

Динаміка показників ліпідного спектра, функції ендотелію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом

О. В. Курята^{A,C,E,F}, М. М. Гречаник^{*A-E}

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, неалкогольний стеатоз печінки, інсулінорезистентність, ліпіди, ендотелію судинний, урсодезоксихолева кислота.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 314–320

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.3.169011

*E-mail:

plomami@i.ua

Мета роботи – оцінити вплив урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) на показники ліпідного спектра, ендотеліальну дисфункцію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом.

Матеріали та методи. Обстежили 24 хворих (група 1) на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки; результати порівняли з даними 18 пацієнтів (група 2) з ІХС без стеатозу печінки. Рівень тригліцеридів (ТГ), загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи реагенти «Human» (ФРН) на біохімічному аналізаторі RT-1904С. Рівень інсуліну у плазмі визначали за допомогою імуноферментного аналізу, застосовуючи набір Insulin ELISA фірми «DRG» (ФРН). Визначали функціональний стан ендотелію судин із використанням тесту з реактивною гіперемією. Розраховували показники інсулінорезистентності.

Результати. Виявили вірогідно вищі показники рівня ТГ, інсулінорезистентності на тлі більш вираженого порушення функції ендотелію за наявності кореляції рівня ТГ із показниками HOMA1-IR та HOMA IR-2 у групі 1 на відміну від групи 2. На тлі приймання УДХК у дозі 15 мг/кг протягом 2 місяців у пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом визначили зниження рівня ТГ (на 13 %, $p = 0,02$), ліпопротеїдів низької щільності (на 18 %, $p = 0,02$), ліпопротеїдів дуже низької щільності (на 42 %, $p = 0,02$), С-реактивного протеїну (на 33 %, $p = 0,02$) та поліпшення функції ендотелію (на 35 %, $p < 0,05$) на відміну від пацієнтів, які не отримували УДХК.

Висновки. Встановили, що використання в лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки препаратів УДХК як вторинної профілактики при непереносності статинів дає змогу поліпшити показники ліпідного спектра, функцію ендотелію та знизити рівень С-реактивного протеїну.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, неалкогольный стеатоз печени, инсулинорезистентность, липиды, эндотелий сосудистый, урсодезоксихолева кислота.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 314–320

Динамика показателей липидного спектра, функции эндотелия и инсулинорезистентность у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольным стеатозом

А. В. Курята, М. М. Гречаник

Цель работы – оценить влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на показатели липидного спектра, эндотелиальную дисфункцию и инсулинорезистентность у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольным стеатозом.

Материалы и методы. Обследовали 24 больных (группа 1) ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с неалкогольным стеатозом печени; результаты сопоставили с данными 18 пациентов (группа 2) с ИБС без стеатоза печени. Уровень триглицеридов (ТГ), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Human» (ФРН) на биохимическом анализаторе RT-1904С. Уровень инсулина в плазме крови – с помощью иммуноферментного анализа, используя набор Insulin ELISA фирмы «DRG» (ФРН). Определяли функциональное состояние эндотелия сосудов по результатам теста с реактивной гиперемией. Рассчитывали показатели инсулинорезистентности.

Результаты. Установлены достоверно более высокие показатели уровня ТГ, инсулинорезистентности на фоне более выраженного нарушения функции эндотелия при наличии корреляции уровня ТГ с показателями HOMA1-IR и HOMA IR-2 в группе 1 в отличие от группы 2. На фоне приема УДХК в дозе 15 мг/кг в течение 2 месяцев у пациентов с ИБС в сочетании с неалкогольным стеатозом отмечено снижение уровня ТГ (на 13 %, $p = 0,02$), липопротеинов низкой плотности (на 18 %, $p = 0,02$), липопротеинов очень низкой плотности (на 42 %, $p = 0,02$), С-реактивного протеина (на 33 %, $p = 0,02$) и улучшение функции эндотелия (на 35 %, $p < 0,05$) в отличие от пациентов, которые не принимали УДХК.

Выводы. Установлено, что использование в лечении больных с ИБС в сочетании с неалкогольным стеатозом печени препаратов УДХК в качестве вторичной профилактики при непереносимости статинов позволяет улучшить показатели липидного спектра, функцию эндотелия и снизить уровень С-реактивного протеина.

Dynamics of the lipid profile indicators, endothelial function and insulin resistance in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic steatosis

O. V. Kuriata, M. M. Hrechanuk

The aim of the study was to estimate the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on the lipid profile, endothelial dysfunction and insulin resistance in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with non-alcoholic steatosis.

Materials and methods. The group 1 consisted of 24 patients with CHD and nonalcoholic hepatic steatosis, the group 2 included 18 patients with CHD without hepatic steatosis. The levels of triglycerides (TG), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol were detected by immunoassay using "Human" (Germany) reagents on the RT-1904C Chemistry Analyzer. The level of plasma insulin was measured by immunoassay using Insulin ELISA, "DRG" (Germany). The functional state of blood vessels endothelium was determined according to the results of reactive hyperemia test. The indicators of insulin resistance was calculated.

Results. Significantly higher levels of TG, insulin resistance and more pronounced endothelial dysfunction indicators in the presence of correlation between the levels of TG with the indexes HOMA1-IR and HOMA2-IR in the group 1 in comparison to the group 2 were found. Decreased levels of TG by 13 % ($P = 0.02$), low-density lipoprotein cholesterol by 18 % ($P = 0.02$), very-low-density lipoprotein cholesterol by 42 % ($P = 0.02$), C-reactive protein by 33 % ($P = 0.02$) and increased reactive hyperemia index by 35 % ($P < 0.05$) were revealed in patients with CHD and non-alcoholic steatosis within 2 months of UDCA administration at a dose of 15 mg/kg compared to UDCA untreated patients.

Conclusions. It has been established that the use of UDCA in patients with coronary heart disease and non-alcoholic hepatic steatosis as secondary prevention in cases of statins intolerance can improve the lipid profile, endothelial function and reduce C-reactive protein.

Key words:

coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver, insulin resistance, lipids, vascular endothelium, ursodeoxycholic acid.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (3), 314–320

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – головна причина смертності та інвалідності у світі. Провідна роль у структурі смертності від ССЗ належить ішемічній хворобі серця (ІХС). Слід відзначити збільшення кількості пацієнтів із коморбідною патологією, зокрема ІХС у поєднанні із захворюваннями печінки, ожирінням, метаболічним синдромом.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найбільш поширена нині хронічна хвороба печінки в західних країнах [14]. Вважають, що на цю патологію хворіє майже третина загальної популяції [2, 11, 15], і ССЗ залишаються основною причиною смерті пацієнтів із НАЖХП [1].

Важливе значення мають фактори ризику. Вважається, що саме дисліпідемія відіграє вирішальну роль у розвитку ССЗ у пацієнтів із НАЖХП [4]. У сучасній фаховій літературі (крім дисліпідемії) розглядають кілька основних механізмів для пояснення підвищеного серцево-судинного ризику у хворих на НАЖХП: субклінічне запалення, інсулінорезистентність (ІР) [10], ендотеліальна дисфункція (ЕД), гіперінсулінемія [4]. ІР вважають основним патогенним субстратом для розвитку НАЖХП, і вона пов'язана з ЕД [11]. Але конкретні механізми, що пояснюють асоціацію ССЗ і НАЖХП, залишаються недостатньо вивченими.

Особливістю ліпідного спектра крові у хворих на НАЖХП є перевага ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові [4]. Відповідно до рекомендацій Європейських експертів з профілактики серцево-судинних захворювань (2016 р.) [13], основними препаратами для корекції дисліпідемії є статини. Однак на тлі статинотерапії не завжди вдається досягти цільові рівні ліпідів, особливо рівень ТГ. Рекомендують збільшення доз статинів. Проте зростає ризик гепатотоксичності цієї групи препаратів, особливо в пацієнтів із патологією печінки, що часто призводить до вимушеного скасування препарату, неможливості його призначення при початково підвищеному рівні печінкових ферментів. У Європейських рекомендаціях із лікування дисліпідемії (2016 р.) [6] і в Європейських рекомендаціях із профілактики ССЗ (2016 р.) [13] дані про корекцію гіперліпідемії в пацієнтів високого ризику ССЗ із патологією печінки відсутні, що зумовлює необхідність пошуку альтернативної терапії. Ця проблема у світі є невирішеною й нині активно дискутується.

За даними досліджень, урсодезоксихолева кислота (УДХК) має гіпохолестеринемічний ефект, що прояв-

ляється зниженням синтезу холестерину в організмі, зменшенням його секреції в жовчі та пригніченням абсорбції холестерину в кишечнику [16]. Для дій УДХК запропоновані різні механізми, зокрема протизапальні, мембраностабілізуювальні, антиоксидантні й імуномодулювальні [3]. Нещодавно в фаховій літературі з'явилися відомості [12], що висока доза УДХК поліпшує глікемічні параметри та резистентність до інсуліну в пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, однак можливі плейотропні ефекти УДХК у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП не вивчені, що стало приводом до дослідження УДХК у цієї групи осіб.

Мета роботи

Оцінити вплив урсодезоксихолевої кислоти на показники ліпідного спектра, ендотеліальну дисфункцію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 42 чоловіки віком 52–70 років (медіана – 64 [59,0; 67,0] роки) з документально підтвердженою ІХС: стабільною стенокардією напруги II–III ФК. Перша група дослідження – 24 хворих віком 54–68 років (медіана – 63,5 [59,0; 68,0] року) на ІХС у поєднанні з НАЖХП у стадії неалкогольного стеатозу, друга група – 18 пацієнтів віком 52–70 років (медіана – 59,7 [56,0; 66,0] року) з ІХС без НАЖХП.

Критерії залучення в дослідження: наявність інформованої згоди пацієнта, документальне підтвердження ІХС, діагностована НАЖХП.

Критерії виключення: інфаркт міокарда в анамнезі терміном до 6 місяців, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі терміном до 6 місяців, цукровий діабет, гостра серцева недостатність, ожиріння 4 ступеня, вірусний гепатит, жовчнокам'яна хвороба, приймання будь-яких гіполіпідемічних препаратів за 4 тижні до дослідження.

Стенокардію напруження (II і III функціональний клас) діагностували згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів (ФК за NYHA) [5]. Клініко-діагностичні процедури виконали згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ

МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р.). Діагноз НАЖХП встановлювали за протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.), глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації 2013 р. WGO Global Guideline Obesity [9].

Стабільна стенокардія напруження II ФК встановлена у 10 (42 %) пацієнтів у групі 1 та у 8 (44 %) у групі 2, III ФК – у 14 (58 %) у групі 1 і в 10 (55 %) у групі 2; 2 стадія артеріальної гіпертензії (систолический артеріальний тиск (САТ) 140–159 мм рт. ст.) – у 14 (58 %) у групі 1 та у 8 (44 %) у групі 2; гострий інфаркт міокарда в анамнезі (понад 6 місяців) у 6 (25 %) у групі 1 та у 8 (44 %) у групі 2; гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом в анамнезі у 6 (25 %) у групі 1 та у 2 (11 %) у групі 2.

Під час опитування 14 (58 %) хворих основної групи скаржилися на важкість у правому підребер'ї, 13 (54 %) – на гіркоту в роті, у групі порівняння – 2 (11 %) і 3 (16 %) відповідно.

Лікування антигіпертензивними препаратами отримували всі пацієнти у двох групах. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту отримували 19 (79 %) у групі 1 і 15 (83 %) у групі 2, сартани – 5 (21 %) у групі 1 і 3 (15 %) у групі 2, блокатори кальцієвих каналів – 15 (62 %) у групі 1 і 9 (50 %) у групі 2, бета-блокатори – 4 (17 %) у групі 1 і 6 (33 %) у групі 2.

Усім хворим вимірювали зріст, визначали обвід талії та обвід стегон і масу тіла. Обвід талії вимірювали між краєм нижнього ребра та крижового відділу клубової кістки; обвід стегон – нижче великих стегнових буфів. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле:

$ІМТ = МТ (кг) / зріст^2 (м)$. ІМТ у межах 18,5–24,9 кг/м² вважали нормальним, 25,0–29,9 кг/м² – надлишковим, 30,0–34,9 кг/м² – ожирінням I ступеня, 35,0–39,9 кг/м² – ожирінням II ступеня [9].

Визначали вміст у сироватці крові ТГ, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) методом ІФА, використовуючи реагенти фірми «Human» (ФРН) на біохімічному аналізаторі «Chemistry Analyzer RT-1904С». Рівень ХС ЛПНГ – за формулою W. T. Friedewald:

$$ХС ЛПНГ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ + ТГ / 2,2).$$

Рівень активності печінкових трансаміназ (аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ)), білірубину, сечовини, креатиніну, глюкози визначали стандартними методами. Рівень С-реактивного білка (СРБ) – методом аглютинації шляхом напівкількісного визначення в сироватці за допомогою наборів «HUMATEX» («Human», ФРН) на напівавтоматичному аналізаторі «Chemistry Analyzer RT-1904С».

Вміст глюкози в капілярній крові визначали глюкозооксидазним методом. Рівень інсуліну у плазмі крові визначали імуноферментним методом із застосуванням наборів Insulin ELISA фірми «DRG» (ФРН) на апараті «Stat fax Lab Line 002». Нормою концентрації інсуліну в сироватці крові вважали 2–25 мкОД/мл.

Для оцінювання стану чутливості тканин до інсуліну розраховували показник НОМА, який являє собою

маркер інсулінорезистентності за формулою (Matthews et al.) [8]:

$$НОМА1-ІР = \frac{\text{інсулін (мкОд/мл)} * \text{глюкоза (ммоль/л)}}{2,25}$$

Рівень ІР за моделлю НОМА2-ІР, індекси НОМА2-S% (чутливості периферичних тканин до інсуліну), НОМА2-B% (функції в-клітин підшлункової залози) розраховували за допомогою програми НОМА 2 Calculator версії 2.2.2. При значенні НОМА1-ІР понад 2,77 і НОМА2-ІР понад 1,00 визначали ІР.

У всіх хворих, що взяли участь у дослідженні, визначали функціональний стан ендотелію судин за допомогою еходоплера на апараті HD-7 Philips, використовуючи конвексний датчик 5–2 МГц шляхом вимірювання ЕЗВД за результатами проби з реактивною гіперемією, яка описана D. Celestajer [7]. Нормою вважали приріст діаметра артерії ≥ 10 %.

Враховуючи наявність побічних ефектів статинотерапії в анамнезі, скарги на важкість у правому підребер'ї, гіркоту в роті та відмову від терапії статинами пацієнтам з ІХС у поєднанні з неалкогольним гепатозом призначена урсодезоксихолева кислота (Холудексан World Medicine) в дозі 10 мг/кг маси тіла на добу для корекції атерогенної дисліпідемії. Результат оцінювали через 8 тижнів спостереження (за рекомендаціями Європейського товариства атеросклерозу).

Статистичне опрацювання даних виконали, використовуючи пакети програм Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc.), Microsoft® Excel 2010 (Microsoft®). Аналізуючи дані, застосовували методи непараметричної статистики. Дані наведені у вигляді медіани (Me) та меж інтерквартильного відрізка [25 %; 75 %] при описі кількісних ознак, якісних – у відсотках за допомогою критерію χ^2 . Для порівняння показників у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для порівняння показників двох залежних груп використовували критерій Вілкоксона (Wilcoxon test), для оцінювання взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Статистично значущими відмінності вважали при $p < 0,05$.

Відповідно до етичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень та етичної комісії КЗ «Обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» всі пацієнти були проінформовані про проведення клінічного дослідження та дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Результати

Аналізуючи основні клінічні характеристики, в основній групі виявили вірогідно вищі середні показники ІМТ, ваги, обводу плеча, стегна, талії щодо відповідних показників у групі порівняння ($p < 0,05$). Щодо біохімічних показників основна група вірогідно відрізнялася тільки за середнім рівнем С-реактивного протеїну ($p < 0,05$) (табл. 1).

За показниками ліпідного спектра крові в основній групі виявили вірогідні відмінності за рівнями ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ (табл. 2).

У хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки виявили вірогідну кореляцію рівня ТГ із ЛПДНЩ ($r = 0,64$, $p < 0,05$), рівнем глюкози крові ($r = 0,6$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,74$, $p < 0,05$), обводом плеча $r = (0,85$, $p < 0,05$), рівнем сечової кислоти ($r = 0,76$, $p < 0,05$), НОМА2-%В ($r = 0,81$, $p < 0,05$).

Аналізуючи функції ендотелію судин в основній групі, у 1 (4 %) особи зафіксовано парадоксальну вазоконстрикцію. Зниження ЕЗВД – у 23 (95 %) хворих в основній групі та в 9 (50 %) у групі порівняння. Показник ЕЗВД (4,6 [4,3; 5,9] %) у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки вірогідно відрізнявся від такого у пацієнтів з ІХС без стеатозу печінки (9,0 [5,8; 11,6] %) ($p = 0,001$). Виявили прямий кореляційний зв'язок ЕЗВД із ЛПВЩ ($r = 0,59$, $p < 0,05$), рівнем СРП ($r = 0,64$, $p < 0,05$), обводом талії ($r = 0,76$, $p < 0,05$) в основній групі.

ІР зафіксували у 13 (54 %) осіб основної групи та 3 (16 %) групи порівняння за індексами НОМА1-ІР та у 20 (83 %) і 8 (44 %) за індексом НОМА2-ІР відповідно. Показники інсулінорезистентності наведені в таблиці 3.

У пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом зафіксували вірогідно вищий рівень показника НОМА2-%В і вірогідно нижчий рівень НОМА2-%S, що свідчить про підвищену функціональну активність інсулярного апарату підшлункової залози та зниження чутливості периферичних рецепторів до інсуліну.

В основній групі виявили кореляційні зв'язки показника НОМА1-ІР із рівнем ЛПВЩ ($r = 0,87$, $p < 0,05$), рівнем ТГ ($r = 0,85$, $p < 0,05$), ЗХС ($r = 0,66$, $p < 0,05$), обводом плеча ($r = 0,68$, $p < 0,05$), обводом стегна ($r = 0,64$, $p < 0,05$), індексом маси тіла ($r = 0,64$, $p < 0,05$). Індекс НОМА2-ІР корелював із рівнем ТГ ($r = 0,55$, $p < 0,05$), ЗХС ($r = 0,66$, $p < 0,05$), креатиніну ($r = 0,87$, $p < 0,05$), індексом маси тіла ($r = 0,65$, $p < 0,05$), обводом плеча (0,68, $p < 0,05$) в основній групі на відміну від групи порівняння.

Не викликає сумніву необхідність корекції дисліпідемії у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом. Відповідно до дизайну дослідження, всім хворим у групі 1 призначили УДХК (Холудексан, World Medicine) в дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 8 тижнів. Хворі групи 2 отримували стандартну терапію ІХС. Усі пацієнти завершили дослідження згідно з протоколом.

При опитуванні скарги на важкість у правому підбер'ї залишилися тільки в 1 (4 %) хворого, скарги на гіркоту в роті не турбували нікого.

Аналізуючи результати групи 1 на тлі лікування, виявили вірогідне зниження рівня ТГ з $2,44 \pm 0,96$ ммоль/л до $2,01 \pm 1,05$ ммоль/л (на 13 %, $p = 0,02$) (рис. 1), ЛПНЩ – із $3,87 \pm 0,92$ ммоль/л до $3,17 \pm 0,96$ ммоль/л (на 18 %, $p = 0,02$) (рис. 2), ЛПДНЩ з $1,83 \pm 0,92$ ммоль/л до $1,05 \pm 0,96$ ммоль/л (на 42 %, $p = 0,02$) (рис. 3). Рівень ЗХС знизився з $4,99 \pm 1,96$ ммоль/л до $4,34 \pm 0,69$ ммоль/л (на 13 %, $p > 0,05$) (рис. 1). Вірогідні відмінності показників ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЗХС у хворих групи 2 не виявили. На початку лікування у групі 1 у 22 (91,6 %) хворих зафіксували рівень ТГ понад 1,7 ммоль/л, через 8 тижнів лікування УДХК у 10 (41,6 %) хворих рівень ТГ знизився до 1,7 ммоль/л, що свідчить про ефективність гіполіпемічної терапії УДХК у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

Таблиця 1. Характеристика хворих основної групи та групи порівняння на початку спостереження, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, (n = 24)	Група порівняння, (n = 18)	p
Вік, роки	63,5 [59,0; 68,0]	59,7 [56,0; 66,0]	0,61
ІМТ, кг/м ²	32,3 [26,7; 34,2]	26,7 [25,0; 27,9]	0,002*
Зріст, см	174 [170; 178]	172 [169; 175]	0,26
Вага, кг	94,3 [82; 102]	80,1 [70; 88]	0,0004*
Обвід талії, см	111,3 [104,0; 124,0]	98,7 [92,0; 106,5]	0,001*
Обвід стегон, см	59,3 [54,0; 71,0]	51,4 [48,0; 56,0]	0,007*
Обвід плеча, см	32,1 [30,0; 36,0]	30,0 [29,0; 32,0]	0,04*
АТС, мм рт. ст.	133,6 [116,0; 148,0]	133,7 [115,0; 149,8]	0,96
АТД, мм рт. ст.	85,5 [75,0; 90,0]	82,1 [70,0; 90,0]	0,31
Загальний білок, г/л	76,1 [73,2; 79,5]	73,7 [70,0; 78,5]	0,18
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,4 [7,4; 13,1]	13,3 [8,5; 13,4]	0,4
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,7 [2,9; 4,4]	4,09 [2,30; 4,20]	0,72
АЛТ, Од/л	22,0 [13,6; 27,8]	22,6 [14,8; 26,6]	0,80
АСТ, Од/л	22,2 [17,6; 24,2]	24,2 [16,6; 21,4]	0,53
ГГТ, Од/л	31,9 [16,0; 44,5]	33,7 [25,0; 39,0]	0,6
ЛФ, Од/л	67,1 [57,5; 80,5]	74,0 [64,0; 86,0]	0,7
Сечовина, ммоль/л	5,0 [4,2; 5,9]	5,6 [5,0; 6,3]	0,116
Креатинін, мкмоль/л	82,3 [71,5; 89,5]	90,2 [87,0; 94,0]	0,09
Сечова кислота, мкмоль/л	352,9 [282,0; 411,0]	363,7 [327,0; 409,0]	0,66
СРП, мг/л	6,6 [3,3; 9,0]	3,1[1,5; 3,77]	0,03*

*: вірогідність відмінностей між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Характеристика хворих основної групи та групи порівняння за показниками ліпідного спектра крові, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, (n = 24)	Група порівняння, (n = 18)	p
ЗХС, ммоль/л	4,99 [4,74; 5,56]	5,78 [5,23; 6,4]	0,014*
ТГ, ммоль/л	2,44 [1,63; 2,98]	1,63 [1,07; 2,4]	0,01*
ЛПНЩ ммоль/л	3,87 [3,2; 4,28]	4,14 [3,54; 4,75]	0,0083*
ЛПВЩ ммоль/л	1,13 [0,91; 1,35]	1,08 [0,98; 1,25]	0,93
ЛПДНЩ ммоль/л	1,87 [0,82; 2,41]	0,66 [0,4; 0,73]	0,006*

*: вірогідність відмінностей між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Характеристика хворих основної групи та групи порівняння за показниками інсулінорезистентності, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 24)	Група порівняння (n = 18)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,0; 5,9]	5,4 [4,8; 5,7]	0,6
НОМА1-ІР	3,9 [2,2; 4,7]	2,27 [1,75; 3,11]	0,02*
НОМА2-%В	119,4 [100,0; 133,7]	91,4 [69,9; 111,0]	0,06*
НОМА2-%S	66,0 [45,8; 82,6]	96,6 [64,2; 104,5]	0,05*
НОМА2-ІР	1,95 [1,21; 2,1]	1,24 [0,96; 1,57]	0,05*
Інсулін, мкПОД/мл	15,5 [10,0; 16,9]	9,4 [7,1; 11,5]	0,018*

*: вірогідність відмінностей між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники ЕЗВД у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла, патологічна вазоконстрикція усунута, у 3 (12,5 %) пацієнтів досягнуто нормалізації показників ЕЗВД. Зафіксували вірогідне підвищення показника ЕЗВД від $4,7 \pm 2,8$ до $7,3 \pm 2,7$ % (на 35 %), що доводить плейотропні ефекти УДХК у цієї групи хворих (рис. 4). Показник ЕЗВД у групі 2 на тлі стандартної терапії ІХС вірогідно не змінився.

Аналіз результатів вуглеводного обміну не показав вірогідні зміни показників рівня глюкози $5,6 \pm 0,7$ ммоль/л і $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$), рівня інсуліну $14,9 \pm$

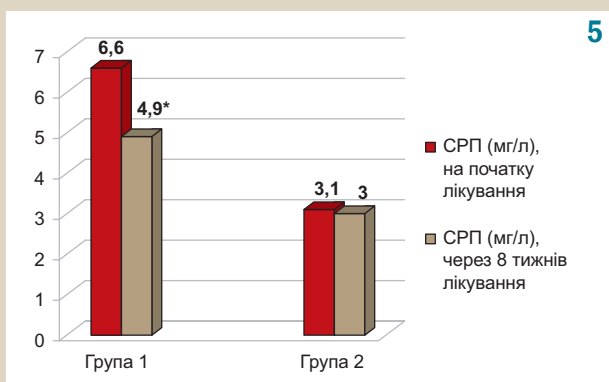
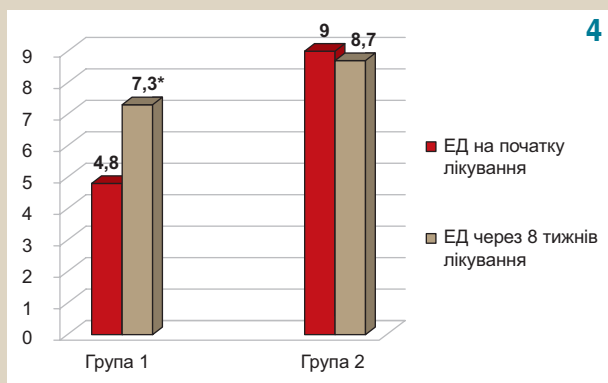
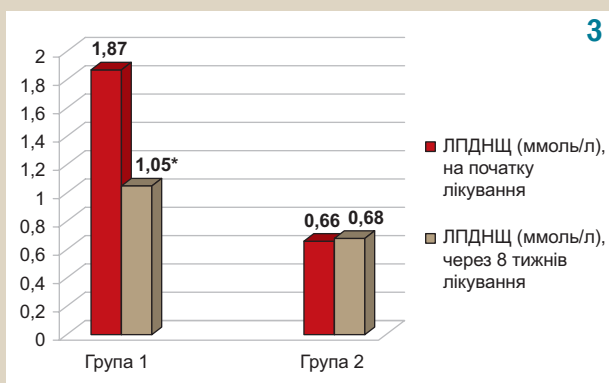
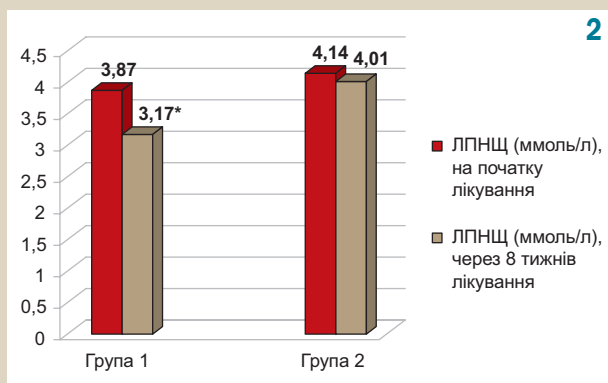
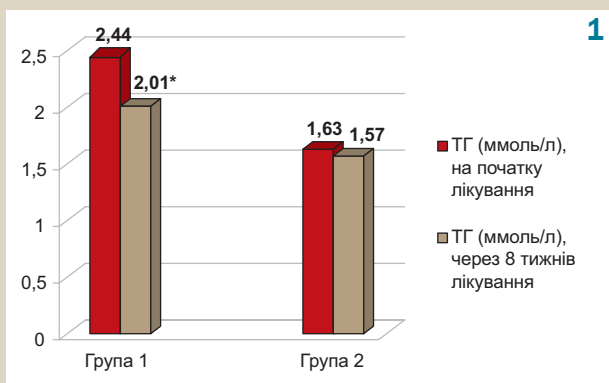


Рис. 1. Динаміка змін рівня ТГ на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за Вілкоксоном, $p < 0,05$.

Рис. 2. Динаміка змін рівня ЛПНЩ на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за критерієм Вілкоксона, $p < 0,05$.

Рис. 3. Динаміка змін рівня ЛПДНЩ на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за Вілкоксоном, $p < 0,05$.

Рис. 4. Динаміка змін ендотеліальної дисфункції на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів із ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за Вілкоксоном, $p < 0,05$.

Рис. 5. Динаміка змін рівня СРП на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за Вілкоксоном, $p < 0,05$.

7,9 мклОД/мл та $13,7 \pm 4,8$ мклОД/мл ($p > 0,05$), НОМА1-IR – $3,7 \pm 2,4$ та $3,8 \pm 2,5$ ($p > 0,05$), НОМА2-%В – $115,5 \pm 35,9$ та $116,9 \pm 36,8$ ($p > 0,05$), НОМА2-%S – $70,5 \pm 35,6$ та $70,5 \pm 34,2$ ($p > 0,05$), НОМА2-IR – $1,8 \pm 1,9$ та $1,7 \pm 0,74$ ($p > 0,05$), однак у 2 (8 %) хворих показники НОМА2-IR і НОМА1-IR знизилися до нормальних значень.

У хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом під час аналізу результатів рівня СРП як одного з доведених маркерів запалення, що безпосередньо призводить до прогресування атеросклеротичного процесу, зафіксовано вірогідне зниження (на 33 %) з $6,6 \pm 2,4$ мг/л до $4,9 \pm 2,6$ мг/л ($p < 0,02$) (рис. 5). У групі вірогідні зміни рівня СРП не виявили ($p > 0,05$).

Обговорення

Проблему корекції факторів ризику серцево-судинних захворювань детально вивчають вітчизняні та іноземні науковці. Особливою категорією є хворі на

ІХС у поєднанні з НАЖХП, враховуючи поширеність неалкогольного стеатозу у світі, а також дані авторів про його можливий вплив на розвиток ССЗ [1,2,11,14]. За результатами нашого дослідження, в основній групі виявлені вірогідні відмінності за рівнями ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, що частково збігається з даними попередніх досліджень [4] і може бути пов'язано з вивченням показників ліпідного спектра у хворих тільки на НАЖХП, не враховуючи ІХС.

Результати вивчення ЕД і показників ІР, що встановлені в нашому дослідженні, не суперечать таким у фаховій літературі щодо хворих на НАЖХП [4]. На наш погляд, це пояснюється гіпотезою про вираженіші зміни ендотеліальної функції у хворих на НАЖХП, які пов'язані з ІР і патогенетично впливають на розвиток стеатозу печінки [11]. Проте вивчення ЕД та ІР саме в пацієнтів з ІХС у поєднанні з НАЖХП на відміну від хворих на ІХС без НАЖХП у сучасній науковій літературі нині не описано.

Результати досліджень свідчать про гіполіпідемічні та антиоксидантні властивості УДХК [3, 16], але її вплив безпосередньо на функцію ендотелію у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом у фаховій літературі не описаний. У нашому дослідженні у групі 1 на тлі лікування виявили вірогідне зниження рівня ТГ (на 13 %, $p = 0,02$), ЛПНЩ (на 18 %, $p = 0,02$), ЛПДНЩ (на 42 %, $p = 0,02$) та рівня ЗХС (на 13 %, $p > 0,05$), що збігається з результатами досліджень інших авторів [16] та є критерієм ефективності запропонованої схеми лікування. Аналізуючи показники ЕЗВД в основній групі на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла, зафіксували вірогідне його підвищення (на 35 %), що доводить плейотропні ефекти УДХК у цієї групи хворих.

Ratziu V., et al [12] показали вплив УДХК на показники глікемії та ІР, що не повністю збігається з результатами дослідження. На нашу думку, це може бути пов'язано з вивченням авторами показників вуглеводного обміну тільки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, на відміну від нашого дослідження, де основну групу становлять пацієнти з ІХС у поєднанні з НАЖХП, а також тривалішою терапією УДХК.

Отже, виявлена позитивна клінічна динаміка – зменшення скарг на дискомфорт у правому підбер'ї та гиркату в роті. Визначена позитивна динаміка рівня ТГ, функції ендотелію, рівня СРП та тенденція до стабілізації показників інсулінорезистентності у хворих на ІХС у поєднанні неалкогольним стеатозом на тлі терапії препаратами УДХК у дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 2 місяців, що, можливо, потребує дослідження для оцінювання ефективності тривалішого використання УДХК.

Висновки

1. У хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки, на відміну від пацієнтів з ІХС без стеатозу, виявили вірогідно вищі показники рівня тригліцеридів, інсулінорезистентності та тлі вираженого порушення функції ендотелію за наявності кореляції рівня ТГ із показниками НОМА1-ІР і НОМА ІР-2.

2. Використання в лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки препаратів УДХК як вторинної профілактики при непереносності статинів дає можливість поліпшити показники ліпідного спектра, функцію ендотелію та знизити рівень СРП.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу ефективності різних схем лікування на показники ліпідного, вуглеводного обміну та маркери субклінічного атеросклерозу у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП за наявності побічних ефектів статинотерапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.06.2018

Після доопрацювання / Revised: 18.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 20.07.2018

Відомості про авторів:

Курята О.В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Гречаник М. М., асистент каф. внутрішньої медицини № 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Курята А.В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Гречаник М. М., ассистент каф. внутренней медицины № 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Kuriata O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 2, Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnipro.

Hrechanyk M. M., MD, Assistant, Department of Internal Medicine No 2, Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnipro.

Список літератури

- [1] Курята А. В., Гречаник М. М. Взаимосвязь липидного спектра крови, уровня системного воспаления и массы тела у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени и их динамика в условиях вторичной профилактики. *Медицинские перспективы*. 2014. Т. 19. Issue 4. С. 103–111.
- [2] Філіппова О. Ю. Динаміка антропометричних і біохімічних показників під впливом різних схем лікування у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Врачебное дело*. 2017. №5. С. 54–61.
- [3] Mahmoud A. A., Elshazly S. M. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Fructose-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *PLoS*. 2014. Vol. 9. Issue 9. e106993.
- [4] Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD / F. Bril, et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. Vol. 101. Issue 2. P. 644–652.
- [5] Campeau L. Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Canadian Journal of Cardiology*. 2002. Vol. 18. Issue 4. P. 439–442.
- [6] 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano, et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 39. P. 2999–3058.
- [7] Celermajer D. Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? *Journal American College Cardiology*. 1997. Vol. 30. Issue 2. P. 325–333.
- [8] Ferrannini E., Mari A. How to measure insulin sensitivity. *Hypertension*. 1998. Vol. 16. Issue 7. P. 895–906.
- [9] Global Health Observatory (GHO): Obesity (2013) / World Health Organisation, 2013.
- [10] Nonalcoholic Fatty liver disease is associated with increased carotid intima-media thickness only in type 2 diabetic subjects with insulin resistance / S.K. Kim et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99. Issue 5. P. 1879–1884.
- [11] Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction / M. Pasarin et al. *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. Issue 37. P. 6777–6787.
- [12] A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu et al. *J Hepatol*. 2011. Vol. 54. Issue 5. P. 1011–1019.
- [13] European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 29. P. 2315–2381.
- [14] Non-alcoholic fatty liver disease – clinical and histopathological aspects / M. Popescu et al. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2016. Vol. 57. Issue 4. P. 1295–1302.
- [15] Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C. D. Williams et al. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. Issue 1. P. 124–131.

- [16] Effect of ursodeoxycholic acid on cholesterol absorption and metabolism in humans / L. Woollett et al. *Journal of Lipid Research*. 2003. Vol. 44. Issue 5. P. 935–942.

References

- [1] Kuryata, O. V., & Grechanyk, M. M. (2014) Vzaimosvyaz' lipidnogo spektra krovi, urovnya sistemnogo vospaleniya i massy tela u pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca v sochetanii s nealkogol'noj zhirovoy bolezn'yu pecheni i ikh dinamika v usloviyakh vtorichnoj profilaktiki [Interrelation of blood lipid spectrum, level of systemic inflammation and mass of body in patients with coronary heart disease in combination with nonalcoholic fatty liver disease and their dynamics in terms of secondary prevention.]. *Medychni perspektyvy*, 19(4), 103–111. [in Russian].
- [2] Filippova, O. Yu. (2017) Dynamika antropometrychnykh i biokhimichnykh pokaznykiv pid vplyvom riznykh skhem likuvannia u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky u poiednanni z ozhyrinniam i patolohiieiu biliarnoho traktu [Dynamics of anthropometric and biochemical parameters under the influence of different treatment regimens in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with obesity and pathology of the biliary tract]. *Vrachebnoe delo*, 5, 54–61 [in Ukrainian].
- [3] Mahmoud, A. A., & Elshazly, S. M. (2014) Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Fructose-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *PLoS*, 9(9), e106993. doi: 10.1371/journal.pone.0106993
- [4] Bril, F., Sninsky, J. J., Baca, A. M., Superko, H. R., Portillo Sanchez, P., Biernacki, D., et al. (2016) Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(2), 644–652. doi: 10.1210/jc.2015-3111
- [5] Campeau L. (2002) Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Canadian Journal of Cardiology*, 18(4), 439–442.
- [6] Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., et al. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
- [7] Celermajer, D. (1997) Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? *Journal American Collage Cardiology*, 30(2), 325–333. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00189-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00189-7)
- [8] Ferrannini, E., & Mari, A. (1998) How to measure insulin sensitivity. *Hypertension*, 16(7), 895–906.
- [9] World Health Organisation (2013). Global Health Observatory (GHO): Obesity (2013).
- [10] Kim, S. K., Choi, Y. J., Huh, B. W., Park, S. W., Lee, E. J., Cho, Y. W., & Huh, K. B. (2014) Nonalcoholic Fatty liver disease is associated with increased carotid intima-media thickness only in type 2 diabetic subjects with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(5), 1879–1884. doi: 10.1210/jc.2013-4133
- [11] Pesarin, M., Abraides, J. G., Liguori, E., Kok, B., & La Mura, V. (2017) Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction. *World J Gastroenterol*, 23(37), 6777–6787. doi: 10.3748/wjg.v23.i37.6777
- [12] Ratziu, V., de Ledinghen, V., Oberti, F., Mathurin, P., Wartelle-Bladou, C., Renou, C., et al. (2011). A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatology*, 54(5), 1011–1019. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
- [13] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., et al. (2016). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
- [14] Popescu, M., Popescu, I. A., Stanciu, M., Cazacu, S. M., Ianoși, N. G., Comănescu, M. V., et al. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease – clinical and histopathological aspects. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 57(4), 1295–1302.
- [15] Williams, C. D., Stengel, J., Asike, M. I., Torres, D. M., Shaw, J., Contreras, M., et al. (2011) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*, 140(1), 124–131. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038
- [16] Woollett, L. A., Buckley, D. D., Yao, L., Jones, P. J., Granholm, N. A., Tolley, E. A., & Heubi, J. E. (2003) Effect of ursodeoxycholic acid on cholesterol absorption and metabolism in humans. *Journal of Lipid Research*, 44(5), 935–942. doi: 10.1194/jlr.M200478-JLR200