



К. О. Просоленко

Харківський національний медичний університет

Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії

Мета — вивчити базовий рівень та динаміку показників ліпідного і вуглеводного обміну, адипонектину та прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6)) у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та гіпертонічною хворобою (ГХ) при використанні комбінованої терапії.

Матеріали та методи. Обстежено 88 пацієнтів (49 чоловіків (55,68%) та 39 жінок (44,32%)) з НАЖХП і ГХ II стадії 2-го ступеня, які перебували на лікуванні у ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Середній вік пацієнтів — $(51,3 \pm 6,2)$ року. Контрольну групу склали 30 здорових донорів порівнянного віку чоловічої та жіночої статі. Вивчали показники ліпідного та вуглеводного обмінів, артеріального тиску, вміст адипонектину та прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) загальноприйнятими методами. Проводили УЗД печінки та інших органів шлунково-кишкового тракту. Пацієнтів з НАЖХП та ГХ ($n=88$) розподілили на дві групи. Пацієнти 1-ї групи ($n=44$) отримували лізиноприл у дозі 10 мг/добу та аторвастатин у дозі 10—20 мг/добу, пацієнти 2-ї групи ($n=44$) — додатково $\omega 3$ -поліненасичені жирні кислоти ($\omega 3$ -ПНЖК) у дозі 2 г/добу та урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) в дозі 10 мг/кг маси тіла на добу. Тривалість лікування — 12 міс. Усім пацієнтам давали рекомендації щодо раціонального харчування та збільшення аеробних фізичних навантажень.

Результати. У пацієнтів з НАЖХП та ГХ встановлено порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, підвищення вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) та зниження рівня адипонектину. Метаболічний профіль був гіршим у пацієнтів з НАЖХП та ГХ у поєднанні з ожирінням. Значно кращого результату щодо вмісту тригліцеридів, ФНП- α та ІЛ-6 було досягнуто при призначенні комплексної терапії з використанням УДХК та $\omega 3$ -ПНЖК (2-га група). У цих пацієнтів рівень адипонектину підвищився на 47,57% порівняно з 20,67% у 1-й групі ($p < 0,001$).

Висновки. Комбінована терапія, яка передбачає прийом аторвастатину, лізиноприлу, УДХК і $\omega 3$ -ПНЖК у поєднанні з немедикаментозною терапією у пацієнтів з НАЖХП і ГХ порівняно з прийомом лізиноприлу та аторвастатину з поєднанні з немедикаментозною терапією є більш ефективною для лікування і корекції асоційованих з НАЖХП метаболічних порушень, що може сприяти зниженню загального кардіометаболічного ризику та поліпшенню прогнозу життя у пацієнтів з НАЖХП і ГХ.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, адипонектин, прозапальні фактори.

Згідно із сучасними епідеміологічними даними, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у багатьох країнах виходить на пер-

ше місце серед хронічних дифузних захворювань печінки і трапляється у 20—30% дорослого населення європейських країн. Одне з перших місць серед «неінфекційних епідемій» в Україні посідає гіпертонічна хвороба (ГХ), поширення

якої серед дорослих у деяких регіонах сягає 35 %. Часто лікарі спостерігають коморбідність зазначених захворювань, насамперед у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС). Є дані, які свідчать про наявність взаємообтяжувального впливу цих захворювань [8].

Одну з провідних ролей у патогенезі НАЖХП відіграє порушення секреції адипоцитокінів [3, 11]. При НАЖХП та ГХ, які в більшості випадків пов'язані з ожирінням, адипоцитокіни і медіатори запалення (лептин, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), адипонектин, інтерлейкіни-6, -8 (ІЛ-6, -8) та ін.), які надлишково секретуються жировою тканиною, можуть спричиняти розвиток інсулінорезистентності (ІР), а також самостійно впливати на процеси ангиогенезу та атерогенезу [2, 15].

Адипонектин має різні позитивні метаболічні ефекти: збільшує окиснення вільних жирних кислот у печінці шляхом активації цАМФ-залежної протеїнкінази і взаємодії з рецепторами PPAR- α ; збільшує секрецію інсуліну; підвищує захоплення глюкози в скелетних м'язах; скорочує продукцію глюкози печінкою; впливає на чутливість до інсуліну як за рахунок прямої стимуляції фосфорильовання тирозину інсулінового рецептора 1 типу, так і опосередковано — через збільшення окиснення вільних жирних кислот у печінці [9, 11]. За даними досліджень, рівень адипонектину прямо пропорційно корелює з чутливістю периферичних тканин до інсуліну і обернено пропорційно — з ІР. Прозапальні маркери, такі як ФНП- α та ІЛ-6, знижують експресію і секрецію адипонектину в жировій тканині [1]. Гепатопротекторні ефекти адипонектину реалізуються шляхом зменшення ІР, його антифіброгенної, протизапальної та антиапоптогенної дії [3, 17].

Актуальною є розробка оптимальних схем лікування НАЖХП у поєднанні з різними компонентами МС, зокрема з артеріальною гіпертензією. Доведено, що у пацієнтів з МС одними з найбільш ефективних та безпечних препаратів є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, до яких належить лізиноприл, препарат з нирковим шляхом виведення. Важливим патогенетичним чинником НАЖХП є дисліпідемія, тому при лікуванні НАЖХП рекомендовано використовувати статини [12]. Переконливі позитивні результати отримано при комбінуванні статинів та урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [4, 5]. УДХК відома гепатопротекторними, антифібротичними та антиапоптогенними ефектами [5, 6, 19]. Також є переконливі дані щодо позитивних ефектів ω 3-поліненасичених жирних кислот (ω 3-ПНЖК) у лікуванні як НАЖХП, так

і ГХ [13, 14, 18]. У 2007 р. проведено одиночне сліпе рандомізоване пілотне дослідження, в якому вивчено вплив ω 3-ПНЖК на сироватковий рівень адипонектину у 52 японських пацієнтів з ожирінням і ознаками МС [10]. Частина пацієнтів отримувала лише дієтичні рекомендації, решта додатково 1,8 г ω 3-ПНЖК протягом 3 міс. Відзначено збільшення вмісту адипонектину в плазмі крові при прийомі ω 3-ПНЖК, але стан печінки не досліджувався.

Мета роботи — вивчити базовий рівень та динаміку показників ліпідного і вуглеводного обміну, адипонектину, прозапальних цитокінів у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії.

Матеріали та методи

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на ГХ у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» (Держреєстрація № 011U002385) та «Оптимізація лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ГХ з урахуванням метаболічних, судинних аспектів та поліморфізму гена AGTR1» (Держреєстрація № 015U000236) на базі гастроентерологічного відділення та поліклініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України». Лабораторні дослідження проведено в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» та лабораторії «Альфа-лабсервіс» (Харків). Функціональні дослідження виконано у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики.

Об'єктом дослідження була група хворих на НАЖХП з ГХ II стадії 2-го ступеня ($n = 88$), які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. Серед обстежених було 49 (55,68 %) чоловіків та 39 (44,32 %) жінок. Середній вік пацієнтів — $(51,3 \pm 6,2)$ року.

Обстежені хворі не зловживали алкоголем, не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекцією, аутоімунного та медикаментозного гепатиту. До групи обстеження не залучали пацієнтів з хворобою Коновалова — Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом, природженою недостатністю α_1 -антитрипсину.

Контрольну групи склали 30 здорових донорів порівнянного віку чоловічої та жіночої статі.

Вимірювання артеріального тиску проводили непрямим методом Короткова (офісне вимірювання), використовуючи сфігмоманометр (Erka, Chemnitz, Німеччина).

Для діагностики стеатозу печінки застосовували ультразвуковий метод. Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковій діагностичній системі «GE» (США) конвексним мультичастотним датчиком (2–5 МГц).

Біохімічні показники крові визначали за стандартними загальноприйнятими методиками.

Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії натще та глікозильованого гемоглобіну. Концентрацію глюкози у зразках венозної крові визначали фотометричним методом (автоматичний біохімічний аналізатор – фотометр загального призначення Humalyzer 2000, Німеччина). Для оцінки тривалої компенсації вуглеводного обміну визначали концентрацію глікозильованого гемоглобіну з використанням набору «Реагент» (Україна) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та рівень загального гемоглобіну за допомогою спектрофотометра Spocol-11 (Німеччина). За допомогою радіоімунологічного методу визначали вміст імунореактивного інсуліну з використанням стандартних наборів «РИО-ИНС-ПГ125I» («Хопибох», Біларусь).

При визначенні рівня адипонектину використовували тест-систему AviBion Human Adiponectin (Acnp30) Elisa Kit (Ani Biotech Oy Orgepium Laboratories Busines Unit, Фінляндія).

За допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія) визначали концентрацію прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6).

Для кількісної оцінки ступеня вираженості ІР використовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment – НОМА) з визначенням індексу НОМА-ІР за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{інсулін натще (ОД/мл} \cdot \text{глюкоза натще (ммоль/л))} / 22,5.$$

Значення НОМА-ІР 2,77 і більше розцінювали як наявність ІР.

Концентрацію ліпідів визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalyzer 2000 (Німеччина) з використанням набору реактивів фірми Human та Corma (Німеччина).

У дослідження не залучали хворих із цукровим діабетом 1 та 2 типу, іншими дифузними та вогнищевими захворюваннями печінки (вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки, цироз печінки тощо), наявністю іншої супутньої патології у пацієнтів на НАЖХП (ішемічна хвороба серця, ревматичні вади серця, онкологічні захворюван-

ня, системні захворювання сполучної тканини, хронічна серцева недостатність ІІБ–ІІІ стадії, артеріальна гіпертензія 1-го та 3-го ступеня, ГХ І та ІІІ стадії), з ехонегативністю, вагітністю та лактацією, у разі відмови від дослідження.

На другому етапі роботи проведено відкрите проспективне рандомізоване дослідження ефективності комбінованої терапії (тривалість – 12 міс). Методом блокової рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел пацієнтів з НАЖХП та ГХ (n = 88) розподілили на дві групи. Пацієнти 1-ї групи (n = 44) отримували лізиноприл у дозі 10 мг/добу та аторвастатин у дозі 10–20 мг/добу, пацієнти 2-ї групи (n = 44) – додатково ω 3-ПНЖК у дозі 2 г/добу та УДХК у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу. Тривалість лікування – 12 міс. Усім пацієнтам давали рекомендації щодо раціонального харчування та збільшення аеробних фізичних навантажень.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниці при показниках використовували t-критерій Стьюдента. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

На початку дослідження вивчали показники артеріального тиску (АТ), вуглеводного та ліпідного профілю, рівні адипонектину і прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

Установлено, що за всіма показниками 1-ї та 2-ї групи достовірно ($p < 0,001$) відрізнялися від контрольної (табл. 1).

Достовірно зменшення рівня адипонектину та підвищення вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) у пацієнтів основної групи збігається з даними інших дослідників [3, 11].

Асоціації варіативності показників вуглеводного профілю та рівня адипонектину зі зміною індексу маси тіла (ІМТ) досліджували за даними порівняння зазначених показників у пацієнтів з ожирінням та без нього (ІМТ ≥ 30 кг/м²) (табл. 2).

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ у поєднанні з ожирінням виявлено істотніші негативні зміни досліджених показників (див. табл. 2). Так, відзначено достовірно ($p < 0,001$) збільшення рівня глюкози і HbA_{1c} при ІМТ ≥ 30 кг/м². Подібні зміни були характерні також для інсуліну і НОМА-ІР ($p < 0,001$).

Вміст адипонектину у хворих з ожирінням був достовірно ($p < 0,001$) нижчим порівняно з хворими без ожиріння.

