УДК 616.36-004.2-06:616-056.52:611.1 ISSN 1727-5725

О.В. Колеснікова
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

# Динамічне спостереження за хворими з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ожирінням та кардіоваскулярним ризиком

**Мета** — оцінити у динаміці вплив профілактичних заходів на ключові метаболічні показники хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) у поєднанні з ожирінням та низьким або помірним ступенем кардіоваскулярного ризику (КВР).

**Матеріали та методи.** У 84 пацієнтів віком 40—62 роки з НАЖХП у поєднанні з ожирінням, низьким або помірним КВР досліджено вплив персоніфікованої дієти з поступовим зниженням добової калорійності раціону та дозованих фізичних навантажень на основні антропометричні, метаболічні (ліпідний стан) та гормональні (адипонектин, резистин) показники та значення відносного КВР.

**Результати.** На тлі модифікації способу життя у пацієнтів з НАЖХП та низьким або помірним КВР отримано достовірне поліпшення ($p < 0,05$) основних гормонально-метаболічних показників — адипонектину, резистину, ФНП-α, С-реактивного протеїну, ліпідного профілю. Клінічно значущим результатом у динаміці спостереження протягом 12 міс був перерозподіл у групах хворих за рівнем КВР — збільшення частки пацієнтів з низьким КВР порівняно із помірним КВР, достовірне зменшення медіани відносного КВР.

**Висновки.** Своєчасна профілактика кардіоваскулярних захворювань у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням сприятиме запобіганню розвитку ускладнень і поліпшенню якості життя.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, низький, помірний кардіоваскулярний ризик.

Згідно із сучасними уявленнями неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) у поєднанні з ожирінням розглядають як незалежний чинник ризику розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань [2, 5, 9, 10]. Зіставлення метаболічних показників, традиційних чинників ризику, генетичної мінливості та кардіоваскулярного ризику (КВР) виявило вплив «персистентного запалення» і метаболічних змін на формування кардіоваскулярних порушень у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням та мультифакторний характер цієї патології. Зазначені комплексні взаємодії дають змогу припустити, що інтерпретація чинників КВР при НАЖХП у поєднанні з ожирінням відрізняється від традиційної, що певною мірою пояснює причини недооцінки КВР у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням. Недостатня ефективність традиційної оцінки ризику кардіоваскулярних захворювань (КВЗ) при НАЖХП у поєднанні з ожирінням, а також невелика кількість даних динамічного спостереження за цією категорією пацієнтів зумовлюють необхідність ретельної уваги за розвитком кардіоваскулярних подій у хворих на НАЖХП, особливо у поєднанні з ожирінням.

У зв'язку з цим стратегія профілактики і лікування такого багатовекторного захворювання, як НАЖХП, пов'язана з чинниками кардіоваскулярного ризику. Інтенсивність та агресивність втручань, спрямованих на його корекцію, визначаються саме рівнем цього ризику.

З метою поліпшення здоров'я населення і зниження захворюваності розроблено нову стратегію, в якій виділено поняття «ідеальне кардіоваскулярне (серцево-судинне) здоров'я», котре визначається як: 1) наявність ідеальної поведінки здоров'я, тобто одночасна наявність чотирьох сприятливих чинників, пов'язаних зі способом

© О.В. Колеснікова, 2013

життя (не куріння протягом останнього року, індекс маси тіла (ІМТ) менше ніж 25 кг/м$^2$, фізична активність на цільових рівнях і раціональне харчування відповідно до сучасних рекомендацій); 2) наявність ідеальних чинників здоров'я, тобто одночасна наявність трьох чинників (рівень загального холестерину (ЗХС) без лікування < 5,2 ммоль/л, артеріальний тиск (АТ) < 120/80 мм рт. ст. без лікування, відсутність цукрового діабету (ЦД) і рівень глюкози натще < 5,5 ммоль/л); 3) відсутність клінічних серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, серцевої недостатності тощо [3].

Пацієнти з КВР потребують своєчасного проведення первинної та вторинної профілактики. Первинна профілактика ґрунтується на антиатеросклеротичному харчуванні, метою якого є зниження рівня ЗХС у крові за рахунок атерогенного холестерину ліпопротеїдів низької щільності при збереженні фізіологічної повноцінності харчового раціону, збалансованості харчування та його адекватної калорійності для зменшення ризику розвитку ССЗ. Такі заході мають бути рекомендовані особам з різними порушеннями ліпідного спектра крові, а також пацієнтам з помірним і високим ризиком розвитку ССЗ.

За відсутності гіпохолестеринемічного ефекту дієти або зниження величини серцево-судинного ризику з високого до помірного або низького рекомендується перейти до ліпідкоригувальної терапії та призначити препарати першого вибору — статини [3].

Результати міжнародного багатоцентрового дослідження Heart Protection Study (HPS) продемонстрували ефективність гіполіпідемічної терапії як первинної профілактики. Вірогідно знизилася кількість випадків серцево-судинних подій: гострих інфарктів міокарда, інсультів, операцій реваскуляризації серця. Найбільше зниження зафіксовано в групі хворих з наявністю інсулінорезистентності (ІР).

В умовах поєднання атерогенної дисліпідемії та НАЖХП первинна профілактика потребує диференційованого підходу. Проте досі робіт, в яких об'єднуються дані як теоретичних, так і клінічних досліджень впливу існуючих методів лікування на перебіг НАЖХП у поєднанні з ожирінням та КВР, небагато.

Мета роботи — оцінити в динаміці вплив профілактичних заходів на метаболічні показники пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ожирінням та КВР низького або помірного ступеня.

Роботу виконано в рамках НДР відділу захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» «Розробка способів виявлення та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки на основі вивчення клінічних, фено- і генотипових особливостей у пацієнтів з метаболічним синдромом» (державна реєстрація № 0110U002879).

**Матеріали та методи**

В умовах гастроентерологічного відділення ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» обстежено 84 пацієнти віком 40—62 роки з НАЖХП у поєднанні з ожирінням, що було підтверджено клініко-інструментальними методами дослідження. В усіх пацієнтів вивчали наявність традиційних чинників КВР: які не модифікуються та асоційовані з НАЖХП (вік, стать) і ті, на які можливо вплинути (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, ІМТ ≥ 30 кг/м$^2$).

Сумарний і відносний серцево-судинний ризик у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням оцінювали за системою SCORE. Усі залучені у дослідження пацієнти належали до категорії низького або помірного КВР. Обстежені хворі не зловживали алкоголем (споживання < 50 г етанолу на тиждень для чоловіків, < 30 г етанолу на тиждень для жінок протягом останнього року); не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з інфекціями HBV, HCV, HDV; автоімунного, лікарського та спадково зумовленого гепатиту. Перенесений гострий інфаркт міокарда, інсульт, операції на коронарних артеріях в анамнезі були критеріями виключення з дослідження.

Пацієнтам призначено персоніфіковану дієту з поступовим зниженням добової калорійності раціону на 400 ккал кожних 2 тиж за рахунок зменшення споживання вуглеводів (не більше ніж 130 г/добу), жирів на 10—15 %, холестерину (менше ніж 200 мг/добу), включення до раціону харчових волокон до 25 г/добу, виконання дозованих фізичних навантажень упродовж 250 хв та більше на тиждень, а також силових тренувань 90 хв на тиждень за показаннями. Рекомендовано зниження маси тіла за перших 6 міс спостереження на 10 %, у подальшому — до досягнення фізіологічних значень.

Додатково всім пацієнтам з НАЖХП у поєднанні з ожирінням рекомендовано прийом урсодезоксихолевої кислоти у дозі 1000 мг/добу.

Протокол дослідження включав оцінку антропометричних даних (зріст, маса тіла), обчислення ІМТ за формулою Кетле та індексу «обвід талії/обвід стегон». Визначення АД проводили згідно з Європейськими рекомендаціями щодо АГ (2007) і рекомендаціями Українського товариства кардіологів (2008) [1].

Лабораторні дослідження проводили на зразках сироватки венозної крові, взятих уранці натще після 12-годинного голодування.

У всіх пацієнтів ферментативним методом на автоаналізаторі Humareader (Human, Німеччина) визначали рівень ЗХС, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald: ХС ЛПНЩ = = ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,22).

Радіоімунологічним методом визначали рівень імунореактивного інсуліну з використанням стандартних наборів DRG (США). Індекс інсулінорезистентності розраховували за формулою: HOMA-IR = Інсулін · глюкоза / 22,5.

Методом імуноферментного аналізу на імуноферментному фотометрі-аналізаторі Humanreader визначали рівень адипонектину в сироватці крові з використанням набору реагентів Jrgenium Laboratories Anti Biotech Oy (Фінляндія), рівень резистину – з використанням набору Bio Vendor (Чехія), концентрацію фактора некрозу пухлин α (ФНП-α) – з використанням тест-системи «Вектор-Бест» (Росія), С-реактивного протеїну (С-РП) – з використанням набору реактивів DRG (США).

Дослідження гепатобіліарної системи проводили з допомогою ультразвукового сканера Philips IU (США) конвексним мультичастотним датчиком 2–5 МГц. Визначали гепаторенальний індекс оцінки ступеня стеатозу печінки.

Вимірювання товщини комплексу інтима – медіа загальних сонних артерій проводили за стандартною методикою за допомогою ультразвукової діагностичної системи Phillips IU (США).

Дослідження виконували безпосередньо перед лікуванням (1-ша точка) і через 12 міс (2-га точка спостереження).

Отримані результати аналізували за допомогою стандартного пакета програм Statistica for Windows. У тесті дані наведено у вигляді медіани (Me) і квартилей [Q25; Q75]. Для визначення відмінностей між групами застосовували критерій Манна–Уїтні.

## Результати та обговорення

До лікування надлишкову масу тіла виявлено у 38,0 % досліджуваних, ожиріння першого ступеня – у 33,3 %, другого – у 27,3 %, третього ступеня – у 1,4 % хворих (табл. 1). Через 12 міс відзначено сприятливі зміни основних антропометричних параметрів, а також величини систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску.

50 % хворих з низьким і помірним КВР зменшили масу тіла більше ніж на 10 % від початкової, 27,3 % – більше ніж на 5 %, 22,7 % – менше ніж на 5 %.

Оптимальні результати отримано у хворих, які досягли зниження маси тіла більше ніж на 10 % від вихідної протягом 12 міс (n = 42). Це дає підставу стверджувати, що лише за такого ступеня схуднення відбувається комплексний вплив на більшість гормонально-метаболічних порушень і кардіоваскулярних чинників ризику.

У хворих на НАЖХП з низьким і помірним КВР відзначено поліпшення чутливості тканин до інсуліну, про що свідчило зниження величини HOMA-IR до кінця дослідження. Достовірно знизилася порівняно з вихідними даними концентрація інсуліну (табл. 2).

Зміни відбулися в ліпідному спектрі: відзначено достовірне зниження концентрації ТГ, підвищення вмісту ХС ЛПВЩ. Достовірних змін показників ЗХС та ХС ЛПНЩ не відбувалося. Хоча серед хворих з вихідною гіперхолестеринемією (n = 38) через 6 міс лікування концентрація ЗХС нормалізувалася (знизилася на 0,74 ммоль/л; $p < 0,05$) і ця тенденція зберігалася до кінця лікування (через 6 міс знизилася на 0,90 ммоль/л; $p < 0,05$). У 38 % хворих з початково підвищеним значенням ЗХС наприкінці лікування відзначено нормалізацію концентрації цього показника (1,32 ммоль/л; $p < 0,03$).

Позитивну динаміку відзначено щодо рівня адипоцитокінів: зниження концентрації С-РП, ФНП-α, резистину та збільшення – адипонектину.

Істотним результатом модифікації способу життя була тенденція до зниження товщини комплексу інтима – медіа.

Таблиця 1. **Динаміка антропометричних показників і АТ у хворих з низьким і помірним КВР**

| Показник | До лікування | Після лікування | p |
|---|---|---|---|
| ІМТ, кг/м² | 33,6 [30,8; 36,0] | 29,7 [27,0; 32,0] | 0,0000 |
| ОТ, см | 100,0 [90,8; 108,2] | 90,2 [82,5; 96,5] | 0,0000 |
| САТ, мм рт. ст. | 138,0 [132,0; 146,0] | 124,0 [122,0; 132,0] | 0,005 |
| ДАТ, мм рт. ст. | 84,0 [83,0; 87,0] | 80,0 [79,0; 83,0] | 0,004 |

Таблиця 2. **Динаміка метаболічних показників у хворих з низьким і помірним КВР**

| Показник | До лікування | Після лікування | p |
|---|---|---|---|
| HOMA-IR | 4,3 [2,7; 5,6] | 2,5 [2,3; 3,7] | 0,005 |
| Інсулін, мкОд/л | 13,6 [7,4; 17,2] | 5,2 [4,2; 8,8] | 0,0002 |
| ЗХС, ммоль/л | 5,5 [4,90; 6,30] | 4,98 [4,9; 5,10] | 0,11 |
| ТГ, ммоль/л | 1,78 [1,26; 2,50] | 1,06 [0,84; 1,25] | 0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,05 [0,87; 1,18] | 1,27 [0,98 ; 1,52] | 0,005 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,5 [2,8 ; 3,9] | 3,2 [2,9 ; 3,5] | 0,1 |
| Адипонектин, нг/мл | 9,10 [7,20; 11,40] | 12,90 [11,60; 14,4] | 0,001 |
| Резистин, нг/мл | 7,68 [4,10; 8,50] | 4,67 [2,97; 5,97] | 0,005 |
| С-РП, мг/л | 11,75 [8,75; 13,4] | 4,67 [2,97; 5,97] | 0,001 |
| ФНП-α, пг/мл | 16,0 [13,4; 19,6] | 5,8 [4,0; 7,8] | 0,001 |
| ТКІМ, мм | 0,85 [0,77; 0,90] | 0,75 [0,67; 0,82] | 0,02 |
| Відносний КВР, бали | 3,5 [1,5; 5,0] | 2,8 [1,4; 4,8] | 0,03 |

Протягом року спостереження відбувся перерозподіл у групах за КВР за рахунок збільшення частки пацієнтів з низьким КВР (54,76 %; p = 0,01).

Хоча механізм впливу дієтичних рекомендацій на ліпідний стан залишається нез'ясованим, припускається опосередкована модуляція на рівні адипоцитокінів [6]. Адипоцитокіни відіграють важливу роль у розвитку ІХС, підвищуючи агрегацію тромбоцитів [8], стимулюючи проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин [4]. ФНП-α — прозапальний медіатор, який вивільняється жировою тканиною, є сильним незалежним прогностичним чинником ІХС [7]. С-РП вивільняється з жирової тканини у відповідь на збільшення рівня інтерлейкіну-6, бере участь в атерогенезі шляхом зв'язування окиснених ЛПНЩ [11]. Циркулюючі концентрації цих гормонів зумовлені регіональним розподілом жиру в організмі.

Отже, виявлено позитивний вплив модифікації способу життя у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ожирінням та низьким або помірним КВР, про що свідчить вірогідне поліпшення основних гормонально-метаболічних показників (адипонектин, резистин, ФНП-α, С-РП, ліпідний профіль) унаслідок вірогідного зниження маси тіла. Цим можна пояснити перерозподіл пацієнтів з НАЖХП у групах залежно від КВР.

## Висновки

Динамічне спостереження за пацієнтами з НАЖХП у поєднанні з ожирінням та низьким або помірним КВР засвідчило, що індивідуалізоване призначення комплексу профілактичних заходів сприяє зниженню темпів прогресування атеросклеротичного ушкодження судин, що дає змогу не раніше ніж через 1 рік провести переоцінку чинників ризику КВЗ.

Ми рекомендуємо у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ожирінням без клінічних виявів КВЗ визначати та контролювати рівень КВР, що дає змогу на підставі комплексного аналізу чинників ризику не лише розрізняти осіб за ступенем КВР, а і своєчасно здійснювати первинну і вторинну профілактику для запобігання прогресуванню захворювання, розвитку ускладнень і поліпшення якості життя.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у виявленні генетично детермінованих груп КВР серед пацієнтів НАЖХП, що дасть змогу оптимізувати терапевтичні заходи.

## Список літератури


1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2008. — 80 с.
2. Choi S.Y., Kim D., Kang J.H. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of cardiovascular disease: relation of non-alcoholic fatty liver disease to carotid atherosclerosis // Korean. J. Hepatol. — 2008.— Vol. 14 (1).— P. 77—88.
3. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction. The American Heart Association's Strategis Impact Goal Through 2020 and Beyond // Circulation.— 2010.— Vol. 121.— P. 586—613.
4. Dekker J.M., Funahashi T., Nijpels G. et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2008.— Vol. 93.— P. 1489—1496.
5. Edens M.A., Kuipers F., Stolk R.P. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers // Obes. Rev.— 2009.— Vol. 10.— P. 412—419.
6. Northcott J.M., Yeganeh A., Taylor C.G. et al. Adipokines and the cardiovascular system: mechanisms mediating health and disease // Can. J. Physiol. Pharmacol.— 2012.— Vol. 90 (8).— P. 1029—1059.
7. Reilly M.P., Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans // Circulation.— 2005.— Vol. 111.— P. 932—939.
8. Schnabel R., Messow C.M., Lubos E. et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study // Eur. Heart J.— 2008.— Vol. 29.— P. 649—657.
9. Stepanova M., Younossi Z.M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2012.— Vol. 10 (6).— P. 646—650.
10. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? // Diabetologia.— 2008.— Vol. 51.— P. 1947—1953.
11. Zimmermann E., Anty R., Tordjman J. et al. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients // J. Hepatol. — 2011.— Vol. 55 (3).— P. 660—665.


Е.В. Колесникова
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

# Динамическое наблюдение за пациентами неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с ожирением и кардиоваскулярным риском

**Цель** — оценить в динамике влияние профилактических мероприятий на ключевые метаболические показатели больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с ожирением и низким или умеренным кардиоваскулярным риском (КВР).

**Материалы и методы.** У 84 пациентов в возрасте 40—62 года с НАЖБП в сочетании с ожирением, низким или умеренным КВР изучено влияние персонифицированной диеты с постепенным снижением суточной калорийности рациона и дозированных физических нагрузок на основные антропометрические, метаболические (липидный профиль) и гормональные (адипонектин, резистин) показатели и значение относительного КВР.

**Результаты.** На фоне модификации образа жизни у пациентов с НАЖБП и низким или умеренным КВР отмечено достоверное улучшение ($p < 0,05$) основных гормонально-метаболических показателей — адипонектина, резистина, ФНО-α, С-реактивного протеина, липидного профиля. Клинически значимым результатом в динамике наблюдения в течение 12 мес было перераспределение в группах больных по уровню КВР — увеличение доли пациентов с низким КВР по сравнению с умеренным КВР, достоверное уменьшение медианы относительного КВР.

**Выводы.** Своевременная профилактика кардиоваскулярных заболеваний у больных НАЖБП в сочетании с ожирением способствует предупреждению развитию осложнений и улучшению качества жизни.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, низкий, умеренный кардиоваскулярный риск.

O.V. Kolesnikova
GI «L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

# Dynamic monitoring of patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with cardiovascular risk

**Objective** — the dynamic assessment of the impact of preventive measures on key metabolic parameters of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in combination with obesity with low and moderate cardiovascular risk (CVR).

**Materials and methods.** The study involved 84 NAFLD patients, aged 40–62 years, in combination with obesity, low-and moderate CVR. For them the effects of personalized diets have been studied, which were based on the gradual reduction of daily energy intake and physical activity on the basis of anthropometric, metabolic (lipid profile) and hormone (adiponectin, resistin) indices, and relative value of CVR.

**Results.** Against the background of lifestyle modifications, the significant improvement ($p < 0.05$) of the basic hormonal and metabolic parameters – adiponectin, resistin, TNF-α, CRP, lipid profile, has been gained in NAFLD patients with low-and moderate CVR. The re-distribution of patients depending on the CVR level was a clinically significant result in the dynamics of 12-months observations: the portion of patients with low CVR increased vs the subject with moderate CVR, with significant reduction of the CVR median.

**Conclusions.** The timely implementation of prevention of cardiovascular diseases in patients NAFLD combined with obesity should prevent complications and improve quality of life.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, low, moderate cardiovascular risk.

**Контактна інформація**
**Колеснікова Олена Вадимівна, к. мед. н., в. о. заст. директора з наукової роботи**
**ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»**
**61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а**
**Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com**

*Стаття надійшла до редакції 12 червня 2013 р.*