

© Немцова В. Д.

УДК 616.36-004.2-06:616.1-085

**Немцова В. Д.**

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

**Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)**

Работа выполнена в рамках НИР отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Национальный Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины» «Разработать способы выявления и профилактики неалкогольной жировой болезни печени на основе изучения клинических, фено- и генотипических особенностей у пациентов с метаболическим синдромом», номер государственной регистрации 0110U002879.

**Вступление.** Несмотря на значительные успехи медицины заболевания сердечно-сосудистой системы являются причиной больше половины смертей в мире. В Украине эти данные достигают 63% и на протяжении многих лет продолжают оставаться одной из основных проблем как отечественной, так и мировой системы здравоохранения. Актуальность этой проблемы для здравоохранения обусловлена широкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, высоким показателем смертности и инвалидизации, значительными социально-экономическими потерями, которые влияют на трудовой потенциал страны. Наиболее весомый вклад в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляют заболевания и их осложнения на основе атеросклероза (до 68-70%) [1,3]. Исходя из этого, эксперты ВОЗ подчеркивают особую значимость первичной и вторичной профилактики ССЗ путем воздействия на факторы риска.

В последние годы была установлена четкая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью (ИР), с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [2]. По статистике ВОЗ в индустриальных странах НАЖБП обнаруживается у 20-35% взрослого населения [4]. С одной стороны, пациенты НАЖБП имеют проатерогенный сывороточный липидный профиль, с другой – аккумуляция жира в печени выступает в качестве независимого фактора дислипидемии, что увеличивает вероятность формирования кардиоваскулярного риска и позволило на современном этапе рассматривать НАЖБП в качестве дополнительного независимого фактора риска кардиоваскулярных событий [8]. Получены доказательства существования прямой патогенетической цепи между стеатозом печени и дислипидемией, а далее

– атеросклерозом, имеющей большую клиническую значимость [2,7].

В связи с тем, что на сегодняшний день вся стратегия профилактики и лечения атеросклероза связана с факторами кардиоваскулярного риска, интенсивность и агрессивность вмешательств, связанных с их коррекцией, определяются именно уровнем этого риска. С позиции атеросклероза большое значение имеет коррекция дислипидемии. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов основой коррекции дислипидемии являются статины. В условиях сочетания атерогенной дислипидемии и НАЖБП гиполипидемическая терапия требует дифференцированного подхода. Необходимо учитывать сложные механизмы взаимодействия статинов с метаболизмом печени в данных условиях. К настоящему времени выполнено ограниченное число исследований эффективности и безопасности статинов для лечения НАЖБП. По мнению G. Anfossi et al. (2004), положительный эффект статинов преодолевает риск побочных печеночных эффектов при сопровождающимся дислипидемией неалкогольным стеатогепатитом у пациентов с ИР [6]. По данным de Denus S, Spinier SA (2004), повышение трансаминаз дозозависимое повышение уровней АЛТ и АСТ с 3-кратным превышением верхней границы нормы может наблюдаться при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов [8]. Кроме того, повышение дозы статинов приводит к прогрессированию НАЖБП, что, в свою очередь, является одной из причин повышения атерогенной дислипидемии [2]. В последнее время все большее внимания исследователей привлекает возможность использования урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в комплексной терапии пациентов с НАЖБП и высоким кардиоваскулярным риском (КВР), благодаря широкому действию данного вещества [11], включающего, в том числе, и гипохолестеринемический эффект. Однако, до сих пор работ, посвященных изучению воздействия статинов на физиологию печени, оценке их безопасности и применения при хронических заболеваниях печени, немного.

**Цель исследования.** В свете вышеизложенного нами было проведено исследование, в рамках которого изучалось влияние комбинации УДХК и

аторвастатина на ключевые метаболические показатели у больных высокого кардиоваскулярного риска в сочетании с НАЖБП в динамике лечения с целью оценки возможности медикаментозной коррекции этих факторов.

**Объект и методы исследования.** В условиях ГУ «Национальный Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины» было обследовано 56 пациентов в возрасте 40-62 лет (средний возраст  $43,7 \pm 4,2$  года) с НАЖБП, что было подтверждено клинико-инструментальными методами исследования. Все пациенты принадлежали по шкале SCORE к высокой категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений (10 – летний риск фатального результата заболевания  $> 5-10\%$ ). Все обследованные больные не злоупотребляли алкоголем (потребление  $< 50$  г этанола/неделю для мужчин,  $< 30$  г этанола/неделю для женщин в течение последнего года); не имели признаков хронического вирусного гепатита, аутоиммунного и лекарственного гепатитов, болезни Коновалова-Вильсона, идиопатического гемохроматоза, врожденной недостаточностью альфа-антитрипсина. Со стороны сердечно-сосудистой системы: перенесенный острый инфаркт миокарда, инсульт, операции на коронарных артериях в анамнезе – являлись критериями исключения. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми пациентами.

Работа выполнялась в соответствии с существующими международными стандартами и требованиями Комиссии по этике и деонтологии ГУ «Национальный Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины».

Пациентам «высокого» КВР, согласно имеющимся рекомендациям, наряду с немедикаментозными мероприятиями относительно модификации образа жизни, в качестве гиполипидемической терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Все пациенты получали УДХК в дозе 1000 мг/сут. Сбор данных проводили непосредственно перед лечением, через 6 месяцев и через 12 месяцев наблюдения.

Протокол исследования включал оценку антропометрических данных, с определением таких показателей: рост, масса тела, вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле.

Для оценки функционального состояния печени проводилось исследование белкового,

пигментного, ферментативного обменов по стандартным общепринятым методикам. У всех пациентов ферментативным методом определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W. T. с учетом измерения показателя в ммоль/л. Концентрацию холестерина в составе липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по значению соотношения ТГ/2,22.

Для оценки углеводного обмена глюкозооксидационным методом исследовали уровень глюкозы натощак. Радиоиммунологически оценивали уровни имунореактивного инсулина, индекс ИР рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{Инсулин} \times \text{глюкоза} / 22,5$ . Уровни адипонектина, резистина, **С-пептида** в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Все лабораторные исследования проводили в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак после 12-часового периода голодания.

Исследование гепатобилиарной системы проводили на ультразвуковом сканере „Phiips-IU” (США), конвексным мультимодальным датчиком 2-5 МГц., для определения степени стеатоза печени проводилось вычисление индекса H/R. Согласно имеющимся данным важной характеристикой системных изменений при атеросклерозе является увеличение толщины комплекса интима-медиа крупных периферических, и в частности – сонных артерий. Измерение и оценка толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) проводили по стандартной методике на ультразвуковой диагностической системы „Phillips IU”, США.

Полученные результаты анализировали с помощью стандартного пакета программ STATISTICA 6.0.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Данные функционального состояния и пигментного обмена печени – АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин – в исходной точке (до лечения) у пациентов с НАЖБП и высоким КВР значительно превосходили аналогичные в группе контроля, достигая достоверных значений по всем исследуемым показателям,  $p < 0,05$  (табл. 1). В недавних работах было показано, что у лиц с повышенным уровнем АЛТ имеется не только

Таблица 1

## Динамика показателей функционального состояния печени у пациентов с НАЖБП ( $M \pm m$ )

| Показатель                | Контрольная группа, n=20 | 1 группа (до лечения); n=56  | 2 группа (через 6 мес); n=56     | 3 группа (через 12 мес); n=56        |
|---------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| АСТ, ммоль/л              | $0,18 \pm 0,07$          | $0,76 \pm 0,17^{\text{К}}$   | $0,54 \pm 0,28^{\text{К} 2-1}$   | $0,45 \pm 0,8^{\text{К} 3-1}$        |
| АЛТ, ммоль/л              | $0,28 \pm 0,1$           | $0,97 \pm 0,2^{\text{К}}$    | $0,86 \pm 0,59^{\text{К} 2-1}$   | $0,54 \pm 0,6^{\text{К} 3-1; 3-2}$   |
| ГГТП (ммоль/л)            | $20,8 \pm 1,43$          | $76,05 \pm 31,28^{\text{К}}$ | $69,38 \pm 14,16^{\text{К} 2-1}$ | $29,20 \pm 7,84^{\text{К} 3-1; 3-2}$ |
| Общий билирубин, мкмоль/л | $16,1 \pm 1,1$           | $17,4 \pm 2,3^{\text{К}}$    | $11,53 \pm 5,81^{\text{К} 2-1}$  | $10,26 \pm 2,18^{\text{К} 3-1}$      |

**Примечание:** <sup>К</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении с показателями контрольной группы; <sup>2-1</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей 2 и 1 группы; <sup>3-1</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей 3 и 1 группы; <sup>3-2</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей 3 и 2 групп.

НАЖБП, но и повышенный риск развития ИБС, оцениваемый по Фрамингемской шкале [9]. В динамике лечения последовало четкое снижение этих показателей уже к 6 месяцам проводимого лечения и данная тенденция продолжала сохраняться до конца периода наблюдения, сохраняя уровень достоверности не менее  $p < 0,05$  и существенно не отличаясь от физиологических колебаний.

Эти результаты согласуются с работами Holman et. al, которые показали, что применение УДХК при неалкогольном стеатогепатите в дозе 10-15 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев и более положительно влияет на биохимические показатели, приводя к снижению АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и ГГТП [10].

У всех больных, включенных в данное исследование, исходно была выявлена атерогенная дислипидемия, заключающаяся в существенных нарушениях липидного спектра сыворотки крови: повышении ОХС на 33,2% относительно нормы, в основном за счет уровня ТГ (на 66% выше нормальных значений). Уровень ЛПВП достоверно был ниже ( $0,98 \pm 0,16$  ммоль/л и  $1,25 \pm 0,11$  ммоль/л, соответственно,  $p < 0,05$ ), а ЛПНП – выше по сравнению с контрольными значениями ( $3,97 \pm 0,52$  ммоль/л и  $2,90 \pm 0,25$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ).

В динамике лечения уже к 6 месяцам комбинированной терапии, было отмечено достоверное снижение уровня ОХС на 28,05%, ТГ на 52% и ХС ЛПНП на 22,2% от исходных значений, а также тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП на 24,5%. Через 12 месяцев терапии все изучаемые показатели достигли физиологических величин без коррекции дозы аторвастатина. Выявленное на этом фоне достоверное снижение активности печеночных трансаминаз, ГГТП и общего билирубина свидетельствовало не только о нормализации функционального состояния печени пациентов НАЖБП с атерогенной дислипидемией, но и о том, что комбинированная терапия оказывает выраженное гиполлипидемическое действие в отсутствие гепатотоксического эффекта статинов. Во многих исследовательских работах не отмечалось абсолютное достижение пациентами физиологических цифр липидного обмена при назначении аторвастатина в профилактических дозах. Так в работе В. Б. Мычки и И. Е. Чазовой (2004) при индивидуальном анализе была выявлена нормализация уровней ТГ у 12 (75%) пациентов, ХС ЛПВП

– у 10 (62%) и ХС ЛПНП – у 11 (69%) после 24-недельного лечения аторвастатином [5]. Полученные в нашей работе результаты отчасти могут быть объяснены тем, что гиполлипидемическое действие УДХК связано со способностью препарата модифицировать метаболизм холестерина и влиять на синтетические процессы, протекающие в печени.

Интересные данные получены нами в отношении достоверных изменений на фоне проводимой терапии уровня гликемии у пациентов НАЖБП и высоким КВР, которые были расценены как положительный результат (табл. 2). Согласно полученным результатам, исходный уровень глюкозы крови, а также показатели инсулина и НОМА-IR, отражающие состояние ИР, в исследуемой когорте имели значительно большие значения, чем лица контрольной группы. При применении комбинированной терапии аторвастатином и УДХК уже через 6 месяцев было отмечено достоверное снижение уровня глюкозы натощак ( $p < 0,05$ ) и инсулина с  $21,0 \pm 2,8$  мкЕд/мл до  $14,6 \pm 2,0$  мкЕд/мл ( $p < 0,05$ ). К концу периода наблюдения сохранялось достоверное снижение уровня глюкозы натощак и инсулина, у 21 (37,5%) пациента уровень инсулина натощак нормализовался. Наряду с этим, было зафиксировано снижение индекса ИР (НОМА-IR), что может свидетельствовать о позитивном влиянии проводимой терапии на нивелирование инсулинорезистентности.

Роль ИР и гиперинсулинемии как независимых кардиоваскулярных факторов риска остается не полностью доказанной. Ясно, что наиболее инсулинорезистентная часть населения имеет повышенный риск сердечно – сосудистых заболеваний, однако, степень, в которой это зависит от общепринятых факторов риска (или они являются посредниками), остается невыясненной.

Если принять во внимание широкий спектр эффектов УДХК, то ее дополнительное включение наряду с аторвастатином может рассматриваться в качестве перспективного терапевтического подхода в предотвращении ИР у этих больных [11].

Все вышеописанные изменения углеводно-жирового обмена происходили на фоне отчетливого достоверного уменьшения индекса Н/Р с  $2,65 \pm 0,74$  при включении в исследование до  $2,38 \pm 0,7$  через 6 и до  $1,12 \pm 0,64$  через 12 месяцев терапии соответственно. Достоверные отличия индекса Н/Р по сравнению группой контроля ( $0,8 \pm 0,05$ ) отмечались на всех этапах наблюдения.

Таблица 2

## Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с НАЖБП (М ± m)

| Показатель       | Контрольная группа, n=20 | 1 группа (до лечения); n=56 | 2 группа (через 6 мес); n=56     | 3 группа (через 12 мес); n=56         |
|------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л | $3,85 \pm 0,16$          | $6,98 \pm 2,08^{\text{К}}$  | $5,61 \pm 2,47^{\text{К}; 2-1)}$ | $5,02 \pm 0,97^{\text{К}; 3-1)}$      |
| Инсулин, мкЕд/мл | $5,0 \pm 0,5$            | $21,0 \pm 2,8^{\text{К}}$   | $14,6 \pm 2,0^{\text{К}; 2-1)}$  | $8,6 \pm 2,2^{\text{К}; 3-1); 3-2)}$  |
| НОМА-IR          | $1,5 \pm 0,5$            | $6,84 \pm 2,5^{\text{К}}$   | $4,76 \pm 2,2^{\text{К}; 2-1)}$  | $2,27 \pm 2,3^{\text{К}; 3-1); 3-2)}$ |

Примечание: <sup>К</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении с показателями контрольной группы; <sup>2-1)</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей 2 и 1 группы; <sup>3-1)</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей 3 и 1 группы; <sup>3-2)</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей 3 и 2 групп.

До сих пор остается недостаточным количество исследований, где анализируется концентрация в сыворотке крови адипоцитарных гормонов у пациентов с неалкогольным стеатозом печени [2,3,5]. В нашем исследовании концентрация адипонектина была достоверно ниже у пациентов с НАЖБП и высоким КВР ( $13,8 \pm 1,8$  мкг/мл в группе контроля и  $7,5 \pm 2,4$  мкг/мл у пациентов с НАЖБП на момент включения в исследование) и коррелировала с высоким значением Н/Р. Прямопропорционально длительности терапии наблюдалась четкая достоверная динамика увеличения уровня адипонектина (до  $10,64 \pm 1,86$  мкг/мл через 6 месяцев терапии и до  $12,80 \pm 1,90$  мкг/мл к концу наблюдения) на фоне снижения значения Н/Р, свидетельствующего о степени стеатоза. Динамика изменения С-пептида на фоне проводимой терапии наблюдалась следующая: у пациентов с НАЖБП и высоким КВР до начала лечения было почти четырехкратное увеличение уровня С-пептида ( $3,85 \pm 0,50$  (мг/л) и  $12,0 \pm 1,2$  (мг/л) соответственно,  $p < 0,05$ ). По мере проведения терапии этот показатель значимо снизился к 6 месяцам лечения ( $7,56 \pm 0,91$  мг/л) и достиг значений, практически сопоставимых с контрольной группой ( $3,94 \pm 0,68$  (мг/л), у 30 (53,5%) пациентов уровни С-пептида натащак нормализовались.

Имеющееся изначально статистически значимое повышенное значение ТКИМ в правой и левой сонных артериях у исследуемых пациентов существенно не изменилось через 6 месяцев применяемой терапии (контрольная группа –  $0,58 \pm 0,05$  мм, пациенты с НАЖБП  $0,98 \pm 0,06$  мм и  $0,86 \pm 0,02$  мм соответственно,  $p > 0,05$ ), хотя этот показатель имел тенденцию к снижению. И только через 12 месяцев лечения изменения достигли достоверных значений ( $0,78 \pm 0,08$  мм), причем не только по отношению к первичной точке измерения, но и по отношению к

данным полугодовой терапии ( $p < 0,05$ ). Наличие четко выраженного снижения, не говоря уже об отсутствии увеличения, ТКИМ у пациентов НАЖБП и высоким КВР, принимавших комбинированную терапию аторвастатин+УДХК, является прямым доказательством патогенетически оправданной терапии, направленной на предотвращение прогрессирования каротидного атеросклероза.

**Выводы.** Таким образом, у пациентов НАЖБП помимо обязательной оценки структурно-функциональных особенностей печени, целесообразным является исследование параметров липидного обмена, углеводного обмена, определения уровня адипонектина, С-реактивного протеина, что позволяет рассматривать эти показатели как информативные лабораторные тесты, оценивающие эффективность терапии, направленной на снижение КВР, а также риск развития и прогрессирования атеросклероза. Полученные результаты данного исследования позволяют сделать вывод о том, что комбинированная терапия НАЖБП, ассоциированной с высоким КВР, включающая в себя аторвастатин и УДХК, может рассматриваться как перспективное направление в лечении этой категории пациентов, позволяющее добиться не только улучшения показателей липидного обмена и углеводного обмена, но и функционального состояния печени.

**Перспективы дальнейших исследований.** Изучение влияния устойчивой и длительной нормализации основных метаболических показателей на степень снижения кардио-васкулярного риска у пациентов НАЖБП особенно при длительном периоде наблюдения было бы перспективно не только с точки зрения профилактической медицины, но и для более четкого понимания отдаленных эффектов комбинированной терапии на течение НАЖБП, ассоциированной с высоким КВР.

## Литература

1. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения // Информационный бюллетень. – 2015. – №317. – Январь. – Режим доступа к ресурсу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
2. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О. М. Драпкина // Справ. поликлинич. врача. 2008. – №3. – С. 77–80.
3. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М., 2009. – 182 с.
4. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2010 г. (Исполнительное резюме) [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения // Женева. – 2010. – Режим доступа к ресурсу: [who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_summary\\_ru.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_ru.pdf).
5. Мычка В. Б. Влияние гиполлипидемической терапии на инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова. // Системные гипертензии – 2004. – Т. 06, № 1. – С. 24–26.
6. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits / [G. Anfossi, P. Massucco, K. Bonomo, M. Trovati] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2004. – Vol. 14. – P. 215–224.
7. Fatty Liver Is Associated with Insulin Resistance, Risk of Coronary Heart Disease, and Early Atherosclerosis in a Large European Population / [Gastaldello A., Kozakova M., Hojlund K. et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 1537–1544.
8. de Denus S. Statins and liver toxicity: a meta analysis / S. de Denus, S. A. Spinier, K. Miller // Pharmactiherapy. – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 584–591.
9. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States / [G. Ioannou, N. Weiss, E. Boyko et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 1145–1151.
10. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy / [J. Holoman, J. Glasa, J. Kasar et al.] // Hepatol. – 2000. – №32. – P. 210.
11. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment nonalcoholic steatohepatitis / [M. Kiyici, M. Gulten, S. Gurel et al.] // Can. J. Gastroenterology. – 2003. – Vol. 17 (12). – P. 713–718.

**УДК 616. 36-004. 2-06:616. 1-085****ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ****Немцова В. Д.**

**Резюме.** У даній роботі представлені результати вивчення впливу комбінації урсодезоксіхолової кислоти (УДХК) і аторвастатину на метаболічні показники у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) і високим кардіоваскулярним ризиком (КВР) для оцінки можливості медикаментозної корекції цих факторів. Показано, що у пацієнтів НАЖХП крім обов'язкової оцінки структурно-функціональних особливостей печінки, доцільним є дослідження параметрів ліпідного обміну, вуглеводного обміну, визначення рівня адипонектину, С-реактивного протеїну, що дозволяє розглядати ці показники як інформативні лабораторні тести, що оцінюють ефективність терапії, спрямованої на зниження КВР, а також ризик розвитку і прогресування атеросклерозу. Отримані результати даного дослідження дозволяють зробити висновок про те, що комбінована терапія НАЖБП, асоційованої з високим КВР, що включає в себе аторвастатин і УДХК, може розглядатися як перспективний напрямок в лікуванні цієї категорії пацієнтів, що дозволяє не тільки поліпшити показники ліпідного і вуглеводного обміну, але й функціонального стану печінки.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, кардіо-васкулярний ризик, метаболізм, лікування.

**УДК 616. 36-004. 2-06:616. 1-085****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ Немцова В. Д.**

**Резюме.** В данной работе представлены результаты изучения влияния комбинации урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и аторвастатина на метаболические показатели у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и высокого кардиоваскулярного риска (КВР) для оценки возможности медикаментозной коррекции этих факторов. Показано, что у пациентов НАЖБП кроме обязательной оценки структурно-функциональных особенностей печени, целесообразно исследование параметров липидного обмена, углеводного обмена, определение уровня адипонектина, С-реактивного протеина, что позволяет рассматривать эти показатели как информативные лабораторные тесты, оценивающие эффективность терапии, направленной на снижение КВР, а также риск развития и прогрессирования атеросклероза. Полученные результаты данного исследования позволяют сделать вывод о том, что комбинированная терапия НАЖБП, ассоциированной с высоким КВР, что включает в себя аторвастатин и УДХК, может рассматриваться как перспективное направление в лечении этой категории пациентов, позволяет не только улучшить показатели липидного и углеводного обмена, но и функционального состояния печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, кардио-васкулярный риск, метаболізм, лечение.

**UDC 616. 36-004. 2-06:616. 1-085****Pharmacological Correction of Risk Factors for Cardiovascular Complications in the Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Nemtsova V. D.**

**Abstract. Introduction.** The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered as an additional independent risk factor for cardiovascular events.

**Objective:** we studied the influence of a combination of ursodeoxycholic acid (UDCA) and atorvastatin on key metabolic parameters in patients at high cardiovascular risk (CVR) in combination with NAFLD in dynamics.

**Methods:** 56 patients were examined at the age of 40-62 years (mean age  $43,7 \pm 4,2$  years) with NAFLD and a high CVR risk (by SCORE scale). Control group – 20 healthy volunteers matched for age and sex. All patients received atorvastatin 20 mg / day and UDCA in a dose of 1000 mg /day. Data collection was performed before treatment, at 6 months and 12 months follow-up. Laboratory methods included an evaluation of protein, pigment, enzyme, lipid and carbohydrate metabolism indexes, immunoreactive insulin levels; adiponectin, resistin, C-peptide in serum was determined by ELISA. Evaluation of the common carotid artery intima-media complex thickness (CIMT), determination the hepatic steatosis degree calculated as H/R index were measured by ultrasonic method.

**Results:** at 6 months of therapy and stay to the end of the observation period a significant decrease in liver transaminases ( $p < 0.05$ ),  $\gamma$ -glutamyl (GGT,  $p < 0.05$ ) and total bilirubin ( $p < 0.05$ ) accompanied by significant reduction of atherogenic lipoproteides were observed. Blood glucose and insulin levels, initially increased in the studied patients compared to control, at 6 months of therapy were significantly decreased ( $p < 0.05$ ) and by the end of the observation period this tendency was continued in accompanied with decreasing IR index (HOMA-IR).

In direct proportion to the duration of therapy the clearly significant increase in adiponectin levels dynamic (up to  $10,64 \pm 1,86$  g /ml after 6 months of treatment and up to  $12,80 \pm 1,90$  g /ml at the end of follow-up) was observed. In comparison with healthy persons in the patients with NAFLD and high CVR before treatment almost four-fold

increase in C-peptide ( $3,85 \pm 0,50$  (mg / l) and  $12,0 \pm 1,2$  (mg / l), respectively,  $p < 0,05$ ) was observed. During therapy this index was significantly decreased at 6 months of treatment ( $7,56 \pm 0,91$  mg / l) and at 12 months period of treatment reached values almost comparable to the control group ( $3,94 \pm 0,68$  (mg / l). All changes in laboratory parameters took place on the backdrop of significant reduction in the index of H / R ( from  $2,65 \pm 0,74$  at baseline to  $2,38 \pm 0,7$  at 6 and up to  $1,12 \pm 0,64$  after 12 months of therapy respectively,  $p < 0,05$ ). The presence of clearly marked reduction in CIMT in patients with NAFLD and high CVR, particularly marked at the end of the observation period ( $p < 0.05$ ) is a direct proof of the pathogenetically rational therapy aimed at preventing the progression of carotid atherosclerosis.

**Conclusions.** The results of this study suggest that treatment of NAFLD associated with high CVR, which includes atorvastatin and UDCA may be considered as a perspective direction in the treatment of these patients which can achieve an improvement in lipid, carbohydrate metabolism, liver function, decrease CVR and reduce the risk of development and progression of atherosclerosis.

**Keywords:** non-alcoholic liver disease, cardio-vascular risk, metabolism, treatment.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 04. 02. 2015 р.