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники, рівні адипонектину та прозапальних цитокінів

Показник	Контрольна група (n = 30)	1-ша група (n = 44)	2-га група (n = 44)
Систолічний АТ, мм рт. ст.	128,00 ± 6,35	167,30 ± 6,22*	170,95 ± 6,75*
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	82,57 ± 7,15	106,45 ± 7,26*	103,9 ± 6,64*
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,32 ± 0,47	5,82 ± 0,23*	5,71 ± 0,31*
HbA _{1c} , %	4,98 ± 0,35	6,12 ± 0,28*	6,25 ± 0,24*
Інсулін, мкОД/мл	5,2 ± 1,5	15,6 ± 1,74*	14,67 ± 1,81*
НОМА-IR	1,4 ± 1,2	4,3 ± 1,02*	4,25 ± 0,98*
Загальний холестерин, ммоль/л	4,37 ± 0,16	5,77 ± 0,26*	5,58 ± 0,46*
Тригліцериди, ммоль/л	1,13 ± 0,29	3,05 ± 0,58*	3,31 ± 0,69*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,77 ± 0,07	0,85 ± 0,07*	0,89 ± 0,04*
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,06 ± 0,21	3,91 ± 0,21*	3,79 ± 0,23*
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,54 ± 0,05	0,97 ± 0,15*	0,93 ± 0,12*
Адипонектин, нг/мл	9,81 ± 0,13	6,48 ± 0,21*	6,39 ± 0,18*
ФНП-α, пг/мл	0,56 ± 0,11*	8,1 ± 0,67*	8,5 ± 0,55*
ІЛ-6, пг/мл	2,48 ± 0,1*	17,67 ± 1,84*	17,92 ± 2,1*

Примітка. ХС ЛПВГ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ — холестерин ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької густини відповідно.

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща.

Таблиця 2. Вміст адипонектину, прозапальних цитокінів і показники вуглеводного обміну у пацієнтів основної групи залежно від індексу маси тіла

Показник	Без ожиріння (n = 23)	Ожиріння (n = 65)
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,12 ± 0,29	5,95 ± 0,21*
HbA _{1c} , %	5,84 ± 0,21	6,28 ± 0,14*
Інсулін, мкОД/мл	14,6 ± 1,74	20,8 ± 1,82*
НОМА-IR	3,56 ± 0,1	5,47 ± 0,15*
Адипонектин, нг/мл	7,1 ± 0,13	6,22 ± 0,14*
ФНП-α, пг/мл	8,1 ± 0,54	9,3 ± 0,63*
ІЛ-6, пг/мл	15,67 ± 1,12	19,97 ± 1,72*

Примітка. * Різниця щодо пацієнтів без ожиріння статистично значуща.

Результати останніх досліджень свідчать про участь прозапальних і протизапальних цитокінів у багатьох патологічних процесах, зокрема у прогресуванні ендотеліальної дисфункції та ІР при МС.

Якщо адипонектин є специфічним для жирової тканини адипоцитокіном, то ФНП-α та ІЛ-6 розглядають як неспецифічні для жирової тканини цитокіни [2, 3].

Збільшення концентрації ФНП-α у крові відзначається на різних етапах розвитку запальних процесів, зокрема при неалкогольному стеатогепатиті.

Цей цитокін пригнічує диференціювання адипоцитів через вплив на фактори транскрипції, а також відіграє важливу роль у метаболізмі жирів та вуглеводів шляхом супресії адипоцитоспецифічних генів. На сучасному етапі ФНП-α розглядають як біологічно активний цитокін, який бере участь у координації взаємозв'язків між жировою тканиною та інсуліночутливими органами і тканинами [3]. Крім того, в адипоцитах вісцеральної жирової тканини найбільш виражена експресія ФНП-α, тому в пацієнтах з ожирінням спостерігається підвищення його рівня.

ентів з ожирінням вони продукують надмірну кількість зазначеного цитокіну.

У групі без ожиріння виявлено помірний прямо пропорційний зв'язок між рівнем адипонектину та концентрацією ХС ЛПВГ у сироватці крові ($r = 0,44$; $p = 0,012$), що може свідчити про поєднане зниження таких протективних чинників, як адипонектин і ХС ЛПВГ, за наявності абдомінального ожиріння та ІР у пацієнтів з НАЖХП і ГХ.

Установлено також обернено пропорційні кореляції середньої сили між рівнем адипонектину та показниками ІР: індексом НОМА-ІР ($r = -0,43$; $p = 0,028$) і концентрацією інсуліну ($r = -0,37$; $p = 0,021$), що підтверджує роль гіпоадипонектинемії у розвитку ІР.

Вміст ФНП- α у хворих з ожирінням був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, ніж у пацієнтів без ожиріння (див. табл. 2). Ці показники значно відрізнялися від показників контрольної групи ($p < 0,001$).

Для вмісту ІЛ-6 були характерні подібні зміни. Так пацієнти обох підгруп мали достовірно ($p < 0,001$) вищі значення ІЛ-6 порівняно з контрольною групою (див. табл. 2). Зміни ІЛ-6 можна пояснити його мультифакторністю та широким спектром біологічної дії. Він виробляється фібробластами, ендотеліоцитами, моноцитами та адипоцитами. У жировій тканині виробляється близько 15–35 % від загальної кількості ІЛ-6 [2]. Саме тому розвиток ІР пов'язують з ІЛ-6. За даними багатьох досліджень, цей цитокін асоціюється з розвитком метаболических порушень [3, 8, 11].

Установлено також збільшення рівня ІЛ-6 при зростанні величини ІМТ. Ці зміни також можуть бути пояснені збільшенням продукції ІЛ-6 адипоцитами при ожирінні.

На наступному етапі проведено аналіз даних після 12-місячного лікування за описаними схемами. Позитивні зміни отримано в обох групах хворих.

На цьому етапі дослідження було обстежено 42 пацієнтів 1-ї групи та 41 пацієнта 2-ї групи. Три пацієнти було виключено із дослідження. У двох з них виник сухий кашель, що потребувало заміни лізиноприлу, один пацієнт порушив призначену схему лікування та відмовився від участі у дослідженні за власним бажанням.

Показники АТ були значно знижені та у більшості випадків досягали цільових значень (табл. 3, 4). Достовірної різниці між показниками систолічного та діастолічного АТ в обох дослідних групах не виявлено ($p > 0,05$). Для досягнення цільових показників АТ 5 пацієнтам 1-ї

групи та 4 – 2-ї групи додатково призначили індапамід у дозі 2,5 мг.

У 1-й групі спостерігали поліпшення показників вуглеводного обміну. Достовірну різницю отримано щодо вмісту HbA_{1c} та інсуліну, НОМА-ІР (див. табл. 3). Ці зміни ми пов'язуємо зі зниження маси тіла на тлі дієти та оптимізації фізичної активності пацієнтів, що збігається з даними інших авторів [1, 2].

Крім поліпшення параметрів вуглеводного обміну, комбінована терапія протягом 1 року супроводжувалася вираженими позитивними змінами у ліпідному спектрі крові (див. табл. 3). Це пов'язано насамперед з гіполіпідемічним ефектом аторвастатину. Так, у результаті лікування значно знизився рівень загального холестерину ($p < 0,001$) та ХС ЛПНГ ($p < 0,001$). Крім того, відзначено підвищення концентрації ХС ЛПВГ ($p < 0,05$).

При аналізі показників ліпідного, вуглеводного профілів і АТ у пацієнтів 2-ї групи відзначено більш значну динаміку показників (див. табл. 3). Достовірної різниці досягнуто за всіма показниками. Рівень тригліцеридів порівняно з 1-ю групою знизився більше ніж удвічі ($p < 0,001$). Це зумовлено впливом $\omega 3$ -ПНЖК, які насамперед знижують рівень тригліцеридів [16]. Більш суттєвий гіполіпідемічний ефект був досягнутий також завдяки більш значному підвищенню адипонектину, що описано в інших дослідженнях. Так, дослідження Y. Yamamoto та співавт. показали, що адипонектин має виражену ліпопротективну дію, яка полягає у зниженні синтезу тригліцеридів і ліпопротеїнів дуже низької густини [17].

За нашими даними, найбільшого підвищення вмісту адипонектину та зниження рівня прозапальних цитокінів було досягнуто у 2-й групі.

При порівнянні двох схем терапії слід відзначити динаміку концентрації адипонектину, який відіграє важливу роль у патогенезі НАЖХП [3, 7]. За даними досліджень, вона може бути прогностичним чинником НАЖХП та визначати динаміку її прогресування [7, 11].

У нашому дослідженні кращого результату було досягнуто при призначенні комплексної терапії з використанням УДХК та $\omega 3$ -ПНЖК (група 2), зокрема рівень адипонектину підвищився на 47,57 % порівняно з 20,67 % у 1-й групі ($p < 0,001$).

Отримані результати щодо позитивного впливу УДХК на рівень адипонектину та прозапальних цитокінів при НАЖХП у складі комбінованої збігаються з даними M. L. Balmer (2008). Виявлено позитивний вплив УДХК у поєднанні з вітаміном Е не лише на печінкові проби, а й на вміст резистину, лептину та ФНП- α [6].

Таблиця 3. Клініко-лабораторні показники, рівні адипонектину та прозапальних цитокінів до та після лікування

Показник	1-ша група		2-га група	
	До лікування (n = 44)	Після лікування (n = 42)	До лікування (n = 44)	Після лікування (n = 41)
Систолічний АТ, мм рт. ст.	167,3 ± 6,22	134,4 ± 5,27*	170,95 ± 6,75	131,2 ± 4,98*
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	106,45 ± 7,26	86,3 ± 6,32*	103,9 ± 6,64	82,9 ± 5,21*
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,82 ± 0,23	5,43 ± 0,17	5,71 ± 0,31	5,24 ± 0,14*
HbA _{1c} , %	6,12 ± 0,28	5,64 ± 0,19**	6,25 ± 0,24	5,64 ± 0,19*
Інсулін, мкОД/мл	15,6 ± 1,74	11,2 ± 1,34**	14,67 ± 1,81	10,1 ± 0,97*
НОМА-IR	4,3 ± 1,02	3,1 ± 0,98**	4,25 ± 0,98	2,39 ± 0,89*
Загальний холестерин, ммоль/л	5,77 ± 0,26	5,05 ± 0,16*	5,58 ± 0,46	4,37 ± 0,18*
Тригліцериди, ммоль/л	3,05 ± 0,58	2,12 ± 0,29*	3,31 ± 0,69	1,43 ± 0,23*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	0,85 ± 0,07	1,07 ± 0,07**	0,89 ± 0,04	1,35 ± 0,09*
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,91 ± 0,21	2,54 ± 0,21*	3,79 ± 0,23	2,02 ± 0,25*
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,97 ± 0,15	0,64 ± 0,05*	0,93 ± 0,12	0,57 ± 0,06*
Адипонектин, нг/мл	6,48 ± 0,21	7,82 ± 0,15*	6,39 ± 0,18	9,43 ± 0,11*
ФНП-α, пг/мл	8,1 ± 0,67	6,7 ± 0,21**	8,5 ± 0,55	4,1 ± 0,56*
ІЛ-6, пг/мл	17,67 ± 1,84	13,97 ± 1,61**	17,92 ± 2,1	9,2 ± 0,73*

Примітка. Різниця щодо показників до лікування статистично значуща: * p < 0,001; ** p < 0,05.

У цілому переносність призначених схем була доброю, побічні ефекти відзначено у 5 (5,75%) з 87 пацієнтів. Вони мали транзиторний характер. У 2 пацієнтів виник сухий кашель і вони припинили участь в дослідженні, ще у 2 пацієнтів з 1-ї групи виявлено транзиторне підвищення результатів печінкових проб порівняно з вихідними даними. В 1 пацієнта виникла кропив'янка, що потребувало додаткового призначення антигістамінних препаратів.

Висновки

Для пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою характерним є порушення показників ліпідного та вуглеводного обміну, підвищення вмісту прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-6) і зниження рівня адипонектину.

Метаболічний профіль є гіршим у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою у поєднанні з ожирінням.

Обидві схеми терапії є безпечними та можуть застосовуватися в загальній клінічній практиці.

Комбінована терапія, яка передбачає прийом аторвастатину, лізиноприлу, урсодезоксихолевої

кислоти та ω3-поліненасичених жирних кислот у поєднанні з модифікацією способу життя, у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою порівняно з прийомом лізиноприлу та аторвастатину в поєднанні з немедикаментозною терапією є більш ефективною для лікування і корекції асоційованих з неалкогольною жировою хворобою печінки метаболічних порушень, оскільки сприяє більш значущому поліпшенню показників вуглеводного та ліпідного обміну, а також вмісту адипонектину і прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-6), що в цілому може сприяти зниженню загального кардіометаболічного ризику і поліпшенню прогнозу життя у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою.

Перспективним науковим напрямом є вивчення патогенетичних особливостей, зокрема прогресування фіброзу печінки, поєданого перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби, а також дослідження різних терапевтичних комбінацій для корекції виявлених порушень.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Андреева А.О. Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу й ожиріння // Укр. терапевт. журн. — 2013. — № 1. — С. 63—67.
2. Братусь В.В., Таласва Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты — К: Четверта хвиля, 2009. — 416 с.
3. Буеверов А.О., Богомолов П.О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита // Клини. перспект. гастроэнтерол. гепатол. — 2012. — № 5. — С. 12—19.
4. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2009. — № 1. — С. 32—36.
5. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома // Рос. мед. вести. — 2007. — № 3. — С. 76—79.
6. Balmer M.L., Schmitter K., Dufor J.F. The effect of UDCA in combination with vitamin E on adipokines in patients with NASH // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48, N 2. — P. 337.
7. Bugianesi E., Pagotto U., Manini R. et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 3498—3504.
8. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. — 2015. — Vol. 62 (suppl. 1). — P. S47—64.
9. Snop M., Havel P., Utzschneider K. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasmas lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46. — P. 459—469.
10. Itoh M., Suganami T., Satoh N. et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 1918—1925.
11. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 1784—1792.
12. Pastori D., Polimeni L., Baratta F. et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Dig. Liv. Dis. — 2015. — Vol. 47. — P. 4—11.
13. Saravanan P., Davidson N.C., Schmidt E.B., Calder P.C. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids // Lancet. — 2011. — Vol. 376. — P. 540—550.
14. Sofi F., Giangrandi I., Cesari F. et al. Effects of a 1-year dietary intervention with n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: a preliminary study // Int. J. Food Sci. Nutr. — 2010. — Vol. 61. — P. 792—802.
15. Tilg H., Diehl A., Li Z. et al. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 303—306.
16. Vega G.L., Chandalia M., Szczepaniak L.S. et al. Effects of N-3 fatty acids on hepatic triglyceride content in humans // J. Invest. Med. — 2008. — Vol. 56. — P. 780—785.
17. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I., Tomita M. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population // Clin. Sci. — 2002. — Vol. 103 (2). — P. 137—142.
18. Zhu F.S., Liu S., Chen X.M. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 6395—6400.
19. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma et al. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // BMC Gastroenterol. — 2013. — Vol. 13. — P. 140—152.

К. А. Просоленко

Харьковский национальный медицинский университет

Динамика содержания адипонектина, провоспалительных цитокинов и некоторых метаболических показателей у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и гипертонической болезнью при использовании комбинированной терапии

Цель — изучить базовый уровень и динамику показателей липидного и углеводного обмена, уровня адипонектина и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и гипертонической болезнью (ГБ) при использовании комбинированной терапии.

Материалы и методы. Обследованы 88 пациентов (49 мужчин (55,68%) и 39 женщин (44,32%)) с НАЖБП и ГБ II стадии 2-й степени, которые находились на лечении в ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины». Средний возраст составил (51,3 \pm 6,2) года. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров сопоставимого возраста мужского и женского пола. Изучали показатели липидного и углеводного обмена, артериального давления, уровень адипонектина и провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) общепринятыми методами. Проводили УЗИ печени и других органов желудочно-кишечного тракта. Пациентов с НАЖБП и ГБ (n=88) распределили на две группы. Пациенты 1-й группы (n=44) получали лизиноприл в дозе 10 мг/сут и аторвастатин в дозе 10—20 мг/сут, пациенты 2-й группы (n=44) — дополнительно ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты (ω 3-ПНЖК) в дозе 2 г/сут и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки. Продолжительность лечения — 12 мес. Всем пациентам давали рекомендации по рациональному питанию и увеличению аэробных физических нагрузок.

Результаты. У пациентов с НАЖБП и ГБ выявлены нарушения липидного и углеводного обмена, повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) и снижение содержания адипонектина. Метаболический профиль был худшим у пациентов с НАЖБП и ГБ в сочетании с ожирением. Значительно лучший результат относительно уровня триглицеридов, ФНО- α и ИЛ-6 достигнут при назначении комплексной терапии с использованием УДХК и ω 3-ПНЖК (2-я группа). У этих пациентов уровень адипонектина повысился на 47,57% по сравнению с 20,67% в 1-й группе ($p < 0,001$).

Выводы. Комбинированная терапия, предусматривающая прием аторвастатина, лизиноприла, УДХК и ω 3-ПНЖК в сочетании с немедикаментозной терапией у пациентов с НАЖБП и ГБ по сравнению с приемом лизиноприла и аторвастатина в сочетании с немедикаментозной терапией является более эффективной для лечения и коррекции ассоциированных с НАЖБП метаболических нарушений, что может способствовать снижению общего кардиометаболического риска и улучшению прогноза жизни у пациентов с НАЖБП и ГБ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гипертоническая болезнь, адипонектин, провоспалительные факторы.

К. О. Prosolenko

Kharkiv National Medical University

Dynamics of adiponectin, inflammatory cytokines, and some metabolic parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hypertension, treated with the combined therapy

Objective — to investigate the basic level and dynamics of lipid, carbohydrate metabolism, adiponectin and pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) in patients with NAFLD and hypertension using combined therapy.

Materials and methods. The study involved 88 patients with NAFLD with hypertension stage II, 2 degree, treated in L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine, from them 49 (55.68%) men and 39 (44.32%) females; the mean age was 51.3 ± 6.2 years. The control group consisted of 30 age and gender matched healthy volunteers. The examinations included indices of lipid and carbohydrate metabolism, blood pressure, adiponectin and pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) by conventional methods. Ultrasound examinations of liver and other gastrointestinal organs were performed. Patients with NAFLD and hypertension ($n = 88$) were divided into two groups. Patients of group I ($n = 44$) received lisinopril 10 mg/day, atorvastatin 10–20 mg/day. Group II patients ($n = 44$) received lisinopril 10 mg/day atorvastatin and 10–20 mg/day in combination with omega-3 fatty acids 2 g/d and UDCA 10 mg/kg/day. Duration of treatment was 12 months. All were given recommendations for a balanced diet and exercises.

Results. The patients with NAFLD and hypertension demonstrated abnormality of lipid and carbohydrate metabolism, increase of pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) and decrease of adiponectin levels. The metabolic profile was worse in patients with NAFLD and hypertension, combined with obesity. As a result of the study, the significantly better improvements were achieved in group 2, in the case of administration of the complex therapy using UDCA and omega-3 fatty acids. In these group of patients, adiponectin levels increased by 47.57% vs. 20.67% in group 1 ($p < 0.001$).

Conclusions. The combined therapy, including atorvastatin, lisinopril, UDCA and omega-3 fatty acids in combination with non-drug therapy, proved to be more effective for patients with NAFLD and hypertension in comparison with the treatment scheme, which included lisinopril and atorvastatin combination with non-drug therapy, in terms of correction of the metabolic disorders, associated with NAFLD. It resulted in the reduction the overall cardiometabolic risk and improvement of life prognosis in patients with NAFLD and hypertension.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, adiponectin, proinflammatory factors.

Контактна інформація

Просоленко Костянтин Олександрович, к. мед. н., доцент кафедри
61039, м. Харків, просп. Любоми Малой, 2а
E-mail: prosolenko2005@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 24 березня 2016 р.