



К. О. Просоленко, Г. Ю. Панченко, М. О. Візір
Харківський національний медичний університет

Оцінка ефективності схем тривалого комплексного лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією

Мета — оцінити ефективність та безпечність застосування оригінальних схем комплексного лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією (РПАГ).

Матеріали та методи. Обстежено 45 хворих на НАЖХП з РПАГ 2 ступеня. Для діагностики стану печінки використовували ультразвуковий метод дослідження. У всіх пацієнтів стеатоз, запалення та фіброз печінки вивчали за допомогою тесту «ФіброМакс» (Франція). Біохімічні показники крові визначали за стандартними загальноприйнятими методиками, швидкість клубочкової фільтрації — за формулою СКД-ЕРІ, рівень цитокератину-18, адипонектину, фетуїну А, фактора некрозу пухлини α та інтерлейкіну-6 у крові — методом імуноферментного аналізу, вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та супероксиддисмутази — при проведенні спектрофотометрії. Пацієнтів розділили на дві групи. Пацієнти групи А (n=23) отримували лозартан у дозі 25–50 мг/добу, індапамід у дозі 1,5–2,5 мг і аторвастатин у дозі 10–20 мг/добу протягом 12 міс, пацієнти групи Б (n=22) — розширене комплексне лікування (РКЛ): лозартан у дозі 25–50 мг/добу, індапамід у дозі 1,5–2,5 мг і аторвастатин у дозі 10–20 мг/добу, а також препарат ω 3-поліненасичених жирних кислот у дозі 2 г/добу та урсодезоксихолевої кислоти у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу протягом 12 міс.

Результати. Обидві схеми 12-місячного комплексного лікування пацієнтів з НАЖХП та РПАГ ефективно впливали на показники артеріального тиску (АТ), вуглеводний і ліпідний обмін, ниркову функцію, показники запалення та оксидантного стресу. Статистично значущої різниці за впливом на антропометричні показники і систолічний АТ не виявлено, тоді як у групі Б зміна діастолічного АТ була статистично значущо більшою на 2,213 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Окрім аланінамінотрансферази, лабораторні показники стану печінки більшою мірою зменшувалися у пацієнтів, що отримували схему розширеного комплексного лікування (РКЛ). За рівнем γ -глутамілтранспептидази різниця зсувів становила 13,970 Од/л ($p < 0,001$), за вмістом цитокератину-18 — 58,126 Од/л ($p < 0,001$). Відзначено статистично значущо більший вплив РКЛ на фіброз, стеатоз та запалення печінки за даними тесту «ФіброМакс», різниця зсувів між групами становила 0,08 ($p < 0,01$), 0,12 ($p < 0,001$) і 0,10 ($p < 0,01$) відповідно. Результати порівняльної оцінки показників ліпідного та вуглеводного обміну були неоднорідними. Так, зсув показника загального холестерину був статистично значущо більшим у групі РКЛ (0,621 ммоль/л, $p < 0,01$), хоча зміна показника тригліцеридів була більшою ($-0,94 \pm 0,92$ ммоль/л) у цій групі, але статистично значущо не відрізнялася від зміни показника у групі А ($-0,63 \pm 0,42$ ммоль/л, $p > 0,05$). Виявлено статистично значущу різницю зсувів рівня глікозильованого гемоглобіну на користь схеми РКЛ (0,197%, $p < 0,05$). За іншими показниками ліпідного та вуглеводного обміну зафіксували тенденцію до поліпшення цих показників при використанні РКЛ, але статистично значущої різниці зсувів не виявлено ($p > 0,05$).

© 2023 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license
Отримано • Received 24/02/2023. Прийнято до опублікування • Accepted 06/03/2023

Контактна інформація

Просоленко Костянтин Олександрович, д.мед.н., проф. кафедри внутрішньої медицини № 1. E-mail: prosolenko2005@ukr.net. <http://orcid.org/0000-0002-3160-6369>

Різниця зсувів вмісту креатиніну в крові та швидкості клубочкової фільтрації була статистично значущою і становила 6,806 мкмоль/л та 6,156 мл/(хв·1,73 м²) відповідно ($p < 0,001$). Динаміка за показником мікроальбумінурії у двох групах була аналогічною ($p > 0,05$).

Висновки. Схема 12-місячного комплексного лікування з додаванням $\omega 3$ -поліненасичених жирних кислот у дозі 2 г/добу та урсодезоксихолевої кислоти у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу є ефективнішою щодо впливу на клініко-лабораторні показники.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, тривале комплексне лікування.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) останніми роками посідає провідне місце в структурі захворювань печінки в Україні та світі [4, 8]. Ця патологія тісно пов'язана з іншими хворобами, насамперед з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, патологією серцево-судинної системи та нирок [3, 4]. Також важливою є проблема артеріальної гіпертензії (АГ), на яку страждає понад 30% дорослого населення світу [21]. Серед вторинних АГ провідну роль мають ренопаренхіматозні, причинами яких найчастіше є діабетична нефропатія, хронічні гломерулонефрит та пієлонефрит [2, 21].

При плануванні та проведенні лікування хворих на НАЖХП слід урахувати метаболічні порушення, які у них майже завжди наявні [3, 8]. Пацієнти з початковими змінами печінки добре реагують на зниження маси тіла [4, 16]. При більшому ураженні печінки, явищах запалення та фіброзу, наявності коморбідності рекомендовано залучати фармакологічні засоби. З огляду на обмежену кількість препаратів з доведеною ефективністю для лікування НАЖХП, зокрема з коморбідністю, для досягнення клінічного результату часто використовують схеми лікування з поєднанням немедикаментозних заходів та індивідуально підбраної терапії [11, 22].

