

УДК 616.36 – 004.2 + 616.12 – 008.331.1] – 092 – 085: 612.018.26

**ДИНАМІКА АДІПОНЕКТИНУ, ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА
ДЕЯКИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ ВИКОРИСТАННІ
КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ**

Просоленко К.О.

Харківський національний медичний університет

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

Згідно сучасним епідеміологічним даним неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у багатьох країнах виходить на перше місце серед хронічних дифузних захворювань печінки та зустрічається у 20-30% дорослого населення європейських країн. Між тим одне з перших місць серед «неінфекційних епідемій» в Україні належить гіпертонічній хворобі (ГХ), розповсюдженість якої серед дорослих в деяких регіонах сягає 35%. Дуже часто лікарі спостерігають коморбідність цих захворювань, у першу чергу у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС). На сьогодні є дані досліджень, які свідчать про наявність взаємообтяжуючого впливу цих хвороб [7].

Одна з провідних ролей у патогенезі НАЖХП належить порушенням секреції адипоцитокінів [3, 11]. При НАЖХП та ГХ, які в переважній більшості випадків пов'язані з ожирінням (ОЖ), адипоцитокіни і медіатори запалення (лептин, фактор некрозу опухолей - альфа (ФНП- α), адипонектин, інтерлейкіни-6, 8 (ІЛ-6, 8) та ін.), які надлишково секретуються жировою тканиною, можуть сприяти розвитку інсулінорезистентності (ІР), а також самостійно впливати на процеси ангіогенезу і атерогенезу [2, 15].

Адипонектин має різні позитивні метаболічні ефекти: збільшує окислення вільних жирних кислот (ВЖК) в 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 фосфорилування тирозину інсулінового рецептора 1 типу, так і опосередковано - через збільшення окислення ВЖК в печінці [9, 11]. За даними досліджень, рівень адипонектину позитивно корелює з чутливістю периферичних тканин до інсуліну і негативно - 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 антиапоптотичної дій [3, 17].

Велика увага сьогодні прикута до розробки оптимальних схем лікування НАЖХП у поєднанні з різними компонентами МС, у тому числі і артеріальною гіпертензією. Доведено, що у пацієнтів з МС одними з найбільш ефективних та безпечних препаратів є інгібітори АПФ, до яких відноситься лізіноприл, препарат з нирковим шляхом виведення. Дуже важливим патогенетичним чинником НАЖХП є дисліпідемія, та сьогодні в першу чергу рекомендовано використовувати статини при лікуванні НАЖХП [12]. Переконливі позитивні результати отримані при комбінуванні статинів та урсодезиксихолієвої кислоти (УХДК) [4, 5]. УХДК відома своїми гепатопротекторними, антифібротичними та антиапоптотичними ефектами [5, 6, 19].

Також є переконливі дані стосовно позитивних ефектів омега-3-поліненасичених жирних кислот (О-3ПНЖК) у лікуванні як НАЖХП, так і ГХ [13, 14, 18]. У 2007 році було проведено одиночне сліпе, рандомізоване, пілотне дослідження, в якому розглядався вплив О-3ПНЖК на сироваткові рівні адипонектину у 52 японських пацієнтів з ОЖ і ознаками МС [10]. Частина пацієнтів отримувала тільки дієтичні рекомендації, друга частина - додатково 1,8 г О-3ПНЖК протягом 3 місяців. Відзначено збільшення адипонектину плазми в групі прийому О-3ПНЖК, але стан печінки не досліджувався.

Мета - дослідити базовий рівень та динаміку показників ліпідного, вуглеводного обміну, адипонектину та прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІІ-6) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ при використанні комбінованої терапії.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось на базі гастроентерологічного відділення та поліклініки ДУ „Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України”. Лабораторні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії ДУ „Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України” та лабораторії «Альфа-лабсервіс», м. Харків. Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики.

Об'єктом дослідження були група хворих на НАЖХП з ГХ II стадії, 2 ступеню (88 пацієнтів), які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. Серед обстежених було 49 чоловіків (55,68%) та 39 жінок (44,32%). Середній вік складав ($51,3 \pm 6,2$) років.

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 включалися пацієнти з наявністю хвороби Коновалова-Вільсона, ідіопатичного гемохроматозу, природженою недостатністю $\alpha 1$ -антитрипсина.

Контрольну групи склали 30 здорових донорів аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі.

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

Для діагностики стеатозу печінки використовували ультразвуковий метод дослідження. Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковій діагностичній системі „GE”, США, конвексним мультисигментним датчиком (2-5) МГц.

Біохімічні показники крові визначалися за стандартними загальноприйнятими методиками.

Стан вуглеводного обміну оцінювали у хворих за рівнем глікемії натще та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Концентрацію глюкози у зразках венозної крові визначали фотометричним методом (автоматичний біохімічний аналізатор – фотометр загального призначення „Humalyzer 2000”, Німеччина). Для оцінки довгострокової компенсації вуглеводного обміну визначали концентрацію HbA_{1c} з використанням набору “Реагент” (Україна) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та загального гемоглобіну за допомогою спектрофотометра „Specol-11” (Німеччина). Також за допомогою радіоімунологічного методу визначали рівні імунореактивного інсуліну з використанням стандартних наборів "РІО-ИНС-ПГ125І" виробництва "ХОПИБОХ" (Білорусь).

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

Шляхом проведення імуноферментного аналізу з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія) визначали концентрації 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:

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

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 “Cormay” (Німеччина).

У дослідження не включалися хворі із цукровим діабетом 1 та 2 типу, іншими дифузними та вогнищевими захворювання печінки (вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки, цироз печінки та інші), наявністю іншої

супутньої патології у пацієнтів на НАЖХП: ішемічна хвороба серця (ІХС), ревматичні вади серця, онкологічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, ХСН II Б – III стадії, АГ 1 та 3 ступеню, ГХ I та III стадії, ехонегативністю, вагітністю та лактацією, відмовою від дослідження.

На другому етапі роботи було проведено відкрите проспективне рандомізоване дослідження тривалістю 12 місяців з вивчення ефективності комбінованої терапії. Методом блокової рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел пацієнти з НАЖХП та ГХ (n = 88) були розділені на дві групи. Пацієнти групи I (n = 44) отримували лізіноприл 10 мг/д та аторвастатин 10-20 мг/добу. Пацієнти групи II (n = 44) отримували лізіноприл 10 мг/д та аторвастатин 10-20 мг/добу у поєднанні з О-3ПНЖК 2 г/д та УДХК 10 мг/кг/д. Тривалість лікування складала 12 місяців. Всім давалися рекомендації по раціональному харчуванню, окрім того рекомендувалося розширення аеробних фізичних навантажень.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel та STATISTICA (version 6.1.) з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниці при парних змінах показників використовували критерій t - Стьюдента. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їхнє обговорення

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

Оцінка показників АТ, вуглеводного профілю і ліпідного профілю у обстежених пацієнтів показала, що за всіма показниками групи 1 та 2 достовірно ($p < 0,001$) відрізнялася від контрольної (таблиця 1).

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

Показники	Група 1	Група 2	Контрольна група,
-----------	---------	---------	-------------------

	НАЖХП+ГХ, n=44	НАЖХП+ГХ, n=44	n=30
Систолічний АТ, мм рт. ст.	167,3± 6,22*	170,95± 6,75**	128,00± 6,35
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	106,45± 7,26*	103,9± 6,64**	82,57± 7,15
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,82 ± 0,23*	5,71 ± 0,31**	4,32 ± 0,47
НbA1c, %	6,12 ± 0,28*	6,25 ± 0,24**	4,98 ± 0,35
Інсулін, мкОд/мл	15,6 ± 1,74*	14,67 ± 1,81**	5,2 ± 1,5
НОМА-IR	4,3 ± 1,02*	4,25 ± 0,98**	1,4 ± 1,2
ЗХС, ммоль/л	5,77 ± 0,26*	5,58 ± 0,46**	4,37 ± 0,16
ТГ, ммоль/л	3,05 ± 0,58*	3,31 ± 0,69**	1,13 ± 0,29
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,97 ± 0,15*	0,93 ± 0,12**	0,54 ± 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,85 ± 0,07*	0,89 ± 0,04**	1,77 ± 0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,91 ± 0,21*	3,79 ± 0,23**	2,06 ± 0,21
Адипонектин, нг/мл	6,48 ± 0,21*	6,39 ± 0,18**	9,81 ± 0,13
ФНП-α, пг/мл	8,1 ± 0,67*	8,5 ± 0,55**	0,56 ± 0,11*
ІЛ-6, пг/мл	17,67 ± 1,84*	17,92 ± 2,1**	2,48 ± 0,1*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групою 1 і контрольною групою; ** – статистично значущі відмінності між групою 2 і контрольною групою.

Слід відзначити достовірне зменшення рівня адипонектину та підвищення рівнів прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-6 у пацієнтів основної групи, що співпадає з даними інших дослідників [3, 11].

Асоціації варіативності показників вуглеводного профілю і рівня адипонектину зі зміною індексу маси тіла (ІМТ) досліджувалися на підставі проведення порівняльних оцінок зазначених показників між пацієнтами з ОЖ та без ОЖ (ІМТ ≥ 30) (таблиця 2).

Таблиця 2. Вміст адипонектину, прозапальних цитокінів і показники вуглеводного обміну у пацієнтів основної групи в залежності від ІМТ

Показники	Основна група НАЖХП + ГХ, n=88
-----------	-----------------------------------

	Підгрупа А без ОЖ, n=23	Підгрупа В з ОЖ, n=65
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,12 ± 0,29	5,95 ± 0,21*
НbA1c, %	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: * – статистично значущі відмінності між А і В підгрупами пацієнтів основної групи.

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ в поєднанні з ОЖ були виявлені більш істотні негативні зміни досліджених показників (таблиця 2). Так відзначено достовірне ($p < 0,001$) зростання рівнів глюкози і НbA1c при $IMT \geq 30$. Подібні зміни були характерні також для інсуліну і НОМА-IR ($p < 0,001$).

Щодо вмісту адипонектину, то у хворих з ОЖ був достовірно ($p < 0,001$) нижчим ($6,22 \pm 0,14$) нг/мл, ніж у хворих без ОЖ – ($7,1 \pm 0,13$) нг/мл.

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

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

Збільшення концентрації ФНП-α у крові відзначається на різних етапах розвитку запальних процесів, у тому числі і при неалкогольному стеатогепатиті. ФНП-α 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 розглядається як біологічно активний цитокін, який бере участь у координації взаємозв'язків між жировою тканиною та інсулін-чутливими

органами і тканинами [3]. Крім того, в адипоцитах вісцеральної жирової тканини найбільш виражена експресія ФНП- α , тому у пацієнтів з ОЖ ними продукується надмірна кількість зазначеного цитокіну.

У групі В нами була виявлений помірний позитивний кореляційний зв'язок рівня адипонектину з концентрацією ХС ЛПВЩ в сироватці крові ($r = 0,44$; $p = 0,012$), що, може свідчити про поєднане зниження таких протективних факторів, як адипонектин і ХС ЛПВЩ, при наявності абдомінального ОЖ та ІР у пацієнтів з НАЖБП та ГХ.

Встановлені також значущі помірні негативні кореляції рівня адипонектину з показниками ІР: індексом НОМА-ІР ($r = - 0,43$; $p = 0,028$) і концентрацією інсуліну ($r = - 0,37$; $p = 0,021$), що може підтверджувати дані про роль гіпоадипонектинемії у розвитку ІР.

У результаті порівняльної оцінки вмісту ФНП- α у групах обстеження (таблиця 2) встановлено, що вміст ФНП- α у хворих на підгрупі А ($8,1 \pm 0,54$) пг/мл був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, ніж у підгрупі В ($9,3 \pm 0,63$) пг/мл. При цьому ці показники значно відрізнялися від показників контрольної групи ($p < 0,001$).

Для іншого цитокіну ІЛ-6 були характерні подібні зміни його рівнів у групах дослідження, як і для ФНП- α . Так пацієнти обох груп мали достовірно ($p < 0,001$) вищі значення ІЛ-6 порівняно з контрольною групою (таблиця 2). Зміни ІЛ-6 можна пояснити його мультифакторністю та широким спектром біологічної дії. ІЛ-6 виробляється фібробластами, ендотеліоцитами, моноцитами та, в тому числі, адипоцитами. У жировій тканині виробляється близько 15–35% загальної кількості ІЛ-6 [2]. Саме тому розвиток ІР пов'язують також з ІЛ-6, і за даними багатьох досліджень зазначений цитокін асоціюється з розвитком метаболічних порушень [3, 7, 11].

Подібно до змін концентрацій ФНП- α , встановлено також збільшення рівнів ІЛ-6 при зростанні ІМТ. Зазначені зміни також можуть бути пояснені збільшенням продукції ІЛ-6 адипоцитами при ОЖ.

На наступному етапі проводили аналіз отриманих даних після 12 місячного лікування згідно описаних схем. Слід відзначити, що позитивні зміни були отримані в обох групах хворих.

На даному етапі дослідження було обстежено 42 пацієнта групи 1 та 41 пацієнт з групи 2. Три пацієнта було виключено із дослідження. У двох пацієнтів виник сухий кашель, що потребувало заміни лізіноприла, та 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 (таблиці 3 та 4). Достовірної різниці між показниками САТ та ДАТ у двох досліджених групах досягнуто не було ($p > 0,05$). У 5 пацієнтів групи 1, та 4 пацієнтів групи 2 додатково призначався індапамід 2,5 мг для досягнення необхідних показників АТ.

У групі 1 спостерігалось покращення показників вуглеводного обміну. Достовірна різниця була отримана стосовно HbA1c, НОМА-IR та інсуліну (таб. 3). Так показник індексу НОМА до лікування складав $4,3 \pm 1,02$, після лікування $3,1 \pm 0,98$ ($p < 0,05$). У першу чергу ці зміни ми пов'язуємо зі зниження маси тіла на тлі дієти та оптимізації фізичної активності пацієнтів, які також описані в літературі [1, 2].

Крім поліпшення параметрів вуглеводного обміну, комбінована терапія протягом 1 року супроводжувалася вираженими позитивними змінами з боку ліпідного спектра крові (таб. 3). Ці результати пов'язані в першу чергу з гіполіпідемічним ефектом аторвастатина. Так в результаті лікування значно знизилися показники загального холестерина (ЗХС)- з $(5,77 \pm 0,26)$ до $(5,05 \pm 0,16)$ ммоль/л ($p < 0,001$) та ХС ЛПНЩ – з $(3,91 \pm 0,21)$ до $(2,54 \pm 0,21)$ ммоль/л ($p < 0,001$). Крім того спостерігалось підвищення концентрації ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Динаміка показників, що досліджувались, у обстежених пацієнтів групи 1

Показники	Група 1 до лікування, n=44	Група 1 після лікування, n=42
Систолічний АТ, мм рт. ст.	167,3± 6,22**	134,4± 5,27
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	106,45± 7,26**	86,3± 6,32
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,82 ± 0,23	5,43 ± 0,17
НbA1c, %	6,12 ± 0,28*	5,64 ± 0,19
Інсулін, мкОд/мл	15,6 ± 1,74*	11,2 ± 1,34
НОМА-ІR	4,3 ± 1,02*	3,1 ± 0,98
ЗХС, ммоль/л	5,77 ± 0,26**	5,05 ± 0,16
ТГ, ммоль/л	3,05 ± 0,58**	2,12 ± 0,29
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,97 ± 0,15**	0,64 ± 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,85 ± 0,07*	1,07 ± 0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,91 ± 0,21**	2,54 ± 0,21
Адипонектин, нг/мл	6,48 ± 0,21**	7,82 ± 0,15
ФНП-α, пг/мл	8,1 ± 0,67*	6,7 ± 0,21
ІЛ-6, пг/мл	17,67 ± 1,84*	13,97 ± 1,61

Примітка: * – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$); ** – статистично значущі відмінності ($p < 0,001$).

При аналізі показників ліпідного, вуглеводного профілів та АТ у пацієнтів групи 2 відзначалася більш значна динаміка показників (табл. 4). Достовірної різниці було досягнуто абсолютно за всіма показниками. Слід відзначити значно більший регрес показника ТГ порівняно з групою 1, який знизився більше ніж вдвічі ($p < 0,001$). Ця різниця пов'язана в першу чергу з впливом ОЗ-ПНЖК, які в першу чергу знижують рівні ТГ [16]. Також більш суттєвий гіполіпідемічний ефект імовірно був досягнутий завдяки більш значному підвищенню адипонектину, що описано в інших дослідженнях. Так дослідження Yamamoto Y. і співавторів показали, що адипонектин має виражену ліпопротективну дію, яка полягає у зниженні синтезу тригліцеридів і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [17].

Таблиця 4. Динаміка показників, що досліджувались, у обстежених пацієнтів групи 2

Показники	Група 2 до лікування, n=44	Група 2 після лікування, n=41
Систолічний АТ, мм рт. ст.	170,95± 6,75**	131,2± 4,98
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	103,9± 6,64**	82,9± 5,21
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,71 ± 0,31**	5,24 ± 0,14
НbA1c, %	6,25 ± 0,24**	5,64 ± 0,19
Інсулін, мкОд/мл	14,67 ± 1,81**	10,1 ± 0,97
НОМА-IR	4,25 ± 0,98**	2,39 ± 0,89
ЗХС, ммоль/л	5,58 ± 0,46**	4,37 ± 0,18
ТГ, ммоль/л	3,31 ± 0,69**	1,43 ± 0,23
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,93 ± 0,12**	0,57 ± 0,06
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,89 ± 0,04**	1,35 ± 0,09
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,79 ± 0,23**	2,02 ± 0,25
Адипонектин, нг/мл	6,39 ± 0,18**	9,43 ± 0,11
ФНП-α, пг/мл	8,5 ± 0,55**	4,1 ± 0,56
ІЛ-6, пг/мл	17,92 ± 2,1**	9,2 ± 0,73

Примітка: ** – статистично значущі відмінності ($p < 0,001$).

За нашими даними найбільш суттєвого підвищення адипонектину та зниження показників прозапальних цитокінів було досягнуто у групі 2. Так адипонектин при додаванні в основну схему лікування УДХК та ОЗ-ПНЖК достовірно підвищився з (6,39 ± 0,18) нг/мл до (9,43 ± 0,11) нг/мл ($p < 0,001$). Між тим ФНП-α знизився з (8,5 ± 0,55) пг/мл до (4,1 ± 0,56) пг/мл ($p < 0,001$), а ІЛ-6 - з (17,92 ± 2,1) пг/мл до (9,2 ± 0,73) пг/мл ($p < 0,001$).

При порівнянні двох схем терапії слід відзначити динаміку показника адипонектину, який є дуже важливим у патогенезі НАЖХП [3, 8]. За даними досліджень, рівень адипонектину може виступати в якості прогностичного фактора НАЖХП та визначати динаміку її прогресування [8, 11].

У нашому дослідженні значно кращого результату було досягнуто при призначенні комплексної терапії з використанням УХДК та ОЗ-ПНЖК – група 2. Так вдалося підвищити рівень адипонектину на 47,57% порівняно з 20,67% у першій групі ($p < 0,001$).

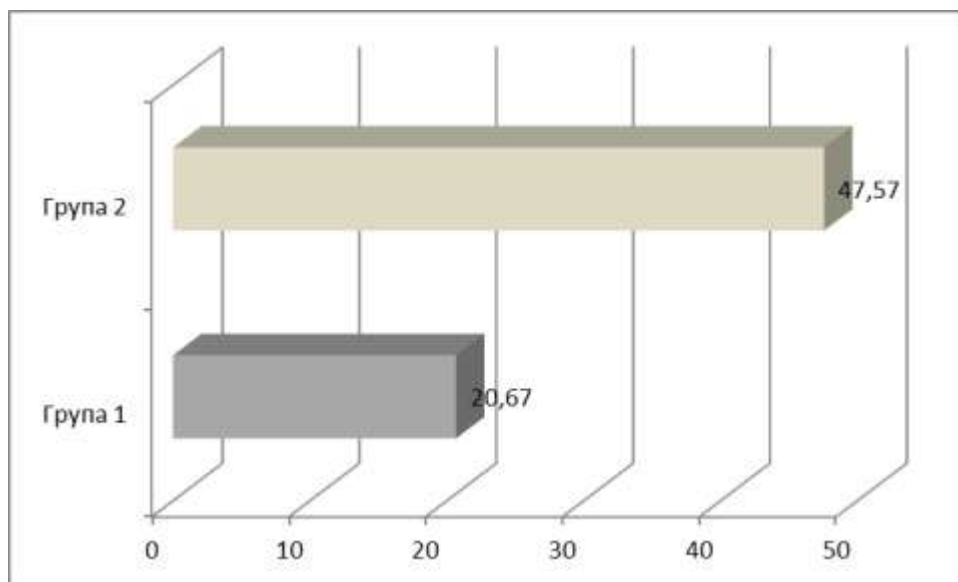


Рис. 1. Порівняльний аналіз динаміки зростання рівня адипонектину в групі 1 ($n = 42$) і групі 2 ($n = 41$)

Отримані результати стосовно позитивного впливу УХДК та рівні адипонектину та прозапальних цитокінів при НАЖХП у складі комбінованої подібні до результатів Valmer M.L. (2008), показали позитивний вплив застосування УДХК в поєднанні з вітаміном Е не тільки на печінкові проби, а й на рівні адипонектину, резистину, лептину, ФНП- α [6].

У цілому переносимість призначених схем була хорошою, побічні ефекти відзначалися у 5 з 87 пацієнтів (5,75%) та у більшості носили транзиторний характер. У 2 пацієнтів виник сухий кашель і вони припинили участь в дослідженні, у 2 пацієнтів з групи 1 було транзиторне підвищення печінкових проб у порівнянні з вихідними показниками і у 1 пацієнта була кропив'янка, що вимагало додаткового призначення антигістамінних препаратів.

Висновки

Для пацієнтів з НАЖХП та ГХ є характерними порушення показників ліпідного та вуглеводного обмінів, підвищення прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) та зниження адипонектину.

Метаболічний профіль є гіршим у пацієнтів з НАЖХП та ГХ у поєднанні з ожирінням.

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

Комбінована терапія, що включає прийом аторвастатину, лізиноприлу, УДХК і ОЗ-ПНЖК в поєднанні з модифікацією способу життя у пацієнтів з НАЖБП і ГХ у порівнянні з прийомом лізиноприлу і аторвастатину з поєднанні з немедикаментозної терапією, є більш ефективною для лікування і корекції асоційованих з НАЖХП метаболічних порушень, оскільки призводить до більш значущого поліпшення показників вуглеводного, ліпідного обміну, а також адипонектину і прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6), що в сукупності може сприяти зниженню загального кардіометаболічного ризику і поліпшення прогнозу життя у пацієнтів з НАЖХП і ГХ.

Список літератури

- 1) Бабак О. Я., Андрєєва 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., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты – Киев: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
- 3) Буеверов А.О., Богомоллов П.О. "Цитокиновый взрыв" и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита. // Клин. 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 // Российские медицинские 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) Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. – 2015. - Vol. 62 (1 Suppl). - S47-64.
- 8) 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.
- 9) Cnop M., Havel P., Utzschneider K. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma 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. and 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., Lin H., Yang S. 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. Investig. 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 at al. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* – 2013. - Vol.13. - P. 140-152.

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

К.О. Просолєнко

Харківський національний медичний університет

Мета - дослідити базовий рівень та динаміку показників ліпідного, вуглеводного обміну, адипонектину та прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ при використанні комбінованої терапії.

Матеріали та методи. Обстежено 88 пацієнтів з НАЖХП з ГХ II стадії, 2 ступеню, що знаходились на лікуванні у ДУ „Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України. Серед обстежених було 49 чоловіків (55,68%) та 39 жінок (44,32%). Середній вік складав (51,3±6,2) років. Контрольну групи склали 30 здорових донорів аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі. Вивчали показники ліпідного, вуглеводного обмінів, АТ, УЗД печінки та інших органів ШКТ, визначення адипонектину та прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) загальноприйнятими методами. Пацієнти з НАЖХП та ГХ (n = 88) були розділені на дві групи. Пацієнти групи I (n = 44) отримували лізіноприл 10 мг/д та аторвастатин 10-20 мг/добу. Пацієнти групи II (n = 44) отримували лізіноприл 10 мг/д та аторвастатин 10-20 мг/добу у поєднанні з О-3ПНЖК 2 г/д та УДХК 10 мг/кг/д. Тривалість лікування складала 12 місяців. Всім давалися рекомендації по раціональному харчуванню, окрім того рекомендувалося розширення аеробних фізичних навантажень.

Результати. У пацієнтів з НАЖХП та ГХ виявлено порушення показників ліпідного та вуглеводного обмінів, підвищення прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) та зниження адипонектину. Метаболічний профіль є гіршим у пацієнтів з НАЖХП та ГХ у поєднанні з ожирінням. У нашому дослідженні значно кращого результату було досягнуто при призначенні комплексної терапії з використанням УХДК та О3-ПНЖК – група 2. Значно кращі результати ніж у групі 1 були отримані стосовно триглицеридів, ФНП- α та ІЛ-6. Вдалося підвищити рівень адипонектину на 47,57% порівняно з 20,67% у першій групі (p<0,001).

Висновки. Комбінована терапія, що включає прийом аторвастатину, лізіноприлу, УДХК і О3-ПНЖК в поєднанні з немедикаментозною терапією у пацієнтів з НАЖБП і ГХ у порівнянні з прийомом лізіноприлу і 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 і поліпшення прогнозу життя у пацієнтів з НАЖХП і ГХ.

К.А. Просоленко

Харьковский национальный медицинский университет

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

Цель - исследовать базовый уровень и динамику показателей липидного, углеводного обмена, адипонектина и провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) у пациентов с НАЖБП и ГБ при использовании комбинированной терапии.

Материалы и методы. Обследовано 88 пациентов с НАЖБП с ГБ II стадии, 2 степени, находящихся на лечении в ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины». Среди обследованных было 49 мужчин (55,68%) и 39 женщин (44,32%). Средний возраст составил ($51,3 \pm 6,2$) лет. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров аналогичной возрастной категории мужского и женского пола. Изучали показатели липидного, углеводного обменов, АД, УЗИ печени и других органов ЖКТ, определение адипонектина и провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) общепринятыми методами. Пациенты с НАЖБП и ГБ ($n = 88$) были разделены на две группы. Пациенты группы I ($n = 44$) получали лизиноприл 10 мг/д и аторвастатин 10-20 мг/сут. Пациенты группы II ($n = 44$) получали лизиноприл 10 мг/д и аторвастатин 10-20 мг/сут в сочетании с О-3ПНЖК 2 г/д и УДХК 10 мг/кг/сут. Продолжительность лечения составляла 12 месяцев. Всем давались рекомендации по рациональному питанию, кроме того рекомендовалось расширение аэробных физических нагрузок.

Результаты. У пациентов с НАЖБП и ГБ выявлены нарушения показателей

липидного и углеводного обменов, повышение провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) и снижение адипонектина. Метаболический профиль является худшим у пациентов с НАЖБП и ГБ в сочетании с ожирением. В нашем исследовании значительно лучше результат был достигнут при назначении комплексной терапии с использованием УХДК и ОЗ-ПНЖК - группа 2. Значительно лучшие результаты чем в группе 1 были получены по показателям триглицеридов, ФНО- α и ИЛ-6. Удалось повысить уровень адипонектина на 47,57% по сравнению с 20,67% в группе 1 ($p < 0,001$).

Выводы. Комбинированная терапия, включающая прием аторвастатина, лизиноприла, УДХК и ОЗ-ПНЖК в сочетании с немедикаментозной терапией у пациентов с НАЖБП и ГБ по сравнению с приемом лизиноприла и аторвастатина с сочетанием 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

K.O. Prosolenko

Kharkiv National Medical University

Dynamics of adiponectin, inflammatory cytokines, and some metabolic parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hypertension by using the combination 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 combination therapy.

Materials and methods. The study involved 88 patients with NAFLD with hypertension stage II, 2 degree, undergoing treatment in National Institute of Therapy named LT Malaya NAMS of Ukraine. Among 88 patients were 49 men (55.68%) and 39 females (44.32%). The median age was (51,3 ± 6,2) years. The control group consisted of 30 healthy volunteers of similar age category, male and female. We studied the lipid and carbohydrate metabolism, blood pressure, ultrasound of the liver, adiponectin and pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) by conventional methods. Patients with NAFLD and hypertension (n = 88) were divided into two groups. Patients 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. In patients with NAFLD and hypertension abnormalitis of lipid and carbohydrate metabolism, increasing pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) and a decreasing of adiponectin were indicated. Metabolic profile in patients with NAFLD and hypertension combined with obesity was worse. In our study, significantly better result was achieved when assigning complex therapy using UDCA and omega-3 fatty acids - group 2. Significantly better results than were achieved in group 2 in triglycerides, TNF- α and IL-6. In group 2 was possible to increase the level of adiponectin of 47.57% compared with 20.67% in group 1 (p <0.001).

Conclusions. Combination therapy comprising atorvastatin, lisinopril, UDCA and omega-3 fatty acids in combination with non-drug therapy in patients with NAFLD and hypertension compared with taking lisinopril and atorvastatin combination with non-drug therapy is more effective for the treatment and correction associated with NAFLD metabolic disorders that can help reduce the overall cardiometabolic risk and improving life prognosis in patients with NAFLD and hypertension.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, adiponectin, proinflammatory factors