Доц. К.О. Просоленко

Харківський національний медичний університет
Кафедра внутрішньої медицини №1

Оцінка показників фетуїну-А у пацієнтів з коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) на сьогоднішній день є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в Європейських країнах. За прогнозами експертів, воно стане найчастішою причиною трансплантації печінки до 2030 року [1]. Враховуючи цей факт, вивчення патогенетичних аспектів цього захворювання та його коморбідності є дуже актуальним. Частим варіантом коморбідності НАЖХП є її поєднання з гіпертонічною хворобою (ГХ). Також відомий вплив НАЖХП та ГХ на ниркову функцію. Тому цікавим, на нашу думку, є дослідження коморбідності НАЖХП з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією (РПАГ).

Фетуїн А (фет-А), також відомий як $\alpha 2$ -Германс-Шмідт глікопротеїн, являє собою 64-кДа глікопротеїн, що є членом суперсімейства цистатина інгібіторів цистеїнових протеаз і має різні функції в фізіології і патофізіології людини. Він виробляється майже повністю печінкою і секритується в сироватку, де він знаходиться у відносно високих концентраціях. Фет-А пов'язує і інгібує тирозинкіназу рецептора інсуліну в скелетних м'язах і гепатоцитах, пригнічуючи трансдукцію інсулінового сигналу і призводить до інсулінорезистентності (ІР) [5, 11]. Тому фет-А розглядається як продіабетогенний агент. Рівні фет-А також виявилися пов'язаними з вісцеральним ожирінням (ОЖ), НАЖХП і дисліпідемією [3, 21, 24].

На сьогоднішній день є дані досліджень, що свідчать про зв'язок фет-А з показниками інсулінорезистентності (ІР), артеріального тиску (АТ), адипонектину, показники при фіброзу судин і печінки, нирковою функцією [12, 22, 25, 27].

Метою нашого дослідження було дослідити вміст сироваткового Фет-А у пацієнтів з НАЖХП та її коморбідністю з ГХ або РПАГ, а також оцінити зв'язок

цього показника з основними патогенетичними факторами цих захворювань.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось на базі відділення гастроентерології та терапії, а також поліклініки ДУ „Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України”.

Клінічні та біохімічні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії ДУ „Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України” та лабораторії «Альфа Лабсервіс». Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики.

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Всіх пацієнтів було розділено на п'ять груп: група I — пацієнти з НАЖХП (60 пацієнтів), група II — пацієнти з коморбідністю НАЖХП та ГХ (121 пацієнт), група III — пацієнти з коморбідністю НАЖХП та РПАГ (88 пацієнтів), група IV — пацієнти з ГХ (30 пацієнтів), група V — пацієнти з РПАГ (30 пацієнтів), які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. У всіх пацієнтів з АГ була II стадія, 2 ступінь захворювання. Вік пацієнтів складав від 18 до 66 років. Середній вік пацієнтів складав $49,12 \pm 10,66$ років. Розподіл хворих за статтю був рівномірний. У всіх пацієнтів РПАГ діагностовано як наслідок хронічного пієлонефриту, який на момент

дослідження був у ремісії, ступінь хронічної хвороби нирок (ХХН) не вище III. Контрольну групу склали 20 здорових осіб аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі. В дослідження не включалися хворі із цукровим діабетом (ЦД), іншими захворювання печінки, наявністю іншої супутньої патології у пацієнтів на НАЖХП: ішемічна хвороба серця (ІХС), онкологічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини.

Клінічне обстеження хворих включало оцінку параметрів об'єктивного огляду: зокрема антропометричні дані та артеріальний тиск (АТ) за стандартними методиками.

Для діагностики неалкогольного стеатозу використовували ультразвуковий метод дослідження, на ультразвуковій діагностичній системі „GE”, США. Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої частин печінки, довжину та ширину жовчного міхура, довжину та ширину селезінки. Визначали 3 ступеня стеатозу печінки. Ступінь стеатозу печінки встановлювали за даними ультразвукового дослідження: ступінь I — незначне підвищення ехогенності паренхіми печінки, нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин і діафрагми; ступінь II — помірне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначне порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми; ступінь III — виражене підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої долі значно порушена або взагалі відсутня. Також визначався показник портальної гемодинаміки $V_{\max}$ ВВ. У частині пацієнтів (212 осіб) стеатоз печінки було підтверджено тестом «Фібромакс» (Франція).

З метою вивчення ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) проводили пробу з реактивною гіперемією за методикою Celermajer D.S. в модифікації Іваною О.В. Біохімічні показники крові визначалися за стандартними загальноприйнятими методиками: АЛТ, інсуліну з визначенням індексу НОМА, загального холестерину (ЗХС).

При визначенні рівнів адипонектину використовували тест-систему «Avi Bion Human Adiponectin (Acrap30) Elisa Kit» («Ani Biotech Oy Orgenium Laboratories Busines Unit», Фінляндія). Рівень цитокератину-18 (СК-18) в плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору СК-18(M65) Human ELISA Kit виробництва фірми Biotech (Китай).

ШКФ визначали за формулою CKD-EPI. Мікральбумінурію визначали за допомогою набору BioSystems (Іспанія).

Стан прооксидантної системи оцінювався за рівнями малонового діальдегіду (МДА), а стан ферментативної системи антиоксидантного захисту — за активністю супероксиддисмутази (СОД) при проведенні спектрофотометрії.

Шляхом проведення імуноферментного аналізу з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія) визначали концентрації фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α).

Фет-А визначався у сироватці за допомогою ІФА (BioVendor, США).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та STATISTICA з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниці при парних змінах показників використовували критерій t — Ст'юдента ($M \pm \sigma$). Різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення.

Досліджували показники сироваткового фет-А в групах, що вивчалися. Було зафіксоване підвищення цього