

DOI: 10.26693/jmbs04.04.064

УДК 616.36-003.826:616.12-008.331.1-056.257

Бабак О. Я., Башкирова А. Д.

ПАРАМЕТРЫ УГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ВЫРАЖЕННОСТЬ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

myrencija@gmail.com

Целью исследования стало изучение концентрации эндотелиальной липазы крови, как ведущего регулятора концентрации липопротеинов высокой плотности, в группах, распределенных по уровню липопротеинов высокой плотности, необходимых для понимания патогенетических соотношений у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и гипертонической болезнью.

Было обследовано 50 больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни. Пациенты были распределены на группы с учетом показателей уровней липопротеинов высокой плотности. Все пациенты прошли общеклинические исследования, а также определение концентрации в сыворотке крови эндотелиальной липазы и определение степени стеатоза с помощью NAFLD liver fat score.

Анализ липидного профиля продемонстрировал достоверное ($p < 0,05$) отличие между всеми группами по уровню липопротеинов высокой плотности. Концентрация общего холестерина не отличалась в группах. При этом достоверно ($p < 0,05$) ниже уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности отмечался у лиц с высоким уровнем липопротеинов высокой плотности, а уровень эндотелиальной липазы наоборот был выше в той же самой группе.

Выраженность стеатоза печени по уровню трансаминаз и индексу стеатоза NAFLD liver fat score достоверно ($p < 0,05$) больше у лиц с низким уровнем липопротеинов высокой плотности. Наиболее высокая инсулинорезистентность по индексу HOMA-IR наблюдалась у лиц с низкими уровня-

ми липопротеинов высокой плотности по сравнению с теми, кто имеет протективную их концентрацию.

Уровни липопротеинов низкой плотности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни имеют прямую пропорциональность с концентрацией общего холестерина, индексом массы тела и абдоминальным жирораспределением и ассоциируются с повышением систолического и диастолического артериального давления.

Изучение зависимостей концентрации эндотелиальной липазы с показателями липидограммы выявило положительную связь только с уровнем общего холестерина и отрицательный – с уровнем липопротеинов низкой плотности. Таким образом, концентрация эндотелиальной липазы не показала прямой связи с уровнем липопротеинов высокой плотности в плазме, что определяет ее дополнительную роль в метаболизме липопротеинов низкой плотности в условиях стеатоза печени на фоне инсулинорезистентности.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гипертоническая болезнь, липиды, эндотелиальная липаза, инсулинорезистентность.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена на базе Национального института терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины в рамках научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского

университета «Клиническое значение маркеров воспаления и метаболических нарушений у больных неалкогольной жировой болезнью печени с учетом коморбидности», № гос. регистрации 0118U000937.

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется высокой распространенностью и увеличивает общую смертность у больных по сравнению с общей популяцией того же возраста и пола [2]. Интересно, что основными причинами смертности среди пациентов с НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (25%) [16].

НАЖБП по данным большинства исследований клинически сопряжена с патогенезом атеросклероза, что позволяет рассматривать НАЖБП как независимый фактор риска развития ССЗ [11]. Пусковыми механизмами, ассоциированными с развитием НАЖБП и метаболическими нарушениями, выступают окислительный стресс, воспаление, дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР), абдоминальное ожирение, низкий уровень адипонектина, дисфункция эндотелия и постпрандиальная дислипидемия [12].

Гистологическая тяжесть НАЖБП и выраженность воспаления в тканях печени в значительной мере связана с повышенным риском развития ССЗ и атерогенных нарушений липидного профиля [1].

У больных гипертонической болезнью (ГБ) в большинстве случаев обнаруживают метаболические нарушения: ожирение в 74%, нарушение углеводного обмена в 26%, гипертриглицеридемия в 21%, гиперхолестеринемия в 18%. Эти статистические данные подтверждают сложные патофизиологические связи между ИР, ГБ, НАЖБП и ожирением [17].

В настоящее время доказано, что ИР и эндотелиальная дисфункция являются звеньями одной цепи и играют важную роль в формировании метаболических нарушений и, как следствие, ССЗ. Именно эндотелиальная дисфункция приводит к формированию атеросклероза и обуславливает развитие атеротромбоза [14].

НАЖБП ассоциируется с висцеральным жиротложением и низкими уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Причем независимо от того, имеет ли место ИР, или уже развился СД2, тенденции одинаковы [20]. Более того, НАЖБП при СД2 могут быть даже отмечены как скрытая эпидемия [8]. А по систематическим данным, обнародованным в 2017 году, риск смертности существенно повышается с выраженностью фиброза при НАЖБП [6].

Обычно у пациентов с НАЖБП регистрируются гиперлипидемия с повышением липопротеинов

низкой плотности (ЛПНП). Есть данные о том, что уровень ЛПНП преобладает над уровнем ЛПВП в случаях нормотриглицеридемии и наоборот, уровень ЛПВП преобладает над концентрацией ЛПНП у гипертриглицеридемичных пациентов [5].

С другой стороны, по данным большого популяционного исследования под эгидой NHANES, включавшее более 23 тысяч американцев, у пациентов с печеночной патологией с высоким уровнем трансаминаз могут регистрироваться липидные профили с низким содержанием ЛПНП и высокими ЛПВП, что может быть обусловлено дефектом синтеза липопротеинов или нарушением синтеза липидов печени и маркера скрытых гепатопатий [9].

Согласно данным мультиэтнического исследования атеросклероза, риски развития НАЖБП сохраняются высокими даже после нормирования возрастных, гендерных различий, а также показателей ИР. При этом отмечается, что именно дислипидемия отводится ведущая роль в формировании НАЖБП [3].

Наиболее серьезное исследование в области атеросклероза – Фрамингемское исследование, в ходе которого были обнаружены ассоциации между НАЖБП и маркерами эндотелиальной дисфункции и сосудистой жесткости. Однако патогенетические связи все еще остаются неясными и требуют дальнейшего исследования [13].

Одним из неблагоприятных факторов, способствующих формированию кардиоваскулярного риска при НАЖБП на фоне ГБ, является низкий уровень холестерина ЛПВП, в метаболизме которого играет ведущую роль активность эндотелиальной липазы (ЭЛ) [4].

Сейчас обнародованы данные о том, что нет различий в концентрации ЭЛ в группах с низкими и высокими ЛПВП у здоровых взрослых лиц [10]. Однако при наличии метаболических нарушений возникает положительная корреляция ЭЛ с триглицеридами и мелкими ЛПНП и отрицательная с крупными ЛПВП [15], что может объяснять повышенные уровни ЭЛ у лиц с коронарной кальцификацией [21].

В связи с тем, что именно ЛПВП признаны проактивными с точки зрения атеросклеротического повреждения сосудов и обычно отклонены от нормальных концентраций у лиц с НАЖБП, именно они могут играть роль связующего фактора между НАЖБП, атеросклеротическим процессом и кардиоваскулярным риском.

Целью исследования стало изучение концентрации ЭЛ, как ведущего регулятора концентрации ЛПВП, в группах, распределенных по уровню ЛПВП, необходимых для понимания патогенетических соотношений у больных с НАЖБП и ГБ.

Материал и методы исследования. Исследование одобрено этической комиссией Харьковско-го национального медицинского университета и проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследовано 50 больных НАЖБП на фоне ГБ. Диагноз НАЖБП устанавливали согласно критериям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [2] и Европейских рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП [6]. Диагноз ГБ – по клиническим рекомендациям артериальной гипертензии (2013) Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) [7]. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц.

Поскольку ЭЛ имеет непосредственное отношение к метаболизму ЛПВП [20], нами проведен анализ исследуемых показателей в соответствии с уровнями холестерина ЛПВП. Таким образом, мы провели распределение групп по значениям ЛПВП:

- 1 группа – низкие значения (<1,04 ммоль/л) (n=10)
- 2 группа – умеренно снижены (1,04–1,54 ммоль/л) (n=27)
- 3 группа – протективные значения (> 1,55 ммоль/л) (n=13)

Критериями исключения были: острые и хронические воспалительные процессы в период обострения любой локализации; возраст старше 60 лет и моложе 45 (исключив неинформативный возраст для коморбидности данных патологий [7]); ожирение III степени и выше; диффузные заболевания соединительной ткани; онкологические заболевания; симптоматические гипертензии; вирусные (HBV-, HCV-, HDV); токсические и медикаментозные гепатиты; злоупотребление алкоголем (более 14 алкогольных юнитов в неделю); сахарный диабет I типа; ГБ III стадии и выше; данные анамнеза болезни Вильсона-Коновалова; идиопатический гемохроматоз и врожденная недостаточность α1-антитрипсина; ишемическая болезнь сердца с постинфарктным кардиосклерозом; сердечная недостаточность III стадии; любые нарушения функции щитовидной железы; отказ пациента на любом этапе исследования.

УЗИ органов брюшной полости проводили с помощью ультразвуковых диагностических систем с доплером LOGIQ 5 (№ 1822SU6, 2003г.) и Vivid 3 (зав. № 6009, в 2004 г.).

Для идентификации стеатоза печени и его выраженности был использован индекс жира печени (NAFLD liver fat score) по формуле:

$$\text{NAFLD liver fat score} = - 2,89 + 1,18 \times \text{метаболический синдром (да = 1/нет = 0)} + 0,45 \times \text{СД2}$$

$$(\text{да} = 2/\text{нет} = 0) + 0,15 \times \text{инсулин (mU/L)} + 0,04 \times \text{АСТ (U/L)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ.}$$

Всем больным рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Измерение артериального давления (АД) выполнялось по стандартному аускультативному методу (офисное измерение), используя сфигмоманометр №31304500 (Erka, Chemnitz, Германия).

С целью контроля питания было использовано оригинальное анкетирование, в котором пациентов опрашивали относительно употреблению 15 основных «запрещенных» продуктов питания. Предложенные ответы включали варианты частоты употребления продуктов и имели градацию баллов. Сумма баллов оценивалась по коэффициентам - 0: диетические рекомендации придерживались почти без срывов; 1: диетические рекомендации придерживались с редкими срывами; 2: диетические рекомендации придерживались с частыми срывами; 3: диетические рекомендации практически не соблюдались.

Всем больным с целью исключения алкогольного генеза НАЖБП проводилось анкетирование определения алкогольных юнитов по формуле:

$$\text{количество единиц алкоголя} = \text{количество (литры)} \times \text{крепость (\%)} \times 0,789$$

Злоупотребление алкоголем исключалось по показателям больше, чем 14 алкогольных юнитов в неделю.

Концентрацию глюкозы в образцах венозной крови определяли фотометрическим методом с помощью автоматического биохимического анализатора - фотометра общего назначения "Humalyzer 2000" (Германия). Для оценки долгосрочной компенсации углеводного обмена определяли концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1c) с использованием набора "Реагент" (Украина) по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Концентрацию инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов DRG (США).

Для количественной оценки степени выраженности ИР использовали математическую модель НОМА-IR:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{инсулин крови натощак (Ед / мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль / л)}) / 22,5.$$

Значение НОМА-IR $\geq 2,77$ расценивали как наличие ИР.

Показатели липидного профиля исследовали ферментативным методом на биохимическом анализаторе "Humalyzer 2000" (Германия) с использованием набора реактивов фирмы "Human" и "Cormay" (Германия).

Концентрацію ЕЛ сыворотки крові определяли иммуноферментним методом с использованием набора реактивов Aviscera Bioscience INC (США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7.0 с использованием стандартных методов вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Антропометрические показатели, артериальное давление и пищевые предпочтения представлены в **таблице 1**. Результаты показали, что высокие уровни артериального давления наблюдаются у лиц с низкими концентрациями ЛПВП.

Анализ липидного профиля демонстрирует достоверное ($p < 0,05$) отличие между всеми группами по уровню ЛПВП. Концентрация общего холестерина достоверно не отличается в группах. При этом достоверно ($p < 0,05$) ниже уровень триглицеридов и ЛПНП у лиц с высоким уровнем ЛПВП. Интересно, что самый высокий уровень ЭЛ также зафиксирован именно в этой группе (**табл. 2**).

Выраженность стеатоза печени по уровню трансаминаз и индексу стеатоза NAFLD liver fat score достоверно ($p < 0,05$) больше у лиц с низким уровнем ЛПВП (**табл. 3**).

Гликемический статус по уровню гликозилированного гемоглобина и глюкозы крови натощак не отличается в группах. Однако имеет место достоверный ($p < 0,05$) гиперинсулинизм и, соответственно, высокая ИР по индексу HOMA-IR у лиц с низкими уровнями ЛПВП по сравнению с теми, кто имеет протективную их концентрацию (**табл. 4**).

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с более выраженным неалкогольным стеатозом печени имеет место ИР и дислипидемия проатерогенного типа с высокими уровнями триглицеридов и низкими концентрациями протективных ЛПВП, сопровождающиеся более выраженной систолической артериальной гипертензией.

Таблица 1 – Антропометрия, артериальное давление и пищевые предпочтения в зависимости от концентрации ЛПВП

Параметры	Группа 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Группа 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Группа 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
САТ, мм.рт.ст	181,50*	23,34	165,93*	16,17	161,25*	17,34
ДАТ, мм.рт.ст	106,50	8,18	101,85	10,01	101,67	5,37
Рост, см	173,80	8,87	169,48	7,53	173,62	10,25
ИМТ, кг/м ²	28,58	3,92	29,18	5,26	27,70	4,39
ОТ, см	97,15	12,53	98,24	12,17	91,23	16,56
ОТ/рост	0,56	0,06	0,58	0,06	0,52	0,07
Алко юниты	7,06	2,83	5,68	2,67	5,86	3,27
Питание (анкетирование)	2,83	0,98	2,08	0,86	2,60	1,07

Примечание: * – Разница показателей между группами статически значима ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Показатели липидограммы в зависимости от концентрации ЛПВП

Параметры	Группа 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Группа 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Группа 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Общий холестерин, ммоль/л	5,58	1,02	5,65	1,34	5,87	1,30
ТГ, ммоль/л	2,24*	1,48	1,64	0,80	1,29*	0,34
ЛПВП, ммоль/л	0,91*	0,10	1,28*	0,16	1,78*	0,19
ЛПНП, ммоль/л	3,67	0,75	3,57	1,32	3,41	1,23
ЛПОНП, ммоль/л	1,01*	0,67	0,80	0,39	0,58*	0,15
ЭЛ, нг/мл	11,39*	2,74	11,99*	4,49	12,33*	4,19

Примечание: * - Разница показателей между группами статически значима ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Функциональные показатели печени в зависимости от концентрации ЛПВП

Параметр	Группа 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Группа 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Группа 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
NAFLD liver fat score	3,41	4,29	2,96	3,19	0,43*	1,47
АЛТ/АСТ	1,81*	0,68	1,22	0,51*	1,21*	0,42
АЛТ, Ед/л	61,10*	45,53	38,37*	16,80	28,00*	10,26
АСТ, Ед/л	34,20	17,24	32,04	13,51	23,77*	5,45
Щелочная фосфатаза, нмоль/с.л	1509,00	260,91	1769,94	1657,73	1358,67	300,62

Примечание: * – Разница показателей между группами статически значима ($p < 0,05$).

Таблиця 4 – Показатели углеводного статуса в зависимости от концентрации ЛПВП

Параметры	Группа 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Группа 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Группа 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,14	0,94	5,44	0,82	5,35	0,86
Инсулин натощак, МО/л	30,45	22,77	28,08	16,11	17,59	6,23
НОМА-IR	7,99*	6,57	6,77*	3,99	3,66*	1,68
НbA1C, %	5,61	0,82	6,02	1,16	5,39	0,72

Примечание: * - Разница показателей между группами статически значимая ($p < 0,05$).

Проведенный регрессивный анализ показал достоверную ($p < 0,05$) положительную связь уровня ЭЛ с концентрацией общего холестерина и отрицательной с концентрацией ЛПНП.

Построенная модель для прогнозирования уровней ЛПВП, которая включала в себя показатели липидограммы, антропометрические показатели и гликемический статус, последовательно исключила все показатели кроме НОМА-IR индекса, что свидетельствует в пользу того, что ИР имеет достоверное отрицательное отношение к концентрации ЛПВП, что делает модель значимой ($MR = 0,41$; $F = 9, 22$; $P < 0,01$).

По данным проведенного исследования получается, что у пациентов с более выраженным неалкогольным стеатозом печени имеет место ИР и дислипидемия проатерогенного типа с высокими уровнями триглицеридов и низкими концентрациями протективных ЛПВП, сопровождающиеся более выраженной систолической артериальной гипертензией. Указанные данные вполне согласуются с результатами многочисленных исследований польских ученых [19], которые показали, что НАЖБП ассоциируется с висцеральным жиротложением и низкими уровнями ЛПВП у лиц с СД2. Однако, из полученных данных и опираясь на исследование Du T. et al. [5], в котором подчеркивается возможность преобладания уровней ЛПНП

над ЛПВП и, наоборот, в зависимости от уровней триглицеридов, все же можно сделать вывод, что липидный профиль может варьироваться от индивидуума к индивидууму и должен анализироваться только в контексте. С этим заключением также согласуются данные исследования NHANES, которое объяснили высокие уровни ЛПВП дефектом синтеза липопротеинов [3].

Изучение зависимостей концентрации ЭЛ с показателями липидограммы выявило положительную связь только с уровнем общего холестерина и отрицательной – с уровнем ЛПНП, что также было представлено в исследовании Tanі M. et al. [18]. Отсутствие прямых ассоциаций между уровнями ЭЛ и содержанием в крови ЛПВП может быть связано с вероятным угнетением активности липопротеинлипазы у избранного для исследования контингента и перекрестного участия ЭЛ в метаболизме ЛПНП, а так же с разным метаболическим классом исследуемых, что так же отмечено в исследовании Potočnjak I. et al. [15].

Выводы. Таким образом, у пациентов с НАЖБП на фоне ГБ концентрация ЛПВП зависит от имеющейся ИР и ассоциируется с употреблением алкоголя. К тому же низкие уровни ЛПВП наблюдаются у лиц с более высокими цифрами систолического артериального давления и более выраженным стеатозом печени.

Уровни ЛПНП у пациентов с НАЖБП на фоне ГБ имеют прямую пропорциональность с концентрацией общего холестерина, индексом массы тела и абдоминальным жирораспределением и ассоциируются с повышением систолического и диастолического артериального давления.

Концентрация ЭЛ не показала прямой связи с уровнем ЛПВП в плазме, однако обнаружена зависимость от ЛПНП и общего холестерина, что определяет ее дополнительную роль в метаболизме ЛПНП в условиях стеатоза печени на фоне ИР.

Перспективы дальнейших исследований. Результаты проведенного исследования подразумевают дальнейшее изучение ассоциаций между уровнями ЭЛ и содержанием в крови ЛПНП с учетом метаболизма липопротеинлипазы и ИР у лиц с НАЖБП и ГБ разной степени выраженности.

References

- Alkhourі N, Berk M, Yerian L, Lopez R, Chung YM, Zhang R, et al. OxNASH score correlates with histologic features and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2014 Jul; 59(7):1 617-24. PMID: 24464211. PMCID: PMC4279921. doi: 10.1007/s10620-014-3031-8
- Barritt AS 4th, Gitlin N, Klein S, Lok AS, Loomba R, Malahias L, et al. Design and rationale for a real-world observational cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease: The TARGET-NASH study. *Contemp Clin Trials.* 2017; 61: 33-8. PMID: 28735109. doi: 10.1016/j.cct.2017.07.015
- DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, et al. Atherosclerosis. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013 Apr; 227(2): 429-36. PMID: 23419204. PMCID: PMC4049078. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.022

4. DiMarco DM, Fernandez ML. The Regulation of Reverse Cholesterol Transport and Cellular Cholesterol Homeostasis by MicroRNAs. *Biology*. 2015; 4(3): 494–511. PMID: 26226008. PMCID: PMC4588146. doi: 10.3390/biology4030494
5. Du T, Sun X, Yu X. Non-HDL cholesterol and LDL cholesterol in the dyslipidemic classification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*. 2017; 16: 229. PMID: 29197406. PMCID: PMC5712116. doi: 10.1186/s12944-017-0621-4
6. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017 May; 65(5): 1557-65. PMID: 28130788. PMCID: PMC5397356. DOI: 10.1002/hep.29085
7. European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016; 9(2): 65-90. PMID: 27055256. PMCID: PMC5644799. DOI: 10.1159/000443344
8. Ismail MH. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the hidden epidemic. *Am J Med Sci*. 2011 Jun; 341(6): 485-92. PMID: 21412139. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182018598
9. Jiang ZG, Mukamal K, Tapper E, Robson SC, Tsugawa Y. Low LDL-C and High HDL-C Levels Are Associated with Elevated Serum Transaminases amongst Adults in the United States: A Cross-sectional Study. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e85366. PMID: 24454851. PMCID: PMC3893181. Doi: 10.1371/journal.pone.0085366
10. Kilic H, Atalar E, Lay I, Yazihan N, Buyukcam F, Saygisunar U, et al. High-density lipoprotein subfractions and influence of endothelial lipase in a healthy Turkish population: a study in a land of low high-density lipoprotein cholesterol. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Jun; 74(4): 278-84. PMID: 24479875. doi: 10.3109/00365513.2013.879992
11. Lee YJ, Shim JY, Moon BS, Shin YH, Jung DH, et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 196-203. PMID: 21750929. DOI: 10.1007/s10620-011-1819-3
12. Liu H, Lu H-Y. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(26): 8407-15. PMID: 25024598. PMCID: PMC4093693. DOI:10.3748/wjg.v20.i26.8407
13. Long MT, Wang N, Larson MG, Mitchell GF, Palmisano J, Vasan RS, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and vascular function – a cross-sectional analysis in the Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015; 35(5): 1284-91. PMID: 25745056. PMCID: PMC4520415. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.305200
14. Madan SA, John F, Pырsopoulos N, Pitchumoni CS. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(11): 1237-48. PMID: 26193052. doi: 10.1097/MEG.0000000000000429
15. Potočnjak I, Trbušić M, Terešak SD, Radulović B, Pregartner G, Berghold A, et al. Metabolic Syndrome Modulates Association between Endothelial Lipase and Lipid/Lipoprotein Plasma Levels in Acute Heart Failure Patients. *Scientific Reports*. 2017; 7: 1165. PMID: 28446761. PMCID: PMC5430647. doi: 10.1038/s41598-017-01367-2
16. Puri P, Fuchs M. Population Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Fed Pract*. 2019 Feb; 36(2):7 2-82. PMID: 30867627. PMCID: PMC6411361
17. Stępień M, Wlazeł RN, Paradowski M, Banach M, Rysz M, Misztal M, Rysz J. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients - pilot study. *Arch Med Sci*. 2012 Jul 4; 8(3): 431-6. PMID: 22851996. PMCID: PMC3400908. doi: 10.5114/aoms.2012.29397
18. Tani M, Horvath KV, Lamarche B, Couture P, Burnett JR, Schaefer EJ, Asztalos BF. High-density lipoprotein subpopulation profiles in lipoprotein lipase and hepatic lipase deficiency. *Atherosclerosis*. 2016 Oct; 253: 7-14. PMID: 27573733. PMCID: PMC5064856. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.014
19. Trojak A, Waluś-Miarka M, Woźniakiewicz E, Małecki MT, Idzior-Waluś B. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with low HDL cholesterol and coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2013; 19: 1167-72. PMID: 24336007. PMCID: PMC3871489. doi: 10.12659/MSM.889649
20. Yki-Järvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2015; 7(11): 9127-38. PMID: 26556368. PMCID: PMC4663582. doi:10.3390/nu71115454
21. Yu JE, Han SY, Wolfson B, Zhou Q. The role of endothelial lipase in lipid metabolism, inflammation, and cancer. *Histol Histopathol*. 2018 Jan; 33(1): 1-10. PMID: 28540715. PMCID: PMC5858721. doi: 10.14670/HH-11-905

УДК 616.36-003.826:616.12-008.331.1-056.257

**ПАРАМЕТРИ ВУГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ І ВИРАЗНІСТЬ
СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНИЙ ЖИРОВОЇ
ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ЗАЛЕЖНО
ВІД ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ**

Бабак О. Я., Башкірова А. Д.

Резюме. Метою дослідження стало вивчення концентрації ендотеліальної ліпази крові, як провідного регулятора концентрації ліпопротеїнів високої щільності, в групах, розподілених за рівнем ліпопротеїнів

високої щільності, необхідних для розуміння патогенетичних співвідношень у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічної хвороби.

Було обстежено 50 хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби. Пацієнти були розподілені на групи з урахуванням показників рівнів ліпопротеїнів високої щільності. Всі пацієнти пройшли загально клінічні дослідження, а також визначення концентрації в сироватці крові ендотеліальної ліпази і визначення ступеня стеатозу за допомогою NAFLD liver fat score.

Аналіз ліпідного профілю демонстрував достовірне відмінність між усіма групами за рівнем ліпопротеїнів високої щільності. Концентрація загального холестерину достовірно ($p < 0,05$) не відрізняється в групах. При цьому нижчий рівень тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності відзначався у осіб з високим рівнем ліпопротеїнів високої щільності, а рівень ендотеліальної ліпази був навпаки вищим у тій самій групі.

Виразність стеатозу печінки за рівнем трансаміназ і індексом стеатозу NAFLD liver fat score достовірно ($p < 0,05$) більше у осіб з низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності. Найбільш висока інсулінорезистентність за індексом HOMA-IR спостерігалася у осіб з низькими рівнями ліпопротеїнів високої щільності в порівнянні з тими, хто має протективну їх концентрацію.

Рівні ліпопротеїнів низької щільності у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби мають пряму пропорційність з концентрацією загального холестерину, індексом маси тіла і абдомінальним жиророзподілом, і асоціюються з підвищенням систолічним та діастолічним артеріальним тиском.

Вивчення залежностей концентрації ендотеліальної ліпази з показниками ліпідограми виявило позитивний зв'язок тільки з рівнем загального холестерину і негативний - з рівнем ліпопротеїнів низької щільності. Таким чином, концентрація ендотеліальної ліпази не продемонструвала прямого зв'язку з рівнем холестерину в плазмі, що визначає її додаткову роль в метаболізмі холестерину в умовах стеатозу печінки на тлі інсулінорезистентності.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, ліпіди, ендотеліальна ліпаза, інсулінорезистентність.

UDC 616.36-003.826:616.12-008.331.1-056.257

Parameters of Carbohydrate Metabolism and Expression of Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypertensive Depending on Lipid Parameters

Babak O. Ya., Bashkirova A. D.

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease is the most common liver disease in the world, its prevalence is 25%, but it is even more widespread in different population groups and regions. The main causes of death among patients with non-alcoholic fatty liver disease are cardiovascular diseases. The common triggers of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension are metabolic disorders which confirm the complex pathological links between these two nosologies.

The purpose of the study was to examine the concentration of endothelial lipase, as the leading regulator of HDL concentration, in groups distributed by HDL levels, necessary for understanding the pathogenetic ration in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension.

Material and methods. 50 patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of GB were examined. Patients were divided into groups according to indicators of HDL levels. All patients underwent general clinical studies, as well as the determination of serum endothelial lipase levels and the determination of the degree of steatosis using the non-alcoholic fatty liver disease liver fat score.

Results and discussion. In patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension, HDL concentration depended on the available insulin resistance and was associated with alcohol consumption. Analysis of the lipid profile showed a significant ($p < 0.05$) difference between all groups in terms of HDL. The concentration of total cholesterol was not significantly different in groups. At the same time, the level of triglycerides and LDL in patients with high HDL levels was lower. It is interesting that the highest level of endothelial lipase is also fixed in this group.

The severity of liver steatosis in terms of transaminase levels and steatosis index was significantly ($p < 0.05$) higher in individuals with low HDL levels.

The highest insulin resistance was observed in individuals with low levels of HDL compared with those who have a protective concentration of them.

Levels of LDL in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension have a direct proportionality with total cholesterol concentration, body mass index and abdominal fat distribution and are associated with increased blood pressure.

A regression analysis showed a reliable ($p < 0.05$) positive correlation of the level of endothelial lipase with the concentration of total cholesterol and negative with the concentration of LDL. The study of dependences of the concentration of endothelial lipase with lipidogram indices revealed a positive relationship only with the level of total cholesterol and a negative one with the level of LDL.

Conclusion. Thus, the concentration of endothelial lipase did not show a direct relationship with the level of HDL in the plasma, which highlights its additional role in LDL metabolism in conditions of liver steatosis against the background of insulin resistance.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, lipids, endothelial lipase, insulin resistance.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування