

DOI: 10.26693/jmbs03.03.119

УДК 616.36 - 003.826 - 06:616.12 - 008.331.1] - 085.24

Хухліна О. С., Мандрик О. Є., Антонів А. А.,  
Кузьмінська О. Б., Коцюбійчук З. Я.

## ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

quovadis@email.ua

Мета дослідження полягала у перевірці ймовірного впливу комплексу засобів гепадифу, езетролу та фозиноприлу на стан ліпідного спектру крові, та ступінь інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, гіпертонічної хвороби II стадії. В дослідження включено 60 хворих на неалкогольний стеатогепатит м'якої та помірної активності із коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби II стадії та ожирінням I ступеня. Для визначення ефективності лікування було сформовано 2 групи пацієнтів. Контрольна група (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін, ессенціале, аторвастатин (аторкор), еналаприлу малеат упродовж 30 днів. Основна група (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін, гепадиф, езетрол, фозиноприл упродовж 30 днів. Дослідження показало, що комплексна терапія із застосуванням препаратів гепадиф, езетрол та фозиноприл є ефективною у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту на фоні гіпертонічної хвороби II стадії та метаболічного синдрому щодо корекції основних клінічних та біохімічних синдромів основного та супровідного захворювань, ліпідного спектру крові з усуненням гіпер- та дисліпідемії, зниженням індексу атерогенності, потенціює гіпоглікемізуючі ефекти метформіну, справляє протиоксидантні та мембраностабілізуючі ефекти.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, гіпертонічна хвороба, ожиріння, ліпідний спектр крові, інсулінорезистентність.

**Зв'язок з науковими планами, роботами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», № державної реєстрації 0111U006303.

**Вступ.** Відповідно до сучасних уявлень, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) пози-

ціонується як незалежний фактор ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1, 4, 9, 10]. Найважливішим фактором такого ризику служить атерогенна дисліпідемія, яку виявляють у 20-80% пацієнтів з НАЖХП. У ряді робіт показано зв'язок НАЖХП з артеріальною гіпертензією (АГ). Встановлено також, що ССЗ є головною причиною смерті пацієнтів з НАЖХП [10, 11, 13, 14].

У пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця, атеросклерозом різних судинних басейнів, а, особливо, у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) другої та третьої стадії неухильно зростає частота розвитку та спектр проявів НАЖХП, який сягає від стеатозу, стеатогепатиту різної етіології до фіброзу та цирозу печінки [1, 9, 10, 13, 14]. Водночас, дуже важливою проблемою в Україні та світі сьогодні є гіпертонічна хвороба, захворюваність на яку невинно зростає [9, 13, 14]. Це найбільш поширена патологія серцево-судинної системи, яка в 50-75% випадках поєднується із надлишковою масою тіла або ожирінням [4, 10, 13, 14].

Розвиток неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ГХ на тлі ожиріння може бути зумовлений низкою встановлених чинників (периферична інсулінорезистентність (ІР), порушення толерантності до глюкози, гіперліпідемія, дисліпідемія, накопичення продуктів анаеробного гліколізу, ендотоксикоз [1, 2, 9, 14], гепатотоксичність гіполіпідемічних засобів (статинів, фібратів) [5, 6, 15] та фармакологічних засобів, що використовуються для зниження маси тіла, вживання β-адреноблокаторів та тіазидних діуретиків (викликають несприятливі метаболічні ефекти: сприяють підвищенню вмісту в крові холестеролу ліпопротеїнів низької густини та триацилгліцеролів, збільшенню маси тіла та розвитку НАЖХП тощо)) та низкою ще не встановлених факторів, вивчення яких наразі є дуже актуальним [9, 10, 13].

До загальних патогенетичних механізмів розвитку АГ і НАЖХП відноситься ІР [9, 10]. У численних дослідженнях показано, що ІР і компенсаторна

гіперінсулінемія – ключові фактори формування метаболічного синдрому (МС) [9, 13, 14]. Вони ж визнані провідними механізмами в патогенезі НАЖХП. Гіперінсулінемія, в свою чергу, стимулює вироблення факторів росту (тромбоцитарний, інсуліноподібний, фактор росту фібробластів), що веде до проліферації гладком'язових клітин і фібробластів і в результаті - до вазоконстрикції і підвищення артеріального тиску [2, 9, 13]. В таких умовах активується синтез ендотеліну, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, в процес включаються симпатоадреналова і ренін-ангіотензин-альдостеронова системи (РААС), підвищується реабсорбція натрію в проксимальних і дистальних канальцях нефрона, що створює передумови для формування АГ [2, 7, 11, 12]. У зв'язку з цим стає очевидною необхідність патогенетичної терапії пацієнтів з АГ в поєднанні НАЖХП за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), які блокують ефекти альдостерону [2, 7, 10].

Результати останніх досліджень свідчать про позитивний вплив інгібіторів АПФ на стан печінкової паренхіми [7, 9, 10]. Показано, що у хворих, які отримували інгібітори АПФ, виявлена менша ступінь фіброзу при гістологічному дослідженні печінки і більш низький рівень трансаміназ в плазмі крові. Ці відмінності можуть бути пов'язані з впливом інгібіторів АПФ на РААС і з ефектами ангіотензину II. Саме локальна РААС бере участь в регуляції фіброгенезу в печінці, а також у формування портальної гіпертензії [2, 7, 9].

Водночас, ефективність призначення ІАПФ дуже залежить від стану процесів їх метаболізму у печінці та шляхів виведення їх з організму [7]. Зниження функціонального стану печінки внаслідок фонові НАЖХП істотно змінює фармакокінетику та фармакодинаміку ІАПФ, особливо тих, які надходять у організм у вигляді проліків, метаболізуються у гепатоцитах і здійснюють ефект лише за умови утворення в печінці активної діючої речовини [7, 9, 12]. Таким чином, наявність коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби із хронічним стеатогепатитом у осіб з надмірною масою тіла та ожирінням створює низку проблем, вирішення яких є актуальним і потребує проведення глибоких досліджень у цьому напрямку.

**Метою дослідження** було дослідити ймовірний вплив комплексу засобів гепадифу, езетролу та фозиноприлу на стан ліпідного спектру крові, та ступінь інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ГХ II стадії.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 60 хворих на НАСГ м'якої та помірної активності із коморбідним перебігом ГХ II стадії та ожирінням I

ступеня. Для визначення ефективності лікування було сформовано 2 групи пацієнтів, які були рандомізовані віком, статтю, ступенем ожиріння, та активністю цитолітичного синдрому. Контрольна група (К) (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день для усунення проявів метаболічного синдрому (МС), ессенціале Н у якості гепатопротекторного та гіполіпідемічного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), аторвастатин (аторкор) по 10 мг 1 раз на день – у якості гіполіпідемічного середника та еналаприлу малеат по 10 мг на добу під контролем АТ упродовж 30 днів. Основна група (О) (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день для усунення проявів МС, гепадиф (Г) в якості гепатопротекторного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), езетрол (Е) по 10 мг 1 раз на день – у якості гіполіпідемічного середника та фозиноприл (Ф) по 10 мг на добу для контролю АТ упродовж 30 днів. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено.

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загальних ліпідів (ЗЛ), загального ХС, триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) («Даниш Ltd», Львів), також обчислювали індекс атерогенності (ІА) за формулою:  $IA = \frac{\text{загальний ХС}}{\text{ЛПВГ}}$ . Ступінь компенсації вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після навантаженням глюкозою (глюкозотолерантний тест) глюкозооксидазним методом, вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) – методом імуоферментного аналізу (ІФА), вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою стандартних наборів реактивів («ДанишLtd», Львів) за методом В. А. Королева. Ступінь інсулінорезистентності (ІР) встановлювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ):  $\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст}^2 \text{ (м)}}$ ; індексом НОМА-ІР (D.R. Matthews et al.), який обчислювали із використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (Стьюдента, Пірсона) на PC AMD Athlon 64 за допомогою комп'ютерних програм Statistica 5.1 (StatSoft, Inc., США) та SPSS 10.0.5. Standart Version.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Згідно з отриманими результатами, у хворих К групи на 7-й день лікування рівень глікемії натще знизився на 13,7% ( $p < 0,05$ ), у той час як у хворих О групи вміст глюкози у крові нормалізувався, що вказує на більш істотний рівень зниження – 25,2% ( $p < 0,05$ ), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ). На 15-й день лікування надщесерцева глікемія у хворих К групи знизилась на 25,9%, у хворих О групи – на 36,5% ( $p < 0,05$ ). Вміст глюкози через 2 год після навантаження глюкозою у хворих К групи на 15-й день лікування знизився на 7,3%, О групи – на 20,9% ( $p < 0,05$ ). Після лікування рівень базальної та постпрандіальної глікемії у хворих усіх груп нормалізувався. Вміст у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 15-й день лікування вірогідно знизився лише в О групі порівняння (на 24,7% ( $p < 0,05$ )), а у К групі показник лише мав тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ). Вірогідне зниження вмісту HbA1c у хворих К групи ми спостерігали лише на 30-й день лікування, причому його показники залишалися вірогідно вищими від динамічних показників у хворих О групи ( $p < 0,05$ ). Вміст у крові інсуліну натще після лікування вірогідно знизився в усіх групах спостереження, однак фактична нормалізація показника була зареєстрована після лікування лише у хворих О групи. На доказ даного твердження свідчать динаміка змін індексу IP – НОМА IR, який у хворих на НАСГ основної групи нормалізувався на 30-й день лікування ( $p < 0,05$ ) (табл.), а у хворих К групи – хоч і знизився на 29,1% ( $p < 0,05$ ), але нормативних показників не

досяг. Таким чином, 30-денний курс лікування Г у комбінації з метформіном та Е довів спроможність досягнення стабільної нормалізації показників вуглеводного обміну, оскільки Г разом із метформіном сприяє швидкій компенсації вуглеводного обміну при порушеній толерантності до вуглеводів, ресенсибілізації інсулінових рецепторів та усуненню синдрому IP. Це відбулося, на нашу думку, завдяки також відомим дезінтоксикаційним та мембранопротекторним ефектам Г [3, 8].

Аналізуючи показники ліпідного обміну (табл.) у динаміці лікування обстежених хворих, слід вказати на потужні метаболічні властивості Г, а також Е у відношенні корекції ліпідного дисбалансу у хворих НАСГ із ГХ та ожирінням. Незважаючи на те, що у К групі лікувальний комплекс включав потужний ліпотропний препарат – есенціале Н та аторвастатин, динамічні показники вмісту ліпідів крові у цих групах були вірогідно вищими від показників після лікування у хворих О групи ( $p < 0,05$ ). Зокрема, вміст ХС на 15-й день лікування у К групі знизився на 6,0% ( $p > 0,05$ ), у О групі – на 19,1%, на 30-й день лікування у К групі – на 11,5% ( $p < 0,05$ ), О – на 28,5% ( $p < 0,05$ ) (табл.). Слід також зазначити, що вміст у крові ХС після лікування у хворих О групи не лише нормалізувався на 30-й день лікування, але й був дещо нижчим від показників у контролі ( $p > 0,05$ ). Важливим, на нашу думку, аспектом фармакологічних властивостей Е є його вірогідний вплив на корекцію вмісту ТГ у крові, які по суті складають патогенетичну основу стеатозу печінки за умов ожиріння. Таким чином, комплексне засто-

**Таблиця** – Біохімічні показники ліпідного спектру крові, глікемії та вмісту в крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ГХ II стадії у динаміці лікування есенціале Н, аторвастатином та еналаприлом (група К) та гепадифом, езелролом та фозиноприлом (група О), ( $M \pm m$ )

Показники	ПЗО, n=30	Групи	До лікування	Через 15 днів	Через 30 днів
Заг. ХС, ммоль/л	4,72±0,101	К	6,83±0,143 *	6,32±0,129 */#	6,02±0,115 */**/#
		О	6,85±0,138 *	5,5±0,102 */**	4,9±0,091 **
ТГ, ммоль/л	1,97±0,033	К	2,87±0,104 *	2,65±0,105 */#	2,45±0,126 */#
		О	2,90±0,103 *	2,23±0,087 */**	2,01±0,025 **
ЛПНГ, ммоль/л	2,59±0,028	К	4,58±0,033 *	4,05±0,022 */**/#	3,48±0,045 */**/#
		О	4,54±0,029 *	3,41±0,018 */**	2,83±0,015 */**
Глюкоза ч-з 2 год.	7,51±0,531	К	10,77±0,484 *	9,92±0,345 */**/#	8,85±0,479 */**/#
		О	10,75±0,493 *	8,46±0,319 */**	7,69±0,242 **
НОМА IR	1,30±0,296	К	4,32±0,148 *	3,28±0,157 */**/#	3,05±0,171 */**/#
		О	4,30±0,152 *	2,24±0,045 */**	1,58±0,028 **
МА ер., мкмоль/л	9,09±0,138	К	14,82±0,341 *	12,53±0,331 */**/#	11,79±0,318 */**/#
		О	14,75±0,339 *	10,13±0,255 */**	9,16±0,127 **
ГВ	0,93±0,013	К	0,54±0,002 *	0,58±0,003 */**/#	0,63±0,005 */**/#
		О	0,53±0,004 *	0,72±0,002 */**	0,90±0,002 **

**Примітки:** \* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); групи О ( $p < 0,05$ ).

сування Е, який можна віднести до класу засобів потужної ліпідкоригувальної, гіполіпідемічної дії [7, 15], із Г призвело до оптимізації ліпідного спектру вже через 30 днів лікування. Доказом цього твердження є вірогідне зниження вмісту в крові на 15-й день лікування ЛПНГ у 1,6 раза у хворих О групи та вмісту ТГ – у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) (табл.). На противагу цим даним, у К групі зміни вмісту в крові ТГ були невірогідними, хоч і мали тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ) на 30-й день лікування вміст у крові ЛПНГ у К групі знизився на 24,1% ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці ( $p < 0,05$ ). Аналогічно змінювався ІА, який у хворих О групи вірогідно знижувався і після лікування, а також при обстеженні через 1 міс. після лікування стабільно досяг нормативних значень. У К групі ІА також знижувався під впливом лікування, однак норми не досяг, а через 1 міс. після лікування повернувся до вихідних показників.

Ультрасонографічне дослідження печінки після лікування хворих на НАСГ О групи виявило вірогідне зниження ступеня гепатомегалії (вертикальний розмір правої частки печінки  $151 \pm 2,3$  мм проти  $167,3 \pm 3,2$  мм до лікування), у той час, як через 1 міс. після лікування даний параметр вже становив  $142 \pm 2,1$  мм (17,0% ( $p < 0,05$ )), трансформацію середньозернистої структури паренхіми у дрібнозернисту та більш однорідну, а також істотне зниження ступеня стеатозу печінки (зменшення відсотка дорзального згасання ехосигналу). Отже, Е володіє ліпідкоригувальними, гіполіпідемічними властивостями. Застосування Е у комбінації з Г у лікуванні хворих на НАСГ із ожирінням та ГХ сприяє нормалізації ліпідного обміну, відновленню нормального ліпідного спектру крові, зменшенню ступеня стеатозу печінки та профілактиці атеросклеротичного ураження судин.

При застосуванні терапії, що включала метформін, Е та Г, у хворих на НАСГ нами встановлено суттєве зниження інтенсивності ПОЛ (табл.). Наслідком реалізації протіоксидантної дії Г [3, 8] та потенціювання цієї дії за допомогою Е є більш значне вірогідне зменшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих О групи уже на 15-й день лікування ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із аналогічними показниками у К, де

зміни були невірогідні ( $p > 0,05$ ). Так, вміст МА в еритроцитах хворих О групи після лікування зменшився у порівнянні із показником до лікування на 31,1% ( $p < 0,05$ ) проти 15,3% ( $p < 0,05$ ) у К групі (табл.) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ). Однак більш істотний вплив Е з Г на процеси ПОЛ спостерігався при аналізі вмісту МА через 1 міс. лікування, тобто вірогідно вищий ступінь зниження вмісту МА у крові у О групах: К групі – на 20,3%, О групі – на 37,7% ( $p < 0,05$ ). Аналогічним чином змінювалися показники вмісту ІПЗ, ДК, КСТ у крові хворих на НАСГ. Необхідно також зазначити, що у хворих на НАСГ О групи показники вмісту МА після лікування нормалізувалися ( $p > 0,05$ ).

Інтенсивність впливу комплексної терапії з включенням Г на стан системи ПОЗ виявив наступні результати (табл.). У хворих на НАСГ О групи після лікування спостерігалось більш значне вірогідне зростання вмісту ГВ в еритроцитах (в 1,7 раза ( $p < 0,05$ )) у порівнянні із К групою – на 16,7% ( $p < 0,05$ ). Отже, Г є потужним протіоксидантом та мембранастабілізатором, який нормалізує оксидантно-протіоксидантний баланс, відновлює здатність печінки та еритроцитів протистояти вільнорадикальним впливам за умов метаболічного синдрому.

**Висновок.** Комплексна терапія із застосуванням препаратів гепадиф, езетрол та фозиноприл є ефективною у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту на фоні гіпертонічної хвороби II стадії та метаболічного синдрому щодо корекції основних клінічних та біохімічних синдромів основного та супровідного захворювань, ліпідного спектру крові з усуненням гіпер- та дисліпідемії, зниженням індексу атерогенності, потенціює гіпоглікемізуючі ефекти метформіну із швидкою нормалізацією рівня постпрандіальної глюкози та індексів інсулінорезистентності, справляє протіоксидантні та мембранастабілізуючі ефекти.

**Перспективою подальших наукових досліджень** у цьому напрямку є розробка методу ранньої діагностики фіброзування печінки за біохімічними маркерами фіброзоутворення при неалкогольному стеатогепатиті та супровідній гіпертонічній хвороби II стадії.

## References

1. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Syitnik K.A. Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. *Suchasna gastroenterol.* 2013; 3 (71): 103-9. [Russian]
2. Bueverov AO, Bogomolov PO. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: obosnovanie patogeneticheskoy terapii [Non-alcoholic fatty liver disease: rationale for pathogenetic therapy]. *Klinicheskie perspektivy v gastroenterologii, gepatologii.* 2009; 1: 3-9. [Russian]
3. Chekman NV, Kharchenko HA, Anokhina GA. Kliniko-farmakologichni vlastyvoli ta osoblyvosti zastosuvannia kombinovanoho hepatoprotektoornoho preparatu "Hepadyl" yak preparatu terapii suprovodu pry pryioimi statyniv [Clinical and



- pharmacological properties and peculiarities of the use of the combined hepatoprotective drug "Hepadif" as a preparation of maintenance therapy in the administration of statins]. *Suchasna gastroenterol.* 2010; 4: 77-81. [Ukrainian]
4. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 330-44. PMID: 23507799. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
  5. Drapkina OM, Kostyukevich MV. Metabolicheskiy sindrom: problema gepatotoksichnosti pri lechenii statinami. Ateroskleroz i dislipidemii. [Metabolic syndrome: the problem of hepatotoxicity in the treatment by statins]. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2013; 3 (10): 45–51. [Russian].
  6. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol.* 2007; 47 (1): 135-41. PMID: 17400325. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.013
  7. Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: could they be a first-class option? *Adv Ther.* 2008; 25 (11): 1141-74.
  8. Gubergrits NB, Golub EYu. Effektivnost' gepadifa v lechenii nealkogol'nogo steatogepatita, razvivshegosya vsledstvie abdominal'nogo ishemicheskogo sindroma [The efficiency of hepadif in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis, which developed as a result of abdominal ischemic syndrome]. *Klin ta eksperiment patologiya.* 2008; 7 (3): 142-6. [Russian]
  9. Khukhlina OS, Mandryk Ole. *Nealkoholnyi steatohepatyt ta hipertonična khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhody do likuvannia: Monohraffia* [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment: Monograph] Chernivtsi, Ukraine, 2014. 204 p.
  10. Kolesnikova EV. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i arterial'naya gipertenziya: chego my dostigli v ponimani problem [Non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension: what have we achieved in understanding the problem]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2014; 3 (101): 61-6. [Russian]
  11. Kowdley KV. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* 2014; 10 (3): 184-6. PMID: PMC4014051
  12. Lam B, Younossi ZM. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010; 3 (2): 121-37. PMID: 21180596. PMID: PMC3002571. DOI: 10.1177/1756283X09359964
  13. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas Med J.* 2013; 6 (6): 325-30. DOI: 10.4066/AMJ.2013.1648
  14. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012; 55 (4): 885-904. PMID: 22278337. DOI: 10.1007/s00125-011-2446-4
  15. Sokolova NA. *Issledovanie antiaterogennoy effektivnosti statinovi kombinatsii statina c inhibitorom adsorbtsii kholesterina ezetimibom u bol'nykh s karotidnym aterosklerozom* [The study of the antiatherogenic effectiveness of statins and the combination of statin with an inhibitor of cholesterol adsorption with ezetimibe in patients with carotid atherosclerosis]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Moskva; 2010. 28 s. [Russian]

УДК 616.36 - 003.826 - 06:616.12 - 008.331.1] - 085.24

#### **ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ**

*Хухлина О. С., Мандрик О. Е., Антониев А. А., Кузминская О. Б., Коцюбийчук З. Я.*

**Резюме.** Цель исследования – проверить возможное воздействие комплекса средств гепадиф, эзетрол и фозиноприла на состояние липидного спектра крови и степень инсулинорезистентности при коморбидном течении неалкогольного стеатогепатита, гипертонической болезни II стадии. В исследование включено 60 больных неалкогольным стеатогепатитом мягкой и умеренной активности с коморбидным течением гипертонической болезни II стадии и ожирением I степени. Для определения эффективности лечения было сформировано 2 группы пациентов. Контрольная группа (30 человек) получала гипокалорийную диету, метформин, эссенциале, аторвастатин (Атокор), эналаприла малеат в течение 30 дней. Основная группа (30 человек) получала гипокалорийную диету, метформин, гепадиф, эзетрол, фозиноприл в течение 30 дней. Исследование показало, что комплексная терапия с применением препаратов гепадиф, эзетрол и фозиноприл является эффективной в лечении неалкогольного стеатогепатита на фоне гипертонической болезни II стадии и метаболического синдрома по коррекции основных клинических и биохимических синдромов основного и сопутствующего заболеваний, липидного спектра крови с устранением гипер- и дислипидемии, снижением индекса атерогенности, потенцирует гипогликемизирующие эффекты метформина, производит антиоксидантные и мембраностабилизирующие эффекты.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, гипертоническая болезнь, ожирение, липидный спектр крови, инсулинорезистентность.

UDC 616.36 - 003.826 - 06:616.12 - 008.331.1] - 085.24

**Peculiarities of the Blood Lipid Spectrum Correction in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Comorbid Hypertension of II Stage**

**Khukhlina O. S., Mandryk O. Ie., Antoniv A. A., Kuzminska O. B., Kotsiubiichuk Z. Ia.**

**Abstract.** *The aim of the study* was to investigate the possible effects of complex therapy, including Hepadif, Ezetrol and Fosinopril on the blood lipid profile, and the degree of insulin resistance in patients with comorbid course of NASH and hypertension of II stage.

*Materials and methods.* Sixty patients with NASH with comorbid hypertension of II stage and obesity of I type were included in the study. To determine the effectiveness of treatment, 2 groups of patients were formed. The control group (30 people) received a hypocaloric diet, Metformin, Essentiale, Atorvastatin (Atocor), Enalapril maleate for 30 days. The main group (30 people) received a hypocaloric diet, Metformin, Hepadif, Ezetrol, Fosinopril for 30 days.

*Results and discussion.* The blood lipid spectrum was studied by the content of total cholesterol, triacylglycerols, low-density lipoproteins and high density lipoproteins, and calculated the atherogenic index according to the formula. The state of carbohydrate metabolism was determined by the level of fasting glycemia and 2 hours after glucose loading (glucose tolerant test), the content of insulin in the blood was checked by the method of immunoassay analysis, the content of glycosylated hemoglobin in blood. The degree of insulin resistance was determined by the value of the body mass index:  $\text{body weight (kg)/height(m}^2\text{)}$ ; index HOMA-IR.

*Conclusions.* The study showed that complex therapy consisting of Hepatif, Ezetrol and Fosinopril is effective in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in the background of hypertension of II stage and metabolic syndrome for the correction of the main clinical and biochemical syndromes of the main and concomitant diseases, the lipid spectrum of blood with the elimination of hyper- and dyslipidemia. It also decreases the atherogenic index, potentiates hypoglycemic effects of metformin, produces antioxidant and membrane-stabilizing effects.

**Keywords:** non-alcoholic steatohepatitis, hypertonic disease, obesity, lipid blood spectrum, insulin resistance.

Стаття надійшла 21.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування