

DOI: 10.26693/jmbs06.03.148

УДК 616.36-003.826-06:616.61-036.12]-036.1-07:616.153.915-097

Антонів А. А., Хухліна О. С., Коцюбійчук З. Я.,
Віссянник В. В., Каньовська Л. В., Мандрик О. Є.

ВЗАЄМОВПЛИВ СТАНУ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ТА ВМІСТУ АДИПОКІНІВ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

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

Мета дослідження – з'ясування ймовірного взаємовпливу стану ліпідного спектру крові та вмісту в крові адипокінів: лептину, адипонектину на клінічний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння залежно від її форми та наявності коморбідної хронічної хвороби нирок.

Матеріал та методи. Обстежено 444 хворих: з яких 84 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз печінки та 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит; 270 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із коморбідним ожирінням I ступеня та хронічною хворобою нирок I-III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на неалкогольний стеатоз печінки та 160 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Групу контролю склали 90 хворих на хронічну хворобу нирок I-III стадії із нормальною масою тіла (3 група). Середній вік пацієнтів склав (45,8±3,81) років.

Результати. Дослідження показало, що у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння без супровідної хронічної хвороби нирок характерні наступні зміни ліпідного спектру крові: максимальне зростання вмісту в крові триацилгліцеролів (у 2,1 раза, $p < 0,05$), вірогідне зростання вмісту загального холестеролу (у 1,4 раза, $p < 0,05$) та проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності (у 1,6 раза, $p < 0,05$), вірогідне зниження протиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (у 1,6 раза, $p < 0,05$), які з приєднанням коморбідної хронічної хвороби нирок вірогідно поглиблюються (у межах 1,5-1,8 раза, $p < 0,05$), крім показника гіпертриацилгліцеролемії. За результатами дослідження, вміст у крові лептину був вірогідно підвищений у 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з практично здоровими особами, який достовірно відрізнявся від показника у хворих на неалкогольний стеатоз печінки із хронічною хворобою нирок та неалкогольний стеатогепатит із хронічною хворобою нирок ($p < 0,05$). Вміст у крові адипонектину був вірогідно знижений у 1,4 рази у порівнянні з практично здоровими особами ($p < 0,05$) і також достовірно відрізнявся від показника у хворих на неалкогольний стеатоз печінки із хронічною хворобою нирок та неалко-

гольний стеатогепатит із хронічною хворобою нирок ($p < 0,05$).

Висновки. На підставі отриманих результатів було встановлено, що суттєвими метаболічними передумовами розвитку неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня глікозилювання гемоглобіну. Гіперлептинемія та гіпоадипонектинемія також є чинниками взаємообтяження неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння в силу прогресування мезенхімального запалення та цитолізу гепатоцитів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, ліпідний спектр, адипокіни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості перебігу захворювань внутрішніх», № держ. реєстрації 0119U101344.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою формою хронічного захворювання печінки у світі (Фадєєнко Г.Д., 2018, Jang H.R. et al, 2018, Musso G. et al., 2014, Papademetriou M. et al., 2018, Targher G. et al., 2014). Поширеність НАЖХП у популяції становить 10-40 % [1-2]. НАЖХП сьогодні розглядається як один з провідних чинників захворюваності та смертності від хвороб печінки, та як незалежний чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Скрипник І.М. та співавт., 2017). Клінічні форми НАЖХП: неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), стеатогепатит (НАСГ), особливо за умов коморбідності, супроводжуються прогресуючим фіброзом печінки (ФП) та призводять до цирозу печінки [1-4].

Новітні дослідження показали спільну роль інсуліну та адипонектину в переносі глюкози через мембрану подоцита [5-6]. Адипонектин – білок, що секретується, в основному, адипоцитами, нормальний рівень його забезпечує фізіологічне функціонування ендотелію. Адипонектин стимулює каскад ферментів синтаз, відповідальних за

синтез монооксиду нітрогену (NO), і його концентрація у плазмі крові корелює із здатністю до вазодилатації [5]. Ожиріння асоціюється із гіпоадипонектинемією. У осіб з ожирінням спостерігається зворотній взаємозв'язок між альбумінурією та рівнем адипонектину у сироватці крові [6-8]. Отже, дослідження особливостей взаємовпливу стану ліпідного спектру крові та вмісту в крові адипокінів: лептину, адипонектину на клінічний перебіг НАЖХП на тлі ожиріння залежно від її форми та наявності коморбідної хронічної хвороби нирок та її стадії є актуальним.

Метою дослідження було з'ясування ймовірного взаємовпливу стану ліпідного спектру крові та вмісту в крові адипокінів: лептину, адипонектину на клінічний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння залежно від її форми та наявності коморбідної хронічної хвороби нирок.

Матеріал та методи дослідження. Основу дослідження склав матеріал клінічного спостереження за 444 хворими, серед яких 354 хворих на НАЖХП, які знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні, першому та другому терапевтичних відділеннях ОКУ «Лікарні швидкої медичної допомоги – Університетської лікарні» м. Чернівців у 2013-2018 рр.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH 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. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Обстежено 444 хворих: з яких 84 хворих на НАЖХП із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на НАСП та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та хронічною хворобою нирок (ХХН) I-III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I-III стадії із нормальною масою тіла. Діагноз НАЖХП встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012). При діагностиці ХХН використовували класифікаційні критерії ХХН (KDIGO, 2012). Ступінь інсулінорезистентності (IP) встановлювали за величиною індексу маси тіла (IMT), співвідношенням: обвід талії/обвід стегон;

індексами IP: Саго: глюкоза (ммоль/л) / інсулін (мкОД/мл); індексом HOMA-IR (D.R. Matthews et al.), показником чутливості периферичних тканин до інсуліну (S) [9], які обчислювались із використанням програми HOMA Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Гормональну регуляцію ліпідного обміну оцінювали за вмістом у крові лептину, адипонектину (DRG System) здійснювали методом ІФА.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз проводили через визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою Primer of Biostatistics. Version 4.03.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з отриманими даними, показники концентрації у крові загальних ліпідів у пацієнтів на НАСП та ожиріння істотно перевищення норми загальних ліпідів та загального ХС крові – у 1,3 рази ($p < 0,05$), а у групі хворих на НАСП із ХХН – відповідно у 1,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). У крові вміст тригліцеридів (ТГ) вказує також на їх вірогідне зростання у хворих на НАСП – у 1,5 рази, у хворих на НАСП із ХХН – істотніше (у 2,0 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з практично здоровими особами (ПЗО). Концентрація ЛПНЩ у пацієнтів з НАСП була вірогідно вищою від показника у контролі в 1,3 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів з НАСП із ХХН встановлено вірогідне зростання ЛПНЩ у 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). За результатами дослідження, концентрація у крові ХС антиатерогенних ліпопротеїнів – ХС ЛПВЩ у пацієнтів обох груп спостереження була вірогідно нижчою у порівнянні з контролем

(табл. 1): у хворих на НАСП – у 1,4 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 1,5 рази ($p < 0,05$).

За даними проведеного дослідження, вірогідне пригнічення синтезу ХС ЛПВЩ спостерігалось у пацієнтів з НАСП та ХХН, що на нашу думку свідчить про знижений рівень захисту ендотелію судин від агресії вільними радикалами та атерогенними фракціями ліпопротеїнів крові. Наслідком вище зазначених змін стало істотне зростання індексу атерогенності (ІА) у хворих обох груп спостереження:

відповідно у 2,1 рази та 2,6 рази ($p < 0,05$) (табл. 1) із максимальними змінами показника у хворих на НАСП, ХХН та ожиріння, що вказує на наявність істотних факторів ризику прогресування атеросклерозу на тлі зазначеної гіпер- та дисліпидемії при ХХН на тлі ожиріння та з іншого боку вказує на сприятливу патогенетичну ситуацію щодо прогресування НАСП. По суті, при НАСП нами встановлений ліпідний дистрес-синдром, який істотно прогресує за коморбідності з ХХН.

Таблиця 1 – Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих				
		НАСП, n=32	НАСП+ ХХН, n=110	НАСПГ, n=52	НАСПГ+ ХХН, n=160	ХХН, n=90
Заг. ліпіди, ммоль/л	5,85±0,11	7,45±0,14 *	8,13±0,12 */**	7,97±0,11 */**	8,89±0,10 */**/#	6,59±0,20 */**/###
Заг. холестерол (ХС), ммоль/л	4,72±0,10	6,08±0,11 *	6,61±0,09 */**	6,37±0,11 */**	6,93±0,14 */**/#	5,48±0,12 */**/###
ТГ, ммоль/л	1,47±0,03	2,27±0,01 *	2,94±0,01 */**	2,73±0,03 */**	3,19±0,02 */**/#	1,96±0,03 */**/###
ЛПНЩ, ммоль/л	2,59±0,02	3,35±0,03 *	4,29±0,02 */**	3,68±0,05 */**	4,57±0,02 */**/#	2,97±0,03 */**/###
ЛПВЩ, ммоль/л	1,29±0,04	0,93±0,01 *	0,85±0,01 */**	0,79±0,01 */**	0,72±0,01 */**/#	1,03±0,02 */**/###
Індекс атерогенності (ІА)	2,65±0,02	5,54±0,03*	6,78±0,04 */**	7,06±0,05 */**	8,63±0,03 */**/#	4,32±0,03 */**/###

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ($p < 0,05$); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСПГ ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН ($p < 0,05$); ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСПГ з ХХН ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на зростання вмісту фракції ХС ЛПНЩ у пацієнтів з НАСПГ у 1,4 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів з НАСПГ із ХХН у 1,8 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Концентрація у крові ХС ЛПВЩ у пацієнтів обох груп спостереження була вірогідно нижчою у порівнянні з контролем (табл. 1): у хворих на НАСПГ – у 1,6 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСПГ із ХХН – у 1,8 рази ($p < 0,05$), тобто максимально. Унаслідок цього було зареєстровано істотне зростання індексу атерогенності у хворих обох груп спостереження: відповідно у 2,7 рази та 3,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 1) із максимальним зростанням показника у хворих на НАСПГ, ХХН та ожиріння. При прогресуванні НАСП у НАСПГ нами встановлено зростання інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому, який істотно прогресує за ХХН.

У хворих з ізольованим перебігом ХХН вміст у крові загальних ліпідів, загального ХС, ХС ЛПНЩ вірогідно перевищував показник у ПЗО у 1,2 рази ($p < 0,05$), вміст ТГ – у 1,3 рази ($p < 0,05$), вміст ХС ЛПВЩ знижувався за ізольованої ХХН у 1,3 рази, таким чином ІА перевищував показник у ПЗО у 1,6 рази ($p < 0,05$) (табл. 1). На нашу думку, коморбідна ХХН є додатковим, вірогідним, потужним чинником ризику та індукуючим фактором щодо

розвитку не лише атеросклеротичного процесу в організмі, а й потенціювання ліпідного дистрес-синдрому та НАЖХП.

За даними результатів (табл. 2), концентрація у крові лептину у пацієнтів обох груп спостереження була вірогідно вищою у порівнянні з контролем: у хворих на НАСП – у 4,4 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 6,0 рази ($p < 0,05$). Уміст у крові адипонектину був вірогідно нижчим від показника у ПЗО – відповідно у 1,8 та 2,0 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Водночас, аналіз показників обчисленого індексу маси тіла (ІМТ) у груп хворих на НАСП не відрізнявся ($p > 0,05$), хоча і перевищував показник у ПЗО відповідно у 1,4 та 1,5 рази ($p < 0,05$) і відповідав І ступеню ожиріння. Обчислення відомих коефіцієнтів, що вказують на регуляцію ліпідного обміну у хворих на НАСП, показало істотне зростання ліпідрегулювального індексу (ЛРІ) (лептин/ТГ) відповідно у 3,3 та 3,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Інший показовий індекс лептинорезистентності (ІЛР) (лептин/ІМТ) теж вірогідно зростає з приєднанням ХХН до НАСП і, в свою чергу, перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,1 та 2,8 рази із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 2 – Вмісту в крові адипокінів у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок, (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих				
		НАСП, n=32	НАСП+ ХХН, n=110	НАСГ, n=52	НАСГ+ ХХН, n=160	ХХН, n=90
Лептин, нг/мл	7,12±0,23	31,12±1,08*	42,82±1,21 */**	36,70±1,19 */**	48,27±1,34 */**/#	10,17±0,48 */**/##
Адипонектин, нг/мл	7,71±0,14	4,31±0,06 *	3,93±0,07 */**	3,37±0,11 */**	2,03±0,01 */**/#	5,38±0,07 */**/##
ІМТ, кг/м ²	22,50±1,22	32,13±1,08 *	33,52±1,25 *	32,48±1,14 *	33,83±1,34 *	26,13±1,02 ***/##
ЛРІ (лептин/ТГ)	4,84±0,15	13,71±0,11 *	14,56±0,15 */**	13,44±0,23 */**	15,13±0,22 */**/#	5,19±0,10 ***/##
ІЛР (лептин/ІМТ)	0,46±0,02	0,96±0,01 *	1,28±0,01 */**	1,13±0,01 */**	1,43±0,01 */**/#	0,39±0,03 ***/##

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП (p<0,05); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН (p<0,05); ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХХН (p<0,05).

У хворих на НАСГ теж була встановлена підібна залежність змін концентрації лептину та адипонектину у крові із приєднанням ХХН (табл. 2). Так, вміст у крові лептину у пацієнтів на НАСГ був вірогідно вищим у порівнянні з контролем (табл. 2): у хворих на НАСГ – у 5,2 рази (p<0,05), хворих на НАСП із ХХН – у 6,8 рази (p<0,05). Уміст у крові адипонектину був вірогідно нижчим від показника у ПЗО – відповідно у 2,3 та 3,8 рази (p<0,05) із вірогідною міжгруповою різницею (p<0,05).

Водночас, аналіз показників обчисленого ІМТ у груп хворих на НАСГ не відрізнявся (p>0,05), хоча і перевищував показник у ПЗО відповідно у 1,4 та 1,5 рази (p<0,05) і відповідав І ступеню ожиріння. Наслідком зазначених змін стало істотне зростання ЛРІ у хворих обох груп спостереження: відповідно у 2,8 рази та 3,1 рази (p<0,05) (табл. 2) із максимальними змінами показника у хворих на НАСГ, ХХН та ожиріння, що вказує на наявність

істотних факторів ризику прогресування дисліпідемії та гіперліпідемії, системного атеросклерозу судин та стеатогепатиту на тлі ХХН та ожиріння. Не зважаючи на те, що ІМТ у хворих обох груп статистично не відрізнявся і перевищував показник у ПЗО у 1,5 рази (p<0,05) – все ж ІЛР вірогідно зростав з приєднанням ХХН до НАСГ і перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,5 та 3,1 рази із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05) (табл. 2). Отримані дані вказують на роль дисфункції жирової тканини у хворих на ожиріння, яка продукує надмірну кількість гормону лептину та, навпаки, має місце дефіцит вмісту в крові адипонектину, які сприяють розвитку НАЖХП та прогресують із приєднанням ХХН.

Для встановлення ролі ХХН у патогенезі зазначеного гормонального дисбалансу і, навпаки, роль адипокінів у формуванні порушень ліпідного гомеостазу при ХХН проведено аналіз показників

Таблиця 3 – Матриця кореляційних зв'язків морфофункціональних показників печінки і нирок із показниками ліпідного гомеостазу та вмістом у крові адипокінів у хворих на НАСП та ХХН, ожиріння, (r, p)

Показник	ХС	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ТГ	ІА	Лептин	Адипонектин	ІМТ
Білірубін	0,28	0,25	-0,12	0,39*	0,37*	0,33*	-0,35*	0,31*
АлАТ	0,24	0,29	-0,15	0,37*	0,41*	0,39*	-0,32*	0,33*
АсАТ	0,23	0,23	-0,21	0,34*	0,43*	0,44*	-0,42*	0,29
ГГТ	0,46*	0,39*	-0,43*	0,61*	0,72*	0,52*	-0,53*	0,37*
Лужна фосфатаза (ЛФ)	0,44*	0,47*	-0,31*	0,65*	0,61*	0,53*	-0,52*	0,35*
Тимол. проба	0,23	0,25	-0,11	0,28	0,31*	0,47*	-0,45*	0,37*
Фібриноген	-0,34*	-0,39*	0,10	-0,27	-0,40*	-0,43*	0,32*	-0,39*
Альбуміни	-0,35*	-0,38*	0,29	-0,30*	-0,42*	-0,39*	0,33*	-0,31*
Креатинін крові	0,45*	0,49*	-0,31*	0,52*	0,53*	0,45*	-0,56*	0,38*
Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)	-0,53*	-0,57*	0,42*	-0,58*	-0,61*	-0,53*	0,47*	-0,33*
Steato-test	0,73*	0,77*	-0,72*	0,79*	0,75*	0,82*	-0,67*	0,72*
ГРІ	0,71*	0,70*	-0,67*	0,75*	0,73*	0,78*	-0,63*	0,70*

Примітка: * – статистично значимий коефіцієнт кореляції (p<0,05).

вмісту гормонів жирової тканини у крові у хворих на ізольовану ХХН I-III стадії без ожиріння. Так, вміст у крові лептину був вірогідно підвищений у 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО (табл. 3), який достовірно відрізнявся від показника у хворих на НАСП із ХХН та НАСГ із ХХН ($p < 0,05$). Вміст у крові адипонектину був вірогідно знижений у 1,4 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$) (табл. 3) і також достовірно відрізнявся від показника у хворих на НАСП із ХХН та НАСГ із ХХН ($p < 0,05$). Обчислення ІМТ показало тенденцію до зростання показника у порівнянні з ПЗО (у 1,2 рази) до рівня надмірної маси тіла, але дане підвищення було статистично не вірогідне ($p > 0,05$), водночас, показник достовірно відрізнявся від показника у хворих на НАСП із ХХН та НАСГ із ХХН ($p < 0,05$). Обчислені ліпідрегульовальні індекси, пов'язані з лептином, знаходились в межах нормативних ($p > 0,05$), хоча ЛРІ мав тенденцію до зростання, а ІЛР до зниження (табл. 2). Отримані дані вказують на роль гормонів жирової тканини лептину та адипонектину у патогенезі дисліпідемії, однак за відсутності ожиріння їх патогенетичний вплив щодо розвитку ХХН мінімальний.

Для визначення ролі гіперліпідемії та дисбалансу адипокінів у патогенезі різних форм НАЖХП за коморбідності з ожирінням та ХХН проведено бінарний кореляційний аналіз між показниками ліпідограми та біохімічними показниками морфофункціонального стану печінки та нирок, наведені у таблицях 3, 4. Встановлено, що у хворих на НАСП, ожиріння за коморбідності з ХХН синдром холестазу вірогідно взаємопов'язаний із гіпертриацилгліцеролемією, зростанням вмісту в крові ХС ЛПНГ, ІА, гіперлептинемією, зниженням вмісту антиатерогенних ЛПВГ, адипонектину ($p < 0,05$). Гіперлептинемія також є чинником ризику прогресування мезенхімального запалення та цитолізу гепатоцитів ($p < 0,05$). Встановлено слабкий

кореляційний взаємозв'язок гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії із маркерами ПКН та середньої сили взаємозв'язок із маркерами дисфункції нирок (табл. 3). Водночас, встановлено сильний взаємозв'язок зростання вмісту проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, ТГ, ІА, ІМТ та вмісту лептину, а також дефіциту ХС ЛПВЩ та адипонетину із показниками Steato-тесту та рівня сонографічного показника гепаторенального індексу (ГРІ) ($p < 0,05$), що доводить дану ланку патогенезу НАСП на тлі ліпідного дистрес-синдрому.

У хворих на НАСГ, ожиріння за коморбідності з ХХН встановлені розлади гомеостазу ХС та ліпопротеїнів у слабкій взаємозалежності корелюють із маркерами цитолізу, мезенхімального запалення, проявами ПКН (табл. 3).

Гіперлептинемія та гіпоадипонектинемія також є чинниками взаємообтяження НАСГ та ожиріння в силу прогресування мезенхімального запалення та цитолізу гепатоцитів ($p < 0,05$). Маркери синдрому холестазу при НАСГ вірогідно корелюють у взаємозалежності середньої сили із зростанням у крові ХС, ХС ЛПНГ, ТГ, ІА, гіперлептинемією, зниженням вмісту антиатерогенних ЛПВГ, адипонектину ($p < 0,05$). Встановлено середньої сили кореляційний взаємозв'язок гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії із маркерами дисфункції нирок за коморбідної ХХН (табл. 4).

Водночас, нами встановлено сильний взаємозв'язок між зростанням вмісту ХС, ЛПНГ, ТГ, ІА, ІМТ та вмісту лептину, а також зниженням вмісту в крові ХС ЛПВЩ та адипонетину із показниками Steato-тесту та ГРІ ($p < 0,05$), що доводить роль ліпідного дистрес-синдрому у патогенезі НАСГ на тлі ожиріння.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння без супровідної ХХН характерні наступні зміни ліпідного спектру крові: максимальне

Таблиця 4 – Матриця кореляційних зв'язків морфофункціональних показників та печінки і нирок із показниками ліпідного гомеостазу та вмістом у крові адипокінів у хворих на НАСГ та ХХН, ожиріння (r, p)

