жінок та ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

Для аналізу порушень ліпідного обміну з історій хвороб вилучено показники ліпідограми пацієнтів, які отримано з венозної крові, яку брали з ліктьової вени вранці натще, не раніше 12 годин від останнього споживання їжі, й потім обробляли ферментативним методом на автоаналізаторі. Ліпідограма хворих містила 6 показників ліпідного обміну (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА), а також фенотип ДЛП, який визначався за класифікацією Fredrickson D. S. із сучасними доповненнями.

Критеріями ДЛП в обстежених хворих вважали рівні ЗХС > 5,0 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л у чоловіків та < 1,2 ммоль/л у жінок, ХС ЛПНЩ > 2,6 ммоль/л (European Society of Cardiology, 2016).

Для детальнішої характеристики вторинної ДЛП обчислювали величини ліпідних співвідношень ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ і ТГ/ХС ЛПВЩ, що висвітлюють стан ліпідотранспортних систем та ліпопротеїдліполізу. Перше свідчить про перевагу надходження ХС до судинної стінки і тканин над його виведенням, друге – про ефективність внеску ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ в утворення ЛПВЩ. Величини співвідношень ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ > 2,6 од. і ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,7 од. вважали додатковими ознаками атерогенності ДЛП. Для детальнішої характеристики зворотного транспорту ХС розраховувалося ліпідне співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ, яке вказує на стан функціонування системи виведення ХС із периферичних тканин і судинної стінки за допомогою ЛПВЩ по відношенню до загальної концентрації ХС у сироватці крові. Ознакою атерогенності ДЛП вважали величину співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ понад 4,5 од.

Також визначали вміст ХС у складі не-ЛПВЩ (різниця між рівнями ЗХС і ХС ЛПВЩ), який розглядається як сильніший предиктор ССЗ, ніж рівень ХС ЛПНЩ [7]. Рівень ХС не-ЛПВЩ > 3,4 ммоль/л відносили до ознак атерогенності вторинної ДЛП, що асоціюється з високим кардіометаболічним ризиком (КМР) (European Society of Cardiology, 2011). Для отримання даних про те, яку частину від ЗХС становить ХС не-ЛПВЩ, обчислювали величину співвідношення ХС не-ЛПВЩ/ЗХС. Значення співвідношення ХС не-ЛПВЩ/ЗХС > 0,68 од. вважали додатковою ознакою атерогенності вторинної ДЛП у залучених у дослідження пацієнтів.

Як додатковий показник атерогенності ДЛП і сурогатного маркера наявності в кровоплинні дрібних щільних частинок ЛПНЩ обрано

величину атерогенного індексу плазми крові (АІПК), яка являє собою  $\log (TG/XC \text{ ЛПВЩ})$  [10].

З історій хвороб вибирали дані про вміст глюкози й інсуліну в сироватці крові пацієнтів. Рівні глюкози визначали глюкозооксидазним методом, рівні інсуліну – імуноферментним. Оцінювання ІР здійснювали за критерієм HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance), який обчислювали за відомою формулою: концентрація інсуліну (мкОд/мл)  $\times$  глюкоза натще (ммоль/л)/22,5. При значенні індексу HOMA-IR  $> 2,77$  од. підтверджували наявність ІР.

Для діагностики НАЖХП використовували ультразвуковий метод дослідження (апарат LOGIQ-5, General Electrics, США), який дозволяє не тільки оцінити стан печінки (як морфологічний компонент, так і акустичні властивості), а й виявити порушення жовчного міхура, судин печінки та підшлункової залози.

Діагноз неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) встановлювали за допомогою ультразвукових ознак жирової інфільтрації печінки в поєднанні з біохімічними маркерами: підвищенням активності аспартат- і аланінамінотрансфераз (АсАТ, АлАТ відповідно).

З метою запобігання впливу лікарських засобів на параметри, що аналізували в дослідженні, з історій хвороб вибирали дані обстеження пацієнтів до призначення їм медикаментозної терапії.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм SPSS.

Для груп пацієнтів обчислювали середні значення показників та стандартні похибки ( $M \pm m$ , де  $M$  – середня величина,  $m$  – її стандартна похибка). Для порівняння груп за частотою ознак використовували критерій Фішера ( $\phi$ ). Кореляційні зв'язки визначали за коефіцієнтом кореляції Пірсона ( $r$ ). Про вірогідність змін показників дізнавалися за непараметричним критерієм Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Вірогідними вважали результати, для яких рівень значущості ( $p$ ) не перевищував 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать дані таблиці 1, у групі пацієнтів без НАЖХП 3/4 осіб мали ДЛП, у структурі якої переважала ізольована ГХС (IIa тип ДЛП). Щодо хворих з НАЖХП, то в них фенотип ДЛП відрізнявся різноманітністю: поряд із пацієнтами, які мали IIa тип ДЛП, що переважав серед фенотипів, траплялася значна кількість осіб із комбінованими порушеннями ліпідного обміну (фенотипи IIb + ГАХС, IV + ГАХС), які вважаються атерогенними внаслідок патологічних зрушень у ліпідотранспортних системах.

Окрім комбінованих варіантів ДЛП привертає увагу підвищена частота випадків ізольованої ГАХС, що може виникати в результаті патологічних відхилень у системі зворотного транспорту ХС. Серед осіб з

ізолюваною ГАХС переважали пацієнти зі стеатозом печінки, в останніх також спостерігалось поєднання ГАХС із IIb і IV типами ДЛП.

Наявність запальних змін у тканині печінки в умовах її жирової інфільтрації супроводжувалася зростанням частоти випадків комбінованої ДЛП (фенотипи IIb, IIb + ГАХС, IV + ГАХС). Випадок V типу ДЛП, типовим для якого є наявність хіломікронів при підвищених концентраціях ЗХС і ХС ЛПДНЩ і який виявлено при НАСГ, може асоціюватися з НАЖХП через знижену толерантність до жирів і вуглеводів або ЦД 2-го типу [6, 23].

**Таблиця 1. Частота поширеності окремих фенотипів ДЛП в обстежених хворих з ГХ залежно від наявності НАЖХП**

Показник	НАЖХП			Загалом у групі (n = 45)
	Без НАЖХП (n = 87)	Стеатоз (n = 32)	НАСГ (n = 119)	
Дисліпідемія	82 (94,2 %)	29 (90,6 %)	111 (93,3 %)	34 (75,5 %)
Фенотип дисліпідемії:				
IIa	18 (20,7 %)	7 (21,9 %)	25 (21,0 %)	22 (48,8 %)
IIb	7 (8,0 %)	4 (12,5 %)	11 (9,2 %)	3 (6,7 %)
IV	8 (9,2 %)	2 (6,2 %)	10 (8,4 %)	2 (4,4 %)
V	–	1 (3,1 %)	1 (0,8 %)	–
ГАХС	14 (16,1 %)	3 (9,4 %)	17 (14,3 %)	3 (6,7 %)
IIa + ГАХС	9 (10,3 %)	2 (6,2 %)	11 (9,2 %)	1 (2,2 %)
IIb + ГАХС	13 (14,9 %)	6 (18,7 %)	19 (16,0 %)	2 (4,4 %)
IV + ГАХС	13 (14,9 %)	4 (12,5 %)	17 (14,3 %)	1 (2,2 %)
Нормоліпідемія	5 (5,7 %)	3 (9,4 %)	8 (6,7 %)	11 (24,4 %)

У контексті обговорення отриманих даних варто відзначити: дослідження останніх років продемонстрували зв'язок між жировою інфільтрацією печінки, ІР, атеросклерозом і МС [1]. Вважають, що проатерогенний сироватковий ліпідний профіль, що зазвичай спостерігається в осіб зі стеатозом печінки, відповідає за цей зв'язок [11]. Цей спектр налічує низький рівень ХС ЛПВЩ, високий рівень ТГ, дрібні щільні частинки ЛПНЩ і високий рівень АпоВ-100 (фенотипи IIb + ГАХС і IV + ГАХС) [9]. Посилений синтез ТГ у печінці та надмірна продукція частинок ЛПДНЩ, які, своєю чергою, вторинно знижують рівень ХС ЛПВЩ і збільшують кількість частинок ЛПНЩ, вважаються найбільш значущими причинами цього типу ДЛП [8]. Також імовірним є зниження активності ліпопротеїдаз (ЛПЛ) [20]. Таким чином, ці перетворення відбуваються в умовах ІР, що ініціює розвиток ДЛП. Низкою досліджень продемонстровано, що акумуляція жиру в печінці може бути також незалежним чинником ДЛП [6, 23].

**Таблиця 2. Стан ліпідного обміну в обстежених хворих з ГХ залежно від наявності НАЖХП**

Показник	НАЖХП			Без НАЖХП (n = 45)	p
	Стеатоз (n = 87)	НАСГ (n = 32)	Загалом у групі (n = 119)		
	1	2	3		
ЗХС, ммоль/л	5,18 ± 0,13	5,54 ± 0,26	5,37 ± 0,18	5,53 ± 0,19	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> > 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,18 ± 0,03	1,18 ± 0,06	1,18 ± 0,04	1,42 ± 0,05	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,001
ТГ, ммоль/л	1,99 ± 0,15	2,19 ± 0,25	2,09 ± 0,19	1,39 ± 0,13	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,01
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,89 ± 0,07	0,99 ± 0,11	0,94 ± 0,09	0,63 ± 0,06	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,01
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,08 ± 0,13	3,37 ± 0,21	3,23 ± 0,17	3,48 ± 0,16	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> > 0,05
КА, од.	3,58 ± 0,15	3,91 ± 0,27	3,74 ± 0,21	3,07 ± 0,19	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,05
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	3,99 ± 0,12	4,36 ± 0,25	4,18 ± 0,19	4,11 ± 0,18	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> > 0,05
ХС не-ЛПВЩ/ЗХС, од.	0,76 ± 0,07	0,78 ± 0,009	0,77 ± 0,03	0,73 ± 0,01	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> > 0,05
ЗХС/ХС ЛПВЩ, од.	4,58 ± 0,15	4,91 ± 0,27	4,74 ± 0,21	4,07 ± 0,19	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,05
ТГ/ХС ЛПВЩ, од.	1,85 ± 0,14	2,08 ± 0,27	1,97 ± 0,20	1,09 ± 0,15	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,01
ХС ЛПНЩ/ ХС ЛПВЩ, од.	2,77 ± 0,13	2,99 ± 0,21	2,89 ± 0,22	2,58 ± 0,15	P <sub>1-2</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> > 0,05
АІПК або log (ТГ/ХС ЛПВЩ), од.	0,27 ± 0,04	0,32 ± 0,03	0,29 ± 0,05	0,037 ± 0,009	P <sub>1-2</sub> > 0,005 P <sub>3-4</sub> < 0,001

Дослідження стану ліпідного обміну в пацієнтів із ГХ залежно від наявності НАЖХП (таблиця 2) свідчить про відсутність вірогідних відмінностей досліджених параметрів ліпідного профілю між особами зі стеатозом печінки і НАСГ, що, імовірно, обумовлюється мінімальною активністю запальних змін у печінці (АсАТ 0,41 ± 0,04 і 0,61 ± 0,07 ммоль/л для стеатозу печінки та НАСГ відповідно, АлАТ 0,53 ± 0,09 і 0,77 ± 0,06 ммоль/л аналогічно для цих двох груп пацієнтів). При порівнянні показників ліпідного спектра крові пацієнтів із НАЖХП і хворих без ознак жирової інфільтрації печінки виявлено вірогідні відмінності, що свідчать про порушення ліпопротеїдолізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ і зворотного транспорту ХС. Так, за наявності НАЖХП спостерігалось зниження концентрації ХС у складі частинок ЛПВЩ (p < 0,001) поряд із підвищенням сироваткового

рівня ТГ ( $p < 0,01$ ) і ХС ЛПДНЩ ( $p < 0,01$ ) та зростанням величини співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ ( $p < 0,01$ ). Усе це свідчить про зворотне взаємовідношення між сироватковими концентраціями ЛПДНЩ і ЛПВЩ та, відповідно, рівнями ТГ і ХС ЛПВЩ, яке багато в чому залежить від формування частинок ЛПВЩ під час ліпопротеїдліполізу ЛПДНЩ [21]. Вірогідне підвищення величини ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ у пацієнтів із НАЖХП у нашому випадку вказує на зниження ефективності внеску ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ в утворення ЛПВЩ, що може спостерігатися при ІР, яка ініціює порушення ліпідного обміну при НАЖХП [3, 7]. Є думка про те, що підвищення ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ за рахунок змін його складових може свідчити про погіршення чутливості тканин до інсуліну, а моніторинг цього ліпідного співвідношення під час проведення гіполіпемічних втручань дозволяє достатньо об'єктивно судити про зміни чутливості тканин до інсуліну [13, 16, 21].

Концентрація ХС ЛПНЩ була дещо підвищеною в пацієнтів як із НАЖХП, так і без неї, і не мала вірогідних відмінностей. Це пояснюється тим, що при ДЛП із підвищеним рівнем ТГ (ХС ЛПДНЩ) і зниженим рівнем ХС ЛПВЩ, але без підвищеного вмісту в сироватці крові ХС ЛПНЩ або з помірним його підвищенням, переважають дрібні щільні частинки ЛПНЩ. Саме останні разом із підвищеною кількістю АпоВ-вмісних ЛПНЩ і ЛПДНЩ та зниженою концентрацією ЛПВЩ зумовлюють атерогенність такої ДЛП [17].

Відомо, що сурогатним показником наявності в кровоплинні дрібних щільних частинок ЛПНЩ є АІПК, що є предиктором розвитку атеросклерозу і ІР, оскільки являє собою логарифм від ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, що тісно корелює зі зниженням чутливості тканин до інсуліну [10, 18]. Асоціація АІПК із ризиком виникнення ССЗ реалізується через такі властивості дрібних щільних ЛПНЩ, як тривалий час циркуляції в кровоплинні; низька афінність цих частинок до відповідних ЛПНЩ-рецепторів печінки; високий ризик проникнення дрібних щільних ЛПНЩ під судинний ендотелій і низька резистентність цих ліпопротеїдних частинок до окиснення [12].

За даними популяційних досліджень, величина АІПК  $< 0,11$  од. асоціюється з низьким ризиком виникнення ССЗ, значення показника в межах  $0,11-0,21$  од. відповідає помірному ризику й величина АІПК  $> 0,21$  од. свідчить про високий кардіоваскулярний ризик (КВР) [19]. У нашому дослідженні високий КВР за величиною АІПК мали пацієнти із НАЖХП порівняно з особами без останньої ( $46,2$  проти  $11,1$  %;  $p < 0,001$ ), причому частіше величина АІПК  $> 0,21$  од. траплялася серед хворих з НАСГ, ніж зі стеатозом печінки ( $56,2$  проти  $42,5$  %;  $p < 0,01$ ). Звідси випливає, що акумуляція жиру в печінці може бути незалежним фактором ДЛП і свідчити про імовірну наявність прямого патогенетичного ланцюга: стеатоз печінки – ДЛП –



атеросклероз [11], а атерогенність ДЛП може асоціюватися з наявністю запальних змін у печінці [3]. Усе це вказує на необхідність визначення величини АІПК в осіб із НАЖХП з метою оцінювання КВР.

Таким чином, порушення ліпопротеїдолізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ впливає на атерогенність ДЛП при НАЖХП через наявність у кровоплинні дрібних щільних частинок ЛПНЩ, про що свідчить відсутність вірогідних відмінностей між незначно підвищеними концентраціями ХС ЛПНЩ у хворих із НАЖХП і без неї та переважне підвищення величини АІПК  $> 0,21$  од. за наявності жирової інфільтрації печінки. Серед хворих із НАЖХП із такими додатковими ФР ССЗ, як ГХ і ДЛП, для детальнішого оцінювання КВР доцільно визначати АІПК через  $\log$  (ТГ/ХС ЛПВЩ).

Добре відомо, що метаболізм і транспорт ХС суворо регулюються. Спрямованість транспорту ХС у складі ЛПНЩ до клітинних мембран периферичних тканин (прямий транспорт) або виведення ХС із них до печінки у складі ЛПВЩ (зворотний транспорт) обумовлюється регуляцією ліпотранспортної системи. Якщо пряма транспортна система тривало перевантажена, то розвивається ГХС. Перевантаження системи прямого транспорту ХС може виникати внаслідок великої кількості жиру і ХС, які потрапляють до організму з їжею, що підвищує синтез збагачених на ТГ ліпопротеїдів у кишківнику та збільшує синтез у печінці ЛПДНЩ, які в кровоплинні перетворюються в атерогенні ЛПНЩ [2].

У нашому дослідженні про перевантаженість прямої транспортної системи ХС свідчили підвищені концентрації ХС не-ЛПВЩ ( $> 3,4$  ммоль/л) серед усіх залучених у дослідження пацієнтів незалежно від наявності НАЖХП. Аналогічно, спостерігалось підвищення понад  $0,68$  од. частини, яку становить ХС не-ЛПВЩ від ЗХС (таблиця 2). Отримані дані, імовірно, свідчать про те, що атерогенність ДЛП може бути ФР для НАЖХП, оскільки в печінку потрапляє надлишкова кількість жирів, що стають субстратом для синтезу ТГ, які і накопичуються потім у гепатоцитах [8].

Система так званого зворотного транспорту ХС переносить його до печінки, де ХС або утилізується на побудову ліпопротеїдних частинок, або використовується для синтезу жовчних кислот, які у складі жовчі виводяться в кишківник. Зворотний транспорт ХС опосередковується ЛПВЩ. Прийнято вважати, що це основна функція ЛПВЩ, яка обумовлює їхні антиатерогенні властивості [2]. За даними Фремінгемського дослідження, визначальним маркером високого ризику атеросклерозу та атерогенності ДЛП є величина ліпідного співвідношення  $\text{ЗХС}/\text{ХС ЛПВЩ} > 4,5$  од., що характеризує стан системи зворотного транспорту ХС і вказує, яка частина ХС від загальної його концентрації в сироватці крові виводиться частинками ЛПВЩ із периферичних тканин і судинної стінки [2, 24].



У нашому дослідженні середня величина ліпідного співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ у хворих із НАЖХП вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищувала аналогічну в пацієнтів без жирової інфільтрації печінки, в яких показник був нижче 4,5 од. (таблиця 2). До того ж найвище значення величини співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ мали пацієнти із НАСГ порівняно з особами без НАЖХП ( $p < 0,05$ ). Відомо, що збільшення величини співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ свідчить про зменшення частини ХС, що транспортується у складі ЛПВЩ до печінки, порівняно із загальним умістом ХС у сироватці крові. У нашому випадку це може вказувати на зменшення потреби печінки в ХС ЛПВЩ, особливо в умовах запального процесу в гепатоцитах. Підтверджує це припущення виявлена зворотна кореляція між ХС ЛПВЩ і АЛАТ ( $r = -0,431$ ;  $p < 0,05$ ) у пацієнтів із НАСГ і збереження в них рівня ХС ЛПВЩ у сироватці крові  $> 1,0$  ммоль/л, у середньому 1,18 ммоль/л з урахуванням переважання чоловіків у складі групи (78,1 %) (таблиця 2).

Отже, можна припустити, що запальний процес у гепатоцитах в умовах їх жирової інфільтрації впливає на порушення системи зворотного транспорту ХС і асоціюється з атерогенністю вторинної ДЛП.

Підвищення ліпідного співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ відображає перевагу надходження ХС до судинної стінки або периферичних тканин над його виведенням [2]. У нашому дослідженні додатковою ознакою атерогенності ДЛП обрано величину ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ  $> 2,6$  од. І хоча не виявлено вірогідних відмінностей показника між групами хворих із НАЖХП і без неї, середні величини співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ наближалися до 2,9 од. загалом по групі пацієнтів із НАЖХП і до 3,0 од. у хворих з ГХ із мінімальною активністю НАСГ. Причому в осіб із НАСГ сироватковий уміст ТГ корелював з рівнем АЛАТ ( $r = 0,393$ ;  $p < 0,05$ ). Отримані дані дозволяють припустити, що в умовах НАЖХП зі збереженим умістом ХС ЛПВЩ в сироватці крові  $> 1,0$  ммоль/л перевага надходження ХС до судинної стінки й периферичних тканин над його виведенням, можливо, забезпечується дрібними щільними частинками ЛПНЩ, концентрація яких зростає при ГТГ [12].

Отже, НАЖХП підвищує атерогенність вторинної ДЛП за рахунок такого чинника, як запалення гепатоцитів, в умовах якого прямий транспорт ХС здійснюється дрібними щільними частинками ЛПНЩ, а зворотний функціонує на тлі зменшеної потреби гепатоцитів у пулі ХС, що переноситься ЛПВЩ, імовірно, за рахунок прогресування метаболічних порушень у печінці на тлі НМТ і АО.

У нашому дослідженні серед 164 пацієнтів із ГХ, залучених в аналіз, у 21 (12,8 %) спостерігалася нормальна маса тіла, у 49 (29,9 %) – НМТ і в решті 94 (57,3 %) – ожиріння, зокрема його абдомінальний варіант.

Відомо, що ефекти глюкозо- й ліпотоксичності, які відзначають при НМТ та ожирінні, сприяють зниженню інсуліносекреторної функції підшлункової залози [14]. У таких умовах ДЛП може виникати набагато раніше, ніж з'явиться гіперглікемія [15]. Звідси випливає, що ДЛП у пацієнтів із НАЖХП є потенційно первинним порушенням, яке сприяє зниженню секреції та дії інсуліну, гіперглікемії й подальшому розвитку ЦД 2-го типу [22].

Проведений у нашому дослідженні аналіз стану вуглеводного обміну в пацієнтів із ГХ свідчить, що загалом у групі осіб із НАЖХП порушення толерантності до глюкози виявлено в 7,6 % випадках, ЦД 2-го типу – у 27,7 % обстежених. У групі пацієнтів без НАЖХП проаналізовані показники траплялися значно рідше – 4,4 % і 6,7 % випадків відповідно ( $p < 0,01$ ).

Глікемія натще була більш вираженою в осіб із НАЖХП порівняно з групою пацієнтів із ГХ без ознак жирової інфільтрації печінки ( $p < 0,001$ ) (таблиця 3). Зниження чутливості тканин до інсуліну за індексом НОМА-ІR спостерігалось в усіх залучених в аналіз пацієнтів. Варто відзначити, що в групі осіб без НАЖХП індекс НОМА-ІR був підвищений у 1,4 раза від відомої величини, що свідчить про наявність ІР ( $> 2,77$  од.), а в пацієнтів із НАЖХП таке підвищення було помітнішим – у 3,65 раза ( $p < 0,01$ ). Найвищий індекс НОМА-ІR спостерігався у хворих із НАСГ (показник у 4,26 раза перебільшував величину 2,77 од. ( $p < 0,01$ )). Гіперінсулінемія натще виявлялася у хворих із НАЖХП порівняно з особами без жирової інфільтрації печінки ( $p < 0,01$ ). Пацієнти з НАСГ мали найвищий рівень інсуліну натще, який вірогідно не відрізнявся від концентрації інсуліну в крові хворих зі стеатозом печінки (таблиця 3). Отже, наявність запальних змін у гепатоцитах на тлі їх жирової інфільтрації сприяє посиленню ІР на рівні печінки.

**Таблиця 3. Стан вуглеводного обміну у хворих з ГХ залежно від наявності НАЖХП**

Показник	НАЖХП			Без НАЖХП (n = 45)	p
	Стеатоз (n = 87)	НАСГ (n = 32)	Загалом у групі (n = 119)		
	1	2	3	4	
Рівень глюкози натще, ммоль/л	6,12 ± 0,21	6,02 ± 0,25	6,08 ± 0,22	5,19 ± 0,11	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{3-4} < 0,001$
Інсулін, мкОд/мл	26,64 ± 3,18	35,73 ± 3,51	31,19 ± 3,35	17,27 ± 3,31	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{3-4} < 0,01$
Індекс НОМА-ІR, од.	10,08 ± 1,44	11,79 ± 1,9	10,94 ± 1,67	3,89 ± 1,73	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{3-4} < 0,01$

Серед хворих із НАЖХП виявлено прямий кореляційний зв'язок індексу HOMA-IR з концентрацією ТГ ( $r = 0,419$ ;  $p < 0,002$ ) і зворотний – з рівнем ХС ЛПВЩ ( $r = -0,379$ ;  $p < 0,004$ ). В осіб без НАЖХП аналогічний кореляційний зв'язок послаблювався ( $r = 0,361$ ;  $p < 0,05$  для ТГ і  $r = -0,303$ ;  $p < 0,03$  для ХС ЛПВЩ).

Отримані дані пояснюються тим, що інсулін регулює швидкість синтезу ХС ЛПДНЩ ферментом ЛПЛ. В умовах ІР цей фермент може не відповідати на дію інсуліну, активність ЛПЛ може знижуватися, що сприятиме сповільненню елімінації та підвищенню концентрації ХС ЛПДНЩ і ТГ у сироватці крові, а також зниженню вмісту ХС у складі ЛПВЩ [8, 9].

Таким чином, ІР і гіперінсулінемія супроводжуються розвитком ДЛП, що є атерогенною.

Коефіцієнт атерогенності сироватки крові, який, як відомо, зворотно корелює з рівнем ХС ЛПВЩ, у нашому дослідженні був вірогідно більш підвищеним у пацієнтів із ГХ і НАЖХП, ніж у хворих без ознак жирової інфільтрації печінки ( $p < 0,05$ ) (таблиця 2). Найвище значення показника спостерігалось у хворих із НАСГ.

Таким чином, сповільнення виведення ХС із периферичних тканин є більш вираженим в осіб із НАЖХП саме за рахунок переваги надходження ХС над його виведенням, що пояснюється спроможністю гіперінсулінемії підвищувати синтез ендогенного ХС [11]. Підтверджує це припущення виявлений у нашому дослідженні прямий кореляційний зв'язок між рівнем інсуліну натще та вмістом у сироватці крові ХС ЛПНЩ ( $r = 0,343$ ;  $p < 0,05$ ) у хворих із НАЖХП.

Отже, прогресування метаболічних порушень у печінці при НАЖХП супроводжується атерогенною ДЛП, яка взаємопов'язана з порушеннями вуглеводного обміну, функціонального стану печінки, інсулінорезистентністю, що більш виражені в разі стеатогепатиту, ніж стеатозу печінки. Жирова інфільтрація гепатоцитів підвищує атерогенність вторинної ДЛП за рахунок порушень функціонування ліпідотransпортних систем, коли прямий транспорт ХС здійснюється дрібними щільними частинками ЛПНЩ, а зворотний функціонує на тлі зменшеної потреби гепатоцитів у пулі ХС, що переноситься ЛПВЩ, імовірно, за рахунок прогресування метаболічних порушень у печінці на тлі НМТ і АО.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження можемо дійти таких висновків:

1. При НАЖХП на атерогенність вторинної ДЛП впливає порушення ліпопротеїдолізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ через наявність у кровоплині дрібних щільних частинок ЛПНЩ, про що свідчить переважне підвищення величини АІПК  $> 0,21$  од. за наявності жирової інфільтрації печінки.

2. У хворих із НАЖХП із такими додатковими ФР ССЗ, як ГХ і ДЛП, для детальнішого оцінювання КВР доцільно визначати АІПК через  $\log$  (ТГ/ХС ЛПВЩ).

3. Запальний процес у гепатоцитах в умовах їх жирової інфільтрації впливає на порушення системи зворотного транспорту ХС через зменшення потреби печінки в ЛПВЩ, про що свідчить зворотна залежність між умістом у сироватці крові ХС ЛПВЩ і рівнем АЛАТ ( $r = -0,431$ ;  $p < 0,05$ ) у пацієнтів із НАСГ і збереженою концентрацією ХС ЛПВЩ  $> 1,0$  ммоль/л.

4. У пацієнтів із НАСГ і рівнем ХС ЛПВЩ  $> 1,0$  ммоль/л перевага надходження ХС до судинної стінки й периферичних тканин над його виведенням забезпечується дрібними щільними частинками ЛПНЩ, концентрація яких зростає при ГТГ, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок між сироватковим умістом ТГ і рівнем АЛАТ ( $r = 0,393$ ;  $p < 0,05$ ) за відсутності вірогідних відмінностей ліпідного співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ у пацієнтів зі стеатозом печінки та стеатогепатитом.

5. В осіб із НАЖХП інсулінорезистентність і гіперінсулінемія супроводжуються розвитком ДЛП, яка є атерогенною, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок індексу НОМА-IR із концентрацією ТГ ( $r = 0,419$ ;  $p < 0,002$ ) і зворотний – із рівнем ХС ЛПВЩ ( $r = -0,379$ ;  $p < 0,004$ ), а також пряма залежність сироваткового вмісту ХС ЛПНЩ від рівня інсуліну натще ( $r = 0,343$ ;  $p < 0,05$ ).

**Chernyshov V. A.<sup>1</sup>**, Doctor of Medicine, Leading Research Associate at the Department of Population Investigations

**Yermakovych I. I.<sup>2</sup>**, Doctor of Medicine, Senior Research Associate, Cardiologist

<sup>1</sup>The Institute of therapy named after L. T. Malaya of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Medical health centre, Kharkiv, Ukraine

## The indices of secondary dyslipidaemia atherogenicity in patients with arterial hypertension and cardiometabolic risk factors

### SUMMARY

The study was aimed to investigate the indices of secondary dyslipidaemia (DLP) atherogenicity, existing in such cardiometabolic risk factor (CMRF) as a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), taking into consideration a function of lipid transportation systems.

**MATERIALS AND METHODS.** In retrospective investigation based on history data, the examination results of 164 patients (pts) (74 females and 90 males) aged 19 to 80 years old (averaged  $54.37 \pm 1.84$  years old) were included. Beside the essential hypertension stages I–III, the following CMRF were revealed: excess body weight (EBW), abdominal obesity (AO), glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus, NAFLD and a secondary DLP (29.9 %, 57.3 %, 6.7 %, 28 %, 72 % and 88.4 % of pts correspondingly). Seven lipid parameters included total cholesterol

(TC), high-, low- and very low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, LDL-C and VLDL-C correspondingly), triglycerides (TG), non-HDL-C and atherogenic coefficient were analyzed. Such lipid ratios as LDL-C/HDL-C, TG/HDL-C, TC/HDL-C, non-HDL-C/TC and atherogenic blood plasma index (ABPI) as a log (TG/HDL-C) characterized a secondary DLP. The data about fasting blood glucose and insulin concentrations, as well as values of HOMA-IR index (homeostasis model assessment of insulin resistance) for insulin resistance (IR) diagnosis, were also obtained from the history cases. A presence of NAFLD was verified by ultrasound investigation and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was additionally defined by hepatic transaminases elevation (alanine- and aspartate aminotransferases – AlAT, AsAT).

**RESULTS.** The abnormality of TG-containing VLDL lipolysis was shown to make a contribution to atherogenicity of secondary DLP in NAFLD through a presence in the circulation of small-dense LDL particles that was confirmed by prevalence elevation of ABPI > 0.21 units. In pts with NASH and level of HDL-C > 1.0 mmol/l, there was a reverse connection between HDL-C and AlAT level ( $r = -0.431$ ;  $p < 0.05$ ) showed to a contribution of hepatic inflammation to abnormal reverse cholesterol transportation through a reduction of hepatic consumption in HDL. These pts seemed to have a prevalence of cholesterol entering to a vascular wall or tissues over it taking out that was partially provided with small-dense LDL particles, the concentration of which is elevated due to higher TG level. It was evidenced by a direct correlation between TG and AlAT ( $r = 0.393$ ;  $p < 0.05$ ) and absence of significant distinctions between LDL-C/HDL-C ratios in pts with steatosis and steatohepatitis. The population with NAFLD is established to have IR and hyperinsulinaemia accompanied by the atherogenic DLP development evidenced by a direct correlation between HOMA-IR index and TG concentration in blood ( $r = 0.419$ ;  $p < 0.002$ ) and by reverse correlation of HOMA-IR index with HDL-C ( $r = -0.379$ ;  $p < 0.004$ ) as well as by a direct relation of LDL-C concentration with a fasting insulin ( $r = 0.343$ ;  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION.** The hepatic metabolic abnormalities progression in NAFLD is accompanied by atherogenic DLP connected with disorders in carbohydrates turnover, hepatic functional state, IR, marked more in steatohepatitis than in steatosis. Fatty hepatic infiltration increases atherogenicity of a secondary DLP due to the disturbances in lipid transportation systems functioning, when the direct cholesterol transport is partially released by small-dense LDL particles and a reverse one demonstrated a reduction in hepatic consumption of cholesterol pool carried by HDL probably due to the hepatic metabolic disturbances progression in conditions of EBW and AO.

**KEYWORDS:** dyslipidaemia, atherogenicity, non-alcoholic steatosis, steatohepatitis.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

### REFERENCES

1. Бабак О. Я. Неалкогольный стеатоз печени – «аккорд» метаболических нарушений / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. Ю. Дубров // Укр. терапевт. журн. – 2011. – № 1. – С. 5–11.  
Babak OYa, Kolesnikova EV, Dubrov KYu. [The nonalcoholic liver steatosis is a “chord” of metabolic disturbances]. The Ukrainian therapeutic journal. 2011;1:5–11. (in Russian).
2. Березин А. Е. Клиническая липидология. Современные стратегии диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий / А. Е. Березин. – К. : МОРИОН, 2010. – 448 с.  
Berezin AE. The Clinical Lipidology. Contemporary strategies in diagnostics, prevention and treatment of hyperlipidaemias. Kyiv: Morion; 2010. (in Russian).

- 
3. Бобронникова Л. Р. Механизмы прогрессирования дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Л. Р. Бобронникова, А. К. Журавлева // Укр. терапевт. журн. – 2013. – № 2. – С. 83–88.
  - Bobronnikova LR, Zhuravlyova AK. [The mechanisms of progression of dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. The Ukrainian therapeutic journal. 2013;2:83–7. (in Russian).
  4. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы / Е. В. Колесникова // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 3 (101). – С. 61–66.
  - Kolesnikova EV. [Nonalcoholic fatty liver disease and hypertension: what have we achieved in the understanding of the problem]. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2014;101(3):61–6. (in Russian).
  5. Чернишов В. А. Деякі особливості вторинної дисліпідемії у пацієнтів з високим кардіометаболічним ризиком / В. А. Чернишов, О. В. Чирва, І. А. Велентинова // Укр. терапевт. журн. – 2016. – № 1. – С. 50–60.
  - Chernyshov VA, Chirva OV, Valentinova IA. [Some peculiarities of secondary dyslipidemia in patients at high cardiometabolic risk]. The Ukrainian therapeutic journal. 2016;1:50–60. (in Ukrainian).
  6. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. Hepatology. 2014;59:713–23.
  7. Brunzell JD, Davidson M, Ferberg CD. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care. 2008;31:811–22.
  8. Chatrath H, Vuppalandi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 2012;32(1):22–9.
  9. Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 2013;33(4):380–8.
  10. Dobiasova M, Frohlich J, Sedova M, Cheung MC, Brown BG. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. J.Lipid.Res. 2011;52(3):566–71.
  11. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, De Fronso RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. Nutrients. 2013;5:1544–60.
  12. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: an emerging risk factor for cardiovascular disease. Clin.Chim. Acta. 2012;414:215–24.
  13. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. N.Engl.J.Med. 2011;364:127–35.
  14. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. Nutrients. 2013;5:1218–40.
  15. Langin D. In and out: adipose tissue lipid turnover in obesity and dyslipidemia. CM Metabolism. 2011;14(2):569–70.
  16. Lee M, Saver JL, Towfighi A. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. Atherosclerosis. 2011;217:492–8.
  17. Li Z, Deng ML, Tseng CH, Heber D. Hypertriglyceridemia is a practical biomarker of metabolic syndrome in individuals with abdominal obesity. Metab.Syndr.Relat.Disord. 2013;11:87–91.
  18. Lui A, Reaven GM. Is measurement of non-HDL cholesterol an effective way to identify the metabolic syndrome? Nutr.Metab.Cardiovasc.Dis. 2013;23:1122–7.

19. Raslova K, Dobiasova M, Hubacek JA, Bencova D, Sivakova D, Dankova Z, Franekova J. Association of metabolic and genetic factors with cholesterol esterification rate in HDL plasma and atherogenic index of plasma in a 40 years Slovak population. *Physiol.Res.* 2011;60:785–95.
20. Robbercht H, Hermans N. Biomarkers of metabolic syndrome: biochemical background and clinical significance. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 2016;14(2):47–93.
21. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride / high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Diab.Vasc. Dis.Res.* 2013;10:346–52.
22. Sanjay S, Rajeev Ph, Manish G, Rajeev T, Puspallata A, Keshav KG. Correlation between liver fat content with dyslipidemia and insulin resistance. *Indian J.Endocrinol.Metab.* 2013;17(7):355–7.
23. Vacca M, Allison M, Griffin JL, Vidal-Puig A. Fatty acid and glucose sensors in hepatic lipid metabolism: implications in NAFLD. *Semin Liver.Dis.* 2015;35:250–61.
24. Wang H, Peng D-Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in Health and Disease.* 2011;10:176–85.

Стаття надійшла в редакцію 13.05.2018 р.