При призначенні антигіпертензивного лікування хворих на ренопаренхіматозну АГ (РПАГ) перевагу віддають препаратам з доведеними ренопротективними ефектами [2, 21], зокрема блокаторам рецептора ангіотензину II (лозартан). Крім того, важливими є плейотропні ефекти цих препаратів (ангіопротекторні, антифібротичні тощо). З огляду на роль порушень ліпідного обміну у розвитку та прогресуванні НАЖХП і АГ, особливо при високому або дуже високому ризику кардіоваскулярних ускладнень, використовують статини [14]. Дослідження довели, що поєднане призначення статинів та урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) має переваги зокрема щодо усунення порушень ліпідного обміну [11, 22]. Гепатопротекторні, антиапоптотичні та протифібротичні ефекти УДХК добре відомі, хоча оцінки ефективності цього препарату при НАЖХП відрізняються [9,

10]. Є дослідження, що підтверджують позитивні ефекти $\omega 3$ -поліненасичених жирних кислот ($\omega 3$ -ПНЖК) у лікуванні як НАЖХП, так і серцево-судинних захворювань [5, 18]. Максимально такі ефекти виявляються при тривалому лікуванні (12 міс та більше) [1, 18].

Мета роботи — оцінити ефективність та безпечність застосування оригінальних схем комплексного лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у відділенні гастроентерології та терапії і поліклініці Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету. Лабораторні дослідження виконано в клініко-діагностичній лабораторії Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України та лабораторії «Альфа-лаб-сервіс» (Харків).

Об'єктом дослідження була група із 45 хворих на НАЖХП з РПАГ 2 ступеня. Серед пацієнтів було 24 (53,3%) чоловіки та 21 (46,7%) жінка. Середній вік пацієнтів становив $(49,6 \pm 10,9)$ року. Пацієнти мали хронічну хворобу нирок (ХХН) не вище 3а стадії внаслідок хронічного пієлонефриту.

Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні відповідно до етичних норм Гельсінської декларації 1964 р.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) і антропометричних показників проводили за стандартними методиками.

Для діагностики стану печінки використовували ультразвуковий метод дослідження (діагностична система «Logiq 5», фірма «GE», США). У всіх пацієнтів стеатоз, запалення та фіброз печінки вивчали за допомогою тесту «ФіброМакс» (Франція).

Концентрацію загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та інші показники визначали ферментативним методом. Розраховували коефіцієнт атерогенності (КА). Решту біохімічних

показників крові (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), креатинін, глюкоза, глікозильований гемоглобін, інсулін, сечова кислота (СК)) визначали стандартними методиками. Також визначали індекс НОМА. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-ЕРІ.

Рівень цитокератину-18 (ЦК-18) у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору СК-18 (M65) Human Elisa Kit («Biotech», Китай). Для оцінки вмісту адипонектину використовували тест-систему «Avi Bion Human Adiponectin (Acpr30) Elisa Kit» («Ani Biotech Oy Orgenium Laboratories Busines Unit», Фінляндія). Рівень фетюїну А (фет-А) визначали у сироватці методом ІФА («Biovendor», Чехія), фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) — ІФА з використанням наборів «Вектор-Бест» (РФ), прооксидантні показники (малоновий діальдегід (МДА) та дієнові кон'югати (ДК)) і показник антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза (СОД)) — при проведенні спектрофотометрії, мікроальбумінурію (МАУ) — за допомогою набору «BioSystems» (Іспанія).

Другим етапом проведено відкрите проспективне рандомізоване дослідження тривалістю 12 міс для вивчення ефективності комбінованої терапії. Методом блокової рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел пацієнтів з НАЖХП та РПАГ ($n = 45$) розподілили на дві групи. Пацієнтам групи А ($n = 23$) призначали трикомпонентну схему комплексного лікування (ТКЛ): лозартан у дозі 25–50 мг/добу, індапамід у дозі 1,5–2,5 мг і аторвастатин у дозі 10–20 мг/добу протягом 12 міс. Хворі з наявністю ознак гепатиту (8 осіб) додатково протягом 1 міс отримували УДХК 10 мг/кг маси тіла на добу. Пацієнтам групи Б ($n = 22$) призначали розширене комплексне лікування (РКЛ): лозартан у дозі 25–50 мг/добу, індапамід у дозі 1,5–2,5 мг і аторвастатин у дозі 10–20 мг/добу, а також препарат ω 3-ПНЖК у дозі 2 г/добу та УДХК у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу протягом 12 міс. Використовували комплексний препарат ω 3-ПНЖК (у 1000 мг міститься 300 мг ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК), 200 мг докозагексаєнової кислоти (ДГК), 498 мг інших жирних кислот, 2 мг α -токоферолу).

Усім пацієнтам проводили інструктаж щодо раціонального харчування і аеробних фізичних навантажень.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою комп'ютерних програм Microsoft

Excel та Statistica з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Для оцінки статистичної значущості різниці застосовували t -критерій Стьюдента. Розраховували середню арифметичну величину та стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

На початковому етапі (до лікування) у більшості пацієнтів виявляли надлишкову масу тіла або ожиріння I–II ступеня. Також спостерігали явища дисліпідемії, гіперінсулінемії, гіпоадипонектинемії, підвищення показників оксидантного стресу, зниження ниркової функції, апоптозу та запалення. Більшість хворих мали ознаки мінімального або помірного фіброзу і запалення печінки за результатами тесту «ФіброМакс».

Проведено порівняльну оцінку ефективності двох схем тривалого комплексного лікування на базі лозартану у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та РПАГ.

Трикомпонентна схема комплексного лікування виявилася досить ефективною. На тлі статистично значущого зниження індексу маси тіла (ІМТ) та індексу талія–стегно (ІТС), було досягнуто цільових рівнів АТ. Зміни показників систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) були статистично значущими ($p < 0,001$) (табл. 1).

Значно поліпшувалися показники ліпідного обміну. Статистично значуще знизився вміст ЗХС, ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ). Таку саму тенденцію спостерігали щодо показників вуглеводного обміну (див. табл. 1). Зниження показника глюкози в крові становило ($0,55 \pm 0,43$) ммоль/л ($p < 0,001$), інсуліну в крові — ($4,95 \pm 1,12$) мкОд/мл ($p < 0,001$), НОМА — ($1,54 \pm 0,51$) ($p < 0,001$), глікозильованого гемоглобіну — ($0,79 \pm 0,24$)% ($p < 0,001$).

Під впливом схеми ТКЛ поліпшувалася ниркова функція. Так, ШКФ статистично значущо зростала до ($76,78 \pm 14,03$) мл/(хв \cdot $1,73$ м²) ($p < 0,001$). Майже втричі зменшилася кількість пацієнтів з МАУ ($p < 0,01$).

Зменшувалися лабораторні ознаки оксидантного стресу: зсув МДА становив ($-9,90 \pm 3,67$) нмоль/мл ($p < 0,001$), ДК — ($-8,45 \pm 0,95$) нмоль/мл ($p < 0,001$).

Протизапальний ефект схеми був значущим. Статистично значуще знизився вміст ІЛ-6 та ФНП- α . Відзначено статистично значущі позитивні зміни показників адипонектину та фетюїну А.

Зменшення рівня СК з ($373,17 \pm 67,23$) до ($317,79 \pm 57,58$) мкмоль/л ($p < 0,001$), імовірно, пов'язане з дією лозартану.

Таблиця 1. Динаміка клініко-лабораторних показників у групі А

Показник	До лікування	Після лікування	Зсув
ГТС	1,02 ± 0,04	0,98 ± 0,05*	-0,04 ± 0,04
ІМТ, кг/м ²	30,70 ± 2,43	28,89 ± 3,00*	-1,81 ± 1,25
САТ, мм рт. ст.	172,48 ± 4,67	130,35 ± 4,51*	-42,13 ± 2,42
ДАТ, мм рт. ст.	101,52 ± 4,00	78,83 ± 3,74*	-22,70 ± 1,79
АСТ, Од/л	62,96 ± 39,39	51,62 ± 32,30*	-11,33 ± 7,09
АЛТ, Од/л	61,65 ± 30,29	42,41 ± 8,63**	-19,25 ± 25,43
ГГТП, Од/л	69,50 ± 30,19	44,13 ± 7,35*	-39,87 ± 7,35
ЗХС, ммоль/л	6,13 ± 0,81	4,97 ± 0,34*	-1,15 ± 0,76
ТГ, ммоль/л	2,68 ± 0,87	2,05 ± 0,96*	-0,63 ± 0,42
ЛПДНГ, ммоль/л	1,08 ± 0,71	0,65 ± 0,14**	-0,44 ± 0,59
ЛПВГ, ммоль/л	1,19 ± 0,32	1,31 ± 0,15***	0,12 ± 0,21
ЛПНГ, ммоль/л	4,12 ± 0,92	2,53 ± 0,20*	-1,60 ± 0,83
КА	4,53 ± 1,78	2,85 ± 0,51*	-1,68 ± 1,48
Глюкоза в крові, ммоль/л	5,73 ± 0,56	5,18 ± 0,21*	-0,55 ± 0,43
Інсулін, мкОд/мл	16,08 ± 2,18	11,13 ± 1,31*	-4,95 ± 1,12
НОМА	4,11 ± 0,75	2,56 ± 0,34*	-1,54 ± 0,51
Глікозильований гемоглобін, %	6,19 ± 0,18	5,39 ± 0,18*	-0,79 ± 0,24
Креатинін, мкмоль/л	100,35 ± 10,26	95,56 ± 10,00*	-4,74 ± 1,45
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	72,53 ± 13,45	76,78 ± 14,03*	4,26 ± 1,33
МДА, нмоль/мл	39,56 ± 1,51	29,66 ± 3,11*	-9,90 ± 3,67
СОД, од/(мг Нв · хв)	25,06 ± 1,82	30,70 ± 2,31*	5,64 ± 0,80
ДК, нмоль/мл	38,44 ± 2,70	29,99 ± 2,40*	-8,45 ± 0,95
ІЛ-6, пг/мл	21,34 ± 3,33	13,26 ± 1,10*	-8,08 ± 3,04
ФНП-α, пг/мл	11,59 ± 2,20	6,18 ± 0,44*	-5,40 ± 1,98
Адипонектин, нг/мл	6,30 ± 0,44	7,73 ± 0,34*	1,43 ± 0,32
Фетуїн А, нг/мл	302,41 ± 29,70	262,12 ± 23,56*	-40,29 ± 11,81
ЦК-18, Од/л	318,60 ± 57,61	265,93 ± 48,06*	-52,67 ± 18,45
СК, мкмоль/л	373,17 ± 67,23	317,79 ± 57,58*	-55,38 ± 15,78
МАУ	19 (82,61 %)	7 (30,43 %)**	-12 (-52,18 %)

Примітка. Різниця щодо показників до лікування статистично значуща: * p < 0,001; ** p < 0,01; *** p < 0,05.
ЛПДНГ — ліпопротеїни дуже низької густини; ЛПВГ — ліпопротеїни високої густини.

Відзначено позитивну динаміку лабораторних маркерів ураження печінки. Статистично значущо знижувалися показники трансаміназ, ГГТП та ЦК-18. Динаміка останнього показника, який є маркером фіброзу і апоптозу печінки, була досить значною, переважно за рахунок осіб, яким вдалося максимально схуднути.

При використанні схеми ТКЛ показники «ФіброТесту» та «СтеатоТесту» статистично значущо не зменшилися, але зменшення показника «АктіТесту» було статистично значущим (p < 0,05; рис. 1).

Вивчення клініко-лабораторних показників групи Б (табл. 2) виявило, що ІМТ зменшувався з (31,31 ± 3,52) до (29,67 ± 3,56) кг/м² (p < 0,001). Як і в групі А, досягнуто цільових рівнів офісного АТ.

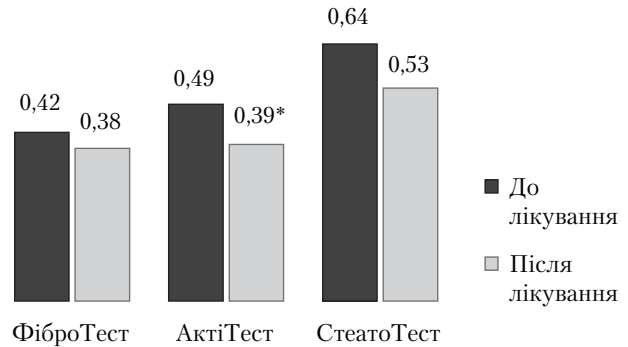
Усі показники ліпідного та вуглеводного обміну значно поліпшилися. Вміст ТГ зменшився майже вдвічі (з (2,00 ± 1,18) до (1,05 ± 0,31) ммоль/л, p < 0,001), ЗХС — з (6,02 ± 0,83) до (4,25 ± 0,31) ммоль/л (p < 0,001). НОМА до лікування становив 3,97 ± 0,77, після лікування — 2,32 ± 0,23 (p < 0,001), що, на нашу думку, позитивно впливало на всі метаболічні порушення.

У пацієнтів із ХХН та РПАГ особливу увагу слід приділяти контролю за функцією нирок, а препарати призначати з урахуванням нефропротекторного ефекту. У хворих групи Б зміна ШКФ була статистично значущою.

Показники перекисного окиснення ліпідів значно зменшилися. Поліпшився показник антиоксидантного захисту. Також зменшилися показники прозапальних цитокінів.

Рівень фетуїну А статистично значущо зменшився, адипонектину – зріс.

Значно змінився показник СК, а також показники трансаміназ, ГГТП. Зсув ГГТП



* Різниця статистично значуща ($p < 0,05$).

Рис. 1. Динаміка показників «ФіброМаксу» у групі А

Таблиця 2. Динаміка клініко-лабораторних показників у групі Б

Показник	До лікування	Після лікування	Зсув
ІТС	$0,99 \pm 0,09$	$0,96 \pm 0,08^*$	$-0,03 \pm 0,03$
ІМТ, кг/м ²	$31,31 \pm 3,52$	$29,67 \pm 3,56^*$	$-1,65 \pm 1,56$
САТ, мм рт. ст.	$171,14 \pm 5,05$	$129,82 \pm 4,70^*$	$-41,32 \pm 3,51$
ДАТ, мм рт. ст.	$101,91 \pm 3,52$	$77,00 \pm 3,68^*$	$-24,91 \pm 2,49$
АСТ, Од/л	$49,82 \pm 27,62$	$27,15 \pm 5,65^*$	$-22,67 \pm 25,47$
АЛТ, Од/л	$58,91 \pm 31,16$	$26,33 \pm 4,20^*$	$-32,58 \pm 29,07$
ГГТП, Од/л	$75,41 \pm 39,70$	$30,16 \pm 6,22^*$	$-53,84 \pm 6,22$
ЗХС, ммоль/л	$6,02 \pm 0,83$	$4,25 \pm 0,31^*$	$-1,77 \pm 0,62$
ТГ, ммоль/л	$2,00 \pm 1,18$	$1,05 \pm 0,31^*$	$-0,94 \pm 0,92$
ЛПДНГ, ммоль/л	$0,81 \pm 0,44$	$0,62 \pm 0,13^{***}$	$-0,18 \pm 0,34$
ЛПВГ, ммоль/л	$1,26 \pm 0,38$	$1,37 \pm 0,19^{***}$	$0,11 \pm 0,24$
ЛПНГ, ммоль/л	$3,78 \pm 0,91$	$2,10 \pm 0,24^*$	$-1,67 \pm 0,78$
КА	$4,10 \pm 1,40$	$2,15 \pm 0,43^*$	$-1,95 \pm 1,06$
Глюкоза в крові, ммоль/л	$5,65 \pm 0,45$	$5,07 \pm 0,12^*$	$-0,58 \pm 0,42$
Інсулін, мкОд/мл	$15,77 \pm 2,53$	$10,29 \pm 0,98^*$	$-5,49 \pm 1,81$
НОМА	$3,97 \pm 0,77$	$2,32 \pm 0,23^*$	$-1,65 \pm 0,60$
Глікозильований гемоглобін, %	$6,15 \pm 0,23$	$5,16 \pm 0,27^*$	$-0,99 \pm 0,29$
Креатинін, мкмоль/л	$97,73 \pm 14,57$	$86,11 \pm 13,17^*$	$-11,55 \pm 1,99$
ШКФ, мл/(хв · 1,73м ²)	$67,16 \pm 12,19$	$77,57 \pm 12,25^*$	$10,41 \pm 2,18$
МДА, нмоль/мл	$39,47 \pm 1,15$	$24,47 \pm 1,69^*$	$-15,00 \pm 1,58$
СОД, од/(мг Нв · хв)	$25,40 \pm 4,31$	$36,03 \pm 6,44^*$	$10,63 \pm 2,27$
ДК, нмоль/мл	$37,75 \pm 3,39$	$23,98 \pm 2,57^*$	$-13,77 \pm 1,85$
ІЛ-6, пг/мл	$21,23 \pm 2,79$	$10,00 \pm 1,03^*$	$-11,23 \pm 2,79$
ФНП-α, пг/мл	$11,34 \pm 2,17$	$4,24 \pm 0,33^*$	$-7,10 \pm 2,15$
Адипонектин, пг/мл	$6,39 \pm 0,50$	$9,69 \pm 0,50^*$	$3,30 \pm 0,25$
Фетуїн А, нг/мл	$313,42 \pm 19,04$	$222,25 \pm 12,11^*$	$-91,17 \pm 11,54$
ЦК-18, Од/л	$300,72 \pm 48,83$	$189,93 \pm 34,45^*$	$-110,79 \pm 25,45$
СК, мкмоль/л	$384,27 \pm 40,46$	$324,04 \pm 33,84^*$	$-60,23 \pm 7,83$
МАУ	18 (81,82%)	5 (22,73%)**	-13 (-59,09%)

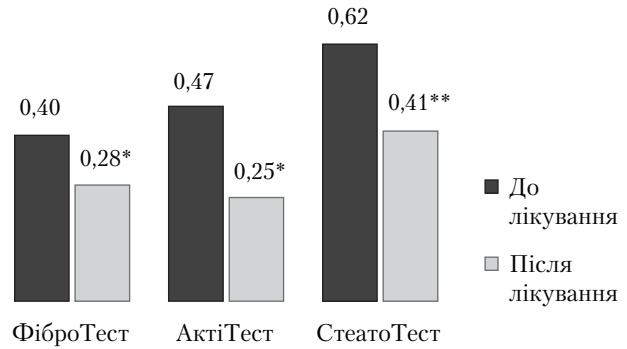
Примітка. Різниця щодо показників до лікування статистично значуща: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

становив $(-53,84 \pm 6,22)$ Од/л ($p < 0,001$) та майже у всіх хворих (окрім двох) знизився до норми. Рівень СК-18 знизився з $(300,72 \pm 48,83)$ до $(189,93 \pm 34,45)$ Од/л ($p < 0,001$).

Відзначено статистично значуще зменшення всіх параметрів «ФіброМаксу» (рис. 2), що свідчить про потужну гепатопротекторну дію.

Порівняли досягнуті терапевтичні результати у групах (табл. 3).

Статистично значущою різницею впливу на антропометричні показники та САТ не виявлено ($p > 0,05$), тоді як у групі Б зміна ДАТ була статистично значущо більшою на 2,213 ($p < 0,01$).



Різниця статистично значуща: * $p < 0,001$ ** $p < 0,01$.

Рис. 2. Динаміка показників «ФіброМаксу» у групі Б

Таблиця 3. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників при використанні двох схем терапії у хворих на НАЖХП і РПАГ

Показник	Зсув		Різниця
	Група А (n = 23)	Група Б (n = 22)	
ІТС	$-0,04 \pm 0,04$	$-0,03 \pm 0,03$	0,014
ІМТ, кг/м ²	$-1,81 \pm 1,25$	$-1,65 \pm 1,56$	0,162
САТ, мм рт. ст.	$-42,13 \pm 2,42$	$-41,32 \pm 3,51$	0,812
ДАТ, мм рт. ст.	$-22,70 \pm 1,79$	$-24,91 \pm 2,49^{**}$	2,213
АСТ, Од/л	$-11,33 \pm 7,09$	$-22,67 \pm 25,47^{***}$	11,338
АЛТ, Од/л	$-19,25 \pm 25,43$	$-32,58 \pm 29,07$	13,336
ГГТП, Од/л	$-39,87 \pm 7,35$	$-53,84 \pm 6,22^*$	13,970
ЗХС, ммоль/л	$-1,15 \pm 0,76$	$-1,77 \pm 0,62^{**}$	0,621
ТГ, ммоль/л	$-0,63 \pm 0,42$	$-0,94 \pm 0,92$	0,318
ЛПДНГ, ммоль/л	$-0,44 \pm 0,59$	$-0,18 \pm 0,34$	0,253
ЛПВГ, ммоль/л	$0,12 \pm 0,21$	$0,11 \pm 0,24$	0,014
ЛПНГ, ммоль/л	$-1,60 \pm 0,83$	$-1,67 \pm 0,78$	0,077
КА	$-1,68 \pm 1,48$	$-1,95 \pm 1,06$	0,271
Глюкоза в крові, ммоль/л	$-0,55 \pm 0,43$	$-0,58 \pm 0,42$	0,032
Інсулін, мкОд/мл	$-4,95 \pm 1,12$	$-5,49 \pm 1,81$	0,532
НОМА	$-1,54 \pm 0,51$	$-1,65 \pm 0,60$	0,111
Глікозильований гемоглобін, %	$-0,79 \pm 0,24$	$-0,99 \pm 0,29^{***}$	0,197
Креатинін, мкмоль/л	$-4,74 \pm 1,45$	$-11,55 \pm 1,99^*$	6,806
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	$4,26 \pm 1,33$	$10,41 \pm 2,18^*$	6,156
МДА, нмоль/мл	$-9,90 \pm 3,67$	$-15,00 \pm 1,58^*$	5,105
СОД, од/(мг Нв · хв)	$5,64 \pm 0,80$	$10,63 \pm 2,27^*$	4,984
ДК, нмоль/мл	$-8,45 \pm 0,95$	$-13,77 \pm 1,85^*$	5,325
ІЛ-6, пг/мл	$-8,08 \pm 3,04$	$-11,23 \pm 2,79^*$	3,153
ФНП-α, пг/мл	$-5,40 \pm 1,98$	$-7,10 \pm 2,15^{**}$	1,700
Адипонектин, нг/мл	$1,43 \pm 0,32$	$3,30 \pm 0,25^{***}$	1,868
Фетун А, нг/мл	$-40,29 \pm 11,81$	$-91,17 \pm 11,54^{***}$	50,881
ЦК-18, Од/л	$-52,67 \pm 18,45$	$-110,79 \pm 25,45^{***}$	58,126
СК, мкмоль/л	$-55,38 \pm 15,78$	$-60,23 \pm 7,83$	4,846
МАУ	$-12 (-52,18\%)$	$-13 (-59,09\%)$	1 (-6,91%)

Примітка. Різниця щодо показників до лікування статистично значуща: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

Окрім аланінамінотрансферази, лабораторні показники стану печінки більшою мірою зменшувалися у пацієнтів, що отримували схему РКЛ. За рівнем γ -глутамілтранспептидази різниця зсувів становила 13,970 Од/л ($p < 0,001$), за вмістом цитокератину-18 – 58,126 Од/л ($p < 0,001$). Відзначено статистично значущо більший вплив РКЛ на фіброз, стеатоз та запалення печінки за даними тесту «ФіброМакс», різниця зсувів між групами становила 0,08 ($p < 0,01$), 0,12 ($p < 0,001$) і 0,10 ($p < 0,01$) відповідно.

Результати порівняльної оцінки показників ліпідного та вуглеводного обміну були неоднорідними. Так, зміна показника ЗХС була статистично значущо більшою при використанні РКЛ (0,621 ммоль/л, $p < 0,01$). Хоча зсув показника ТГ був більшим у цій групі, але статистично значущо не відрізнявся від зміни показника при застосуванні ТКЛ. Виявлено статистично значущу різницю зсувів рівня глікозильованого гемоглобіну на користь схеми РКЛ (0,197 %, $p < 0,05$). За іншими показниками ліпідного та вуглеводного обміну зафіксували тенденцію до поліпшення цих показників при використанні РКЛ, але статистично значущої різниці зсувів не виявлено ($p > 0,05$).

Також зафіксовано більшу ефективність схеми РКЛ щодо поліпшення функції нирок, що має важливе значення у пацієнтів з ХХН. Різниця зсувів вмісту креатиніну в крові та швидкості клубочкової фільтрації була статистично значущою і становила 6,806 мкмоль/л та 6,156 мл/(хв · 1,73 м²) відповідно ($p < 0,001$). Динаміка за показником МАУ в двох групах була аналогічною ($p > 0,05$).

Статистично значущу різницю виявлено за показниками оксидантного стресу та прозапальних цитокінів ($p < 0,001$). Рівень СОД більше зростає при використанні РКЛ, різниця зсувів – 4,984 од/(мг Нв · хв) ($p < 0,001$).

Схема РКЛ значною мірою впливала на вміст фетуїну А, різниця зсувів – 50,881 нг/мл ($p < 0,001$). Статистично значущої різниці зсувів рівня СК у крові між групами не виявлено.

Є підстави вважати, що різниця між групами зумовлена додатковим позитивним впливом тривалого вживання комплексу ω 3-ПНЖК та УДХК. При обговоренні ролі УДХК у схемах комплексного лікування НАЖХП слід урахувати результати систематичного огляду понад 1548 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) (> 15 тис. хворих), проведеного Н. Маррала [9], які свідчать про ефективність використання УДХК як терапевтичного варіанта для неалкогольного стеатогепатиту. Тривалість

спостереження становила від 4 до 96 тиж. Із 1548 РКД, проведених у 2004–2018 рр., 15 % не показали жодних позитивних ефектів від застосування УДХК, тоді як у 85 % РКД зафіксовано поліпшення лабораторних показників та/або гістологічної картини печінки [9].

Багатоцентрове дослідження УСПЕХ за свідчило, що прийом УДХК у стандартній дозі 15 мг/кг маси тіла сприяв не лише статистично значущому зниженню стеатозу печінки (оцінюваному за індексом FLI), рівня трансаміназ, ГТП та проатерогенних ліпідів, а й зменшенню товщини комплексу інтима – медіа сонної артерії через 6 міс прийому УДХК. Дослідники наголошують, що позитивні ефекти УДХК не залежали від динаміки маси тіла [11].

Лозартан використано в обох схемах лікування з урахуванням даних G. V. Goh та співавт. щодо його антифібротичних властивостей [7]. Однак D. M. Torres та співавт. через 1 рік лікування не виявили статистично значущого впливу лозартану на фіброз за результатами гістологічного дослідження печінки [20].

Кращий результат використання схеми РКЛ зумовлений, на нашу думку, додаванням ω 3-ПНЖК, що узгоджується з даними інших дослідників [1, 12, 18]. Позитивний вплив ω 3-ПНЖК на обмін ТГ і вміст жиру у печінці у пацієнтів з НАЖХП при тривалому використанні продемонстровано у дослідженнях M. N. Di Minno та V. Nobili і співавт., але вони не зменшували запалення та фіброз у печінці [4, 5, 12]. Систематична оцінка впливу ω 3-жирів на серцево-судинну систему наведена у Кокранівському огляді 2020 р. Докази помірної та високої якості свідчать про те, що підвищення вмісту ЕПК та ДГК незначно знижує ризик смертності від ішемічної хвороби серця та знижує рівень ТГ у сироватці крові (дані отримано переважно із додаткових випробувань). Підвищення рівня α -ліноленової кислоти дещо знижує ризик серцево-судинних подій і аритмії [1]. У дослідженні польських авторів не виявлено позитивного впливу на ендотеліальну функцію у пацієнтів з цукровим діабетом та дуже високим кардіоваскулярним ризиком [17]. Є переконливі дані позитивних ефектів ω 3-ПНЖК у лікуванні ХХН [15]. Активно досліджують як гепатопротекторні, так і нефропротекторні ефекти ω 3-ПНЖК у пацієнтів з метаболічним синдромом. Показано, що ω 3-ПНЖК модулювали запальну відповідь шляхом зменшення концентрації ФНП- α [19] і адипонектину [6].

Ми припускаємо, що кращі результати схеми РКЛ можуть бути пов'язані з комбінованим і адитивним впливом на показники, що вивчалися.

Побічних ефектів від призначеної терапії, які б потребували відміни лікування, не спостерігали у жодного хворого.

Висновки

Обидві запропоновані схеми 12-місячного комплексного лікування пацієнтів з НАЖХП та РПАГ ефективно впливали на показники АТ, маркери ураження печінки, вуглеводний і ліпідний обмін, ниркову функцію, показники запалення та оксидантного стресу.

Схема 12-місячного комплексного лікування (лозартан — 25–50 мг/добу, індапамід — 1,5–2,5 мг, аторвастатин — 10–20 мг/добу, ω3-ПНЖК — 2 г/добу, УДХК — 10 мг/кг маси

тіла на добу) є ефективнішою щодо впливу на клініко-лабораторні показники, ніж схема 12-місячного комплексного лікування, до складу якої входять лозартан — 25–50 мг/добу, індапамід — 1,5–2,5 мг, аторвастатин — 10–20 мг/добу.

За результатами нашого дослідження, можна рекомендувати схему 12-місячного комплексного лікування, до складу якої входять лозартан — 25–50 мг/добу, індапамід — 1,5–2,5 мг, аторвастатин — 10–20 мг/добу, ω3-ПНЖК (в 1 г міститься 300 мг ЕПК, 200 мг ДГК, 498 мг інших жирних кислот, 2 мг α-токоферолу) — 2 г/добу, УДХК — 10 мг/кг маси тіла на добу, як ефективну та безпечну у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та РПАГ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — К. О. П.;

збір та опрацювання матеріалу — К. О. П., Г. Ю. П., М. О. В.; редагування — М. О. В.

Список літератури

- Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 29;3(3):CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub5.
- Almeida MQ, Silva GV, Drager LF. What is the most common cause of secondary hypertension?: An interdisciplinary discussion. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:101. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01106-5>.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(suppl.1):S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012. PMID: 25920090.
- Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022 May;28(5):528-62. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010. PMID: 35569886.
- Di Minno MN, Russolillo A, Lupoli R, Ambrosino P, Di Minno A, Tarantino G. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(41):5839-47. doi: 10.3748/wjg.v18.i41.5839.
- Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia.* 2006;49(2):394-7. doi: 10.1007/s00125-005-0053-y.
- Goh GB, Pagadala MR, Dasarthy J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2015;35(3):979-85. doi: 10.1111/liv.12611. Epub 2014 Jul 5. PMID: 24905085.
- Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Mar 28;8(1):76-86. doi: 10.14218/JCTH.2019.00051. PMID: 32274348; PMCID: PMC7132013.
- Mappala H. IDDF2019-ABS-0251 The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut.* 2019;68:A152. doi: 10.1136/gutjnl-2019-IDDFAbstracts.296.
- Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol.* 2015 Jun;62(6):1398-404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034. PMID: 25617503; PMCID: PMC4451470.
- Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021 Mar 14;27(10):959-75. doi: 10.3748/wjg.v27.i10.959. PMID: 33776366; PMCID: PMC7968130. *Gastroenterol.* 2021;27,10:959-975.
- Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child.* 2011;96(4):350-3. doi: 10.1136/adc.2010.192401.
- O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):98. doi: 10.1186/s12933-018-0740-x.
- Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liv Dis.* 2015;47:4-11. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.170.
- Sharma M, Singh V, Sharma R, et al. Glomerular biomechanical stress and lipid mediators during cellular changes leading to chronic kidney disease. *Biomedicines.* 2022 Feb 9;10(2):407. doi: 10.3390/biomedicines10020407. PMID: 35203616; PMCID: PMC8962328.
- Shen K, Singh AD, Modaresi Esfeh J, Wakim-Fleming J. Therapies for non-alcoholic fatty liver disease: A 2022 update. *World J Hepatol.* 2022 Sep 27;14(9):1718-29. doi: 10.4254/wjh.v14.i9.1718. PMID: 36185717; PMCID: PMC9521452.
- Siniarski A, Haberka M, Mostowik M, et al. Treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes and very high cardiovascular risk: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (Omega-FMD). *Atherosclerosis.* 2018;271:148-55. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.030.
- Sofi F, Giangrandi I, Cesari F, Corsani I, Abbate R, Gensini GF, Casini A. 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 Dec;61(8):792-802. doi: 10.3109/09637486.2010.487480. PMID: 20465434.
- Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S, et al. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am J Pathol.* 2006;169(3):846-60. doi: 10.2353/ajpath.2006.050953.

20. Torres DM, Jones FJ, Shaw JC, Williams CD, Ward JA, Harrison SA. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in humans: a 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology*. 2011;54(5):1631-9. doi: 10.1002/hep.24558.
21. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
22. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013 Sep 23;13:140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140. PMID: 24053454; PMCID: PMC3848865.

K. O. Prosolenko, G. Y. Panchenko, M. O. Vizir

Kharkiv National Medical University

Evaluation of the effectiveness of long-term complex treatment schemes for patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with renal parenchymal arterial hypertension

Objective — to evaluate the effectiveness and safety of the use of original schemes of complex treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and renal parenchymal arterial hypertension (RPAH).

Materials and methods. Investigation involved 45 patients with NAFLD and RPAH grade 2. The state of the liver was assessed with ultrasound examination. Liver steatosis, inflammation and fibrosis were evaluated with the use of *FibroMax* test (France). Blood biochemistry was analyzed with the standard generally accepted methods: lipids, aminotransferases, gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP), glucose, glycosylated hemoglobin, insulin, HOMA index, glomerular filtration rate (GFR) were determined according to the CKD-EPI formula. Blood Levels of cyto-keratin-18, adiponectin, fetuin A, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6 were determined by ELISA. The indicators of malondialdehyde and diene conjugates and superoxide dismutase were determined by spectrophotometry. Patients were divided into two groups. Group A patients (n=23) received losartan 25–50 mg/day in combination with indapamide 1.5–2.5 mg and atorvastatin 10–20 mg/day for 12 months. Group B patients (n=22) received extended complex treatment (ECT) losartan 25–50 mg/day in combination with indapamide 1.5–2.5 mg and atorvastatin 10–20 mg/day in combination with complex ω -3 polyunsaturated fatty acids in a dose of 2 g/day and ursodeoxycholic acid (UDCA) in a dose of 10 mg/kg/day for 12 months.

Results. Both regimens of 12-month complex treatment of patients with NAFLD and RPAH effectively improved parameters of blood pressure, carbohydrate, lipid metabolism, renal function, inflammation and oxidative stress indicators. There was no significant difference in the effects on anthropometric indicators and systolic BP ($p > 0.05$). Meanwhile, there was a significant difference in favor of ECT according to the diastolic BP — the difference in the shift of the indicator was 2.213 mmHg ($p < 0.01$). Almost all laboratory «liver» indicators, except for ALT, decreased to a greater extent in patients receiving the ECT regimen. Thus, according to the GGTP the shift difference was 13.970 U/L ($p < 0.001$), and according to the cyto-keratin-18 the shift difference was 58.126 U/L ($p < 0.001$). There was also a significantly greater effect of ECT on fibrosis, steatosis and inflammation of the liver according to *FibroMax* data. Thus, the difference between shifts was 0.08 ($p < 0.01$), 0.12 ($p < 0.001$) and 0.10 ($p < 0.01$), respectively. The results of the comparative assessment of lipid and carbohydrate metabolism indicators were heterogeneous. Thus, the shift in total cholesterol was significantly greater in the ECT group and was 0.621 mmol/L ($p < 0.01$). At the same time, the shift of the triglycerides was greater (-0.94 ± 0.92 mmol/L) in this group, but had no significant difference with the shift of the group A -0.63 ± 0.42 ($p > 0.05$). There was also a significant difference between shifts in glycosylated hemoglobin in favor of the ECT scheme, the difference was 0.197% ($p < 0.05$). According to other indicators of lipid and carbohydrate metabolism, there was a tendency towards the predominance of the ECT scheme, but no significant difference in shifts was found ($p > 0.05$). The difference in blood creatinine and GFR shifts was significant and was 6.806 μ mol/L and 6.156 ml/min/1.73 m², respectively ($p < 0.001$). At the same time, the dynamics of the microalbuminuria in the two comparison groups were similar ($p > 0.05$).

Conclusions. The treatment scheme of a 12-month complex treatment with the addition of ω -3 polyunsaturated fatty acids 2 g/day and UDCA 10 mg/kg/day is more effective in terms of impact on clinical and laboratory indicators.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension, chronic kidney disease, long-term complex treatment.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

/// Просолєнко КО, Панченко ГЮ, Візір МО. Оцінка ефективності схем тривалого комплексного лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з реніопаренхіматозною артеріальною гіпертензією. *Сучасна гастроентерологія*. 2023;25-13. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-2-5>.

/// Prosolenko KO, Panchenko GY, Vizir MO. Evaluation of the effectiveness of long-term complex treatment schemes for patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with renal parenchymal arterial hypertension. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2023;25-13. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-2-5>. Ukrainian.