Показник	ХС	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ТГ	ІА	Лептин	Адипонектин	ІМТ
Білірубін	0,35*	0,37*	-0,31*	0,45*	0,48*	0,46*	-0,39*	0,38*
АлАТ	0,33*	0,36*	-0,28	0,42*	0,45*	0,48*	-0,41*	0,37*
АсАТ	0,34*	0,39*	-0,31	0,47*	0,49*	0,47*	-0,45*	0,39
ГГТ	0,52*	0,50*	-0,46*	0,65*	0,73*	0,62*	-0,63*	0,47*
ЛФ	0,55*	0,57*	-0,48*	0,68*	0,74*	0,64*	-0,65*	0,56*
Тимол. проба	0,36*	0,38*	-0,35*	0,45*	0,51*	0,53*	-0,57*	0,48*
Фібриноген	-0,42*	-0,43*	0,45*	-0,43*	-0,57*	-0,58*	0,42*	-0,45*
Альбуміни	-0,38*	-0,42*	0,33*	-0,37*	-0,55*	-0,57*	0,43*	-0,42*
Креатинін крові	0,47*	0,50*	-0,41*	0,53*	0,57*	0,48*	-0,59*	0,44*
ШКФ	-0,57*	-0,59*	0,45*	-0,61*	-0,64*	-0,55*	0,48*	-0,41*
Steato-test	0,75*	0,78*	-0,76*	0,81*	0,78*	0,83*	-0,69*	0,74*
ГРІ	0,73*	0,72*	-0,68*	0,76*	0,77*	0,79*	-0,65*	0,71*

Примітка: * – статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).

зростання вмісту в крові триацилгліцеролів (у 2,1 раза, $p < 0,05$), вірогідне зростання вмісту загального холестеролу (у 1,4 раза, $p < 0,05$) та проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності (у 1,6 раза, $p < 0,05$), вірогідне зниження протиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (у 1,6 раза, $p < 0,05$), які з приєднанням коморбідної ХХН вірогідно поглиблюються (у межах 1,5-1,8 раза, $p < 0,05$), крім показника гіпертриацилгліцеролемії. Показники вмісту у крові ТГ та індекс стеатозу гепатоцитів у хворих на НАСГ на тлі ожиріння є вірогідно вищими (в 1,3 раза ($p < 0,05$)) (за даними стеато-тесту: у межах S1-S2) від показників у хворих із коморбідною ХХН встановлено максимальне зростання індексу атерогенності (у 2,7 раза проти 2,2 раза за ізольованого перебігу НАСГ, $p < 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. За результатами нашого дослідження, максимальне пригнічення синтезу ЛПВЩ спостерігалось у пацієнтів 2-ї групи, що обумовлено мінімальним рівнем захисту ендотелію судин від агресії вільних радикалів та атерогенних фракцій ліпідів крові, що може призвести до прогресування НАСГ. Наші дані та літературні дані [10-11] підтверджують, що провідну роль у розвитку та прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту за коморбідних патологій та розладів печінкового кровообігу справляє зростання вмісту в крові тригліцеридів. Високий рівень лептину в обстежених групах пацієнтів із

ожирінням обумовлений лептинорезистентністю. Через стан ЛР посилюється утворення ТГ і активізується окислення перекису ліпідів, що може призвести до розвитку ліпотоксичності і, як наслідок, порушення обміну речовин [8-11]. Більш висока концентрація лептину у пацієнтів із супутнім перебігом НАСГ та ХХН зумовлена більш глибокими порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну, декомпенсованим окиснювальним стресом у пацієнтів із супутньою ХХН.

Висновок. На підставі отриманих результатів було встановлено, що суттєвими метаболічними передумовами розвитку неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня глікозилювання гемоглобіну. Гіперлептинемія та гіпоадипонектинемія також є чинниками взаємообтяження неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння в силу прогресування мезенхімального запалення та цитолізу гепатоцитів.

Перспективою подальших досліджень в зазначеному напрямку полягає в дослідженні показників інсулінорезистентності та лептинорезистентності в динаміці лікування у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок I-III стадії у динаміці лікування.

References

1. Tomic D, Kemp WW, Roberts SK. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(10): 1103-1115. doi: 10.1097/MEG.0000000000001235
2. Babak OYa, Kolesnikova EV, Syitnik KA. 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]
3. Kolesnyk MO, Gholubchikov MV, Sajdakova NO, et al. *Klasyfikacija khvorob sechovoji systemy ta vedennja rehionalnykh ta nacionalnogho rejestriv khvorykh z khronichnoju khvoroboju nyrok* [Classification of the diseases of the urinary system and maintaining regional and national registers of patients with chronic kidney disease]. Metod rekomendaciji MOZ Ukrainy, AMN Ukrainy, Ukr Centr naukovoji med informaciji i patentno-litsenzijnoji roboty. K; 2006. 24 s. [Ukrainian]
4. Zhao H, Song X, Li Z, Wang X. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(37): e12356. PMID: 30212992. PMCID: PMC6156034. doi: 10.1097/MD.00000000000012356
5. Sweiss N, Sharma K. Adiponectin effects on the kidney. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28(1): 71-79. doi: 10.1016/j.beem.2013.08.002
6. Baltieri L, Chaim EA, Chaim FDM, Utrini MP, Gestic MA, Cazzo E. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arg Gastroenterol*. 2018; 55(3): 247-51. PMID: 30540086. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-62
7. Khukhlina OS, Antoniv AA, Dudka IV, Dudka TV, Mandryk OE. The state of blood lipid spectrum and the indicators of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and hypertensive disease. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2018; 2(64): 85-88. [Ukrainian]. doi: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-85-88
8. Grander C, Grabherr F, Moschen AR, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Cause or effect of metabolic syndrome. *Visc Med*. 2016; 32(5): 329-34. PMID: 27921044. PMCID: PMC5122994. doi: 10.1159/000448940
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7): 412-419. PMID: 3899825. doi: 10.1007/BF00280883

10. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kanovska LV, Matushchak M, Vivsyannuk V. The intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. *Georgian Medical News*. 2018; 3(276): 71-6. PMID: 29697385
11. Zhao H, Song X, Li Z, Wang X. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(37): e12356. PMID: 30212992. PMCID: PMC6156034.. doi: 10.1097/MD.00000000000012356

УДК 616.36-003.826-06:616.61-036.12]-036.1-07:616.153.915-097

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ И СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Антонив А. А., Хухлина О. С., Коцюбийчук З. Я., Вивсянник В. В., Канювська Л. В., Мандрик О. Е.

Резюме. Цель исследования – было выяснение возможного взаимовлияния состояния липидного спектра крови и содержания в крови адипокины: лептина, адипонектина на клиническое течение неалкогольной жировой болезни печени на фоне ожирения в зависимости от ее формы и наличия коморбидной хронической болезни почек.

Объект и методы. Обследовано 444 больных: из которых 84 больных на неалкогольную жировую болезнь печени с ожирением I степени (1 группа), которая содержала 2 подгруппы: 32 больных на неалкогольный стеатоз печени и 52 больных на неалкогольный стеатогепатит; 270 больных на неалкогольную жировую болезнь печени с коморбидным ожирением I степени и хронической болезнью почек I-III стадии (2 группа), в том числе 110 больных на неалкогольный стеатоз печени и 160 больных на неалкогольный стеатогепатит. Группу контроля составили 90 больных с хронической болезнью почек I-III стадии с нормальной массой тела (3 группа). Средний возраст пациентов составил (45,8±3,81) лет.

Результаты. Исследование показало, что у больных с неалкогольным стеатогепатит и ожирение без сопроводительной хронической болезни почек характерны следующие изменения липидного спектра крови: максимальный рост содержания в крови триацилглицеролов (в 2,1 раза, $p < 0,05$), вероятен рост содержания общего холестерина (в 1,4 раза, $p < 0,05$) и проатерогенных липопротеинов низкой плотности (в 1,6 раза, $p < 0,05$), достоверное снижение противатерогенных липопротеинов высокой плотности (в 1,6 раза, $p < 0,05$), которые с присоединением коморбидной хронической болезни почек достоверно усугубляются (в пределах 1,5-1,8 раза, $p < 0,05$), кроме показателя гипертриацилглицеролемии. По результатам исследования, содержание в крови лептина был достоверно повышен в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с практически здоровыми лицами, который достоверно отличался от показателя у больных с неалкогольным стеатозом печени с хронической болезнью почек и неалкогольным стеатогепатитом с хронической болезнью почек ($p < 0,05$). Содержание в крови адипонектина был достоверно снижен в 1,4 раза по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$) и также достоверно отличался от показателя у больных на неалкогольный стеатоз печени с хронической болезнью почек и неалкогольным стеатогепатитом с хронической болезнью почек ($p < 0,05$).

На основании полученных результатов было установлено, что существенными метаболическими предпосылками развития неалкогольного стеатогепатита на фоне ожирения и хронической болезни почек является вероятно постпрандиальная гипергликемия, гиперинсулинемия, рост степени гликозилирования гемоглобина. Гиперлептинемия и гипoadипонектинемия также являются факторами взаимовлияния неалкогольного стеатогепатита и ожирения в силу прогрессирования мезенхимального воспаления и цитолиза гепатоцитов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, липидный спектр, адипокины.

UDC 616.36-003.826-06:616.61-036.12]-036.1-07:616.153.915-097

The Mutual Influence of the State of the Lipid Spectrum of Blood and Content of Adipokines on the Clinical Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Presence of Comorbid Chronic Kidney Disease

Antoniv A. A., Khukhlina O. S., Kotsiubiychuk Z. Ya., Vivsyannuk V. V., Kaniovska L. V., Mandryk O. Ye.

Abstract. The purpose of the study was to find out the probable mutual influence of the state of the lipid spectrum of blood and content of adipokines in blood: leptin, adiponectin on the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease against the background of obesity depending on its form and the presence of comorbid chronic kidney disease.

Materials and methods. 444 patients were examined: of which 84 patients with non-alcoholic fatty liver disease with grade I obesity (group 1), which contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic hepatic steatosis and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis; 270 patients with non-alcoholic fatty liver disease with comorbid obesity of the I degree and chronic kidney disease of the I-III stage (group 2), including 110 patients with non-alcoholic steatosis of the liver and 160 patients with non-alcoholic steatohepatitis. The control group consisted of 90 patients with chronic kidney disease stage I-III with normal body weight (group 3). The mean age of patients was (45.8±3.81) years.

Results and discussion. The study showed that patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity without concomitant chronic kidney disease are characterized by the following changes in the blood lipid spectrum: maximum increase in blood triacylglycerols (by 2.1 times, $p < 0.05$), a probable increase in total cholesterol (by 1.4 times, $p < 0.05$) and proatherogenic low-density lipoproteins (by 1.6 times, $p < 0.05$), a probable decrease in anti-atherogenic high-density lipoproteins (by 1.6 times, $p < 0.05$), which with the addition of comorbid chronic kidney disease are likely to deepen (within 1.5-1.8 times, $p < 0.05$), in addition to hyper triacylglycerol. According to the results of the study, the content of leptin in the blood was significantly increased by 1.4 times ($p < 0.05$) compared with almost healthy individuals, which differed significantly from patients with non-alcoholic steatosis of the liver with chronic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis with chronic kidney disease ($p < 0.05$). The content of adiponectin in the blood was significantly reduced by 1.4 times compared with almost healthy individuals ($p < 0.05$) and also differed significantly from patients with non-alcoholic hepatic steatosis with chronic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis with chronic kidney disease ($p < 0.05$).

Conclusion. Based on the results, it was found that significant metabolic prerequisites for the development of non-alcoholic steatohepatitis against the background of obesity and chronic kidney disease are probable postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, increased glycosylation of hemoglobin. Hyperleptinemia and hypo adiponectinemia are also factors in the burden of non-alcoholic steatohepatitis and obesity due to the progression of mesenchymal inflammation and cytolysis of hepatocytes.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, lipid spectrum, adipokines.

ORCID and contributionship:

Alona A. Antoniv: 0000-0003-2399-512X A,B, D, C, F
 Oksana S. Khukhlina: 0000-0004-2399-514X C, F
 Zoriana Y. Kotsiubiichuk: 0000-0002-1616-9834 B, C
 Vladimir V. Vivsyannuk: 0000-0003-4136-628X C, D, E
 Lyudmila V. Kaniovska : 0000-0003-4767-0522 B, C, E
 Olga Ye. Mandryk: 0000-0001-8590-5252 B, D, C

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
 C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
 E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Alona A. Antoniv

Bukovinian State Medical University,
 Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases
 2, Teatralnaya Square, Chernivtsi 58002, Ukraine
 tel: +380992321861, e-mail: antonivalona@ukr.net

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.

Received: 23.04.2021 p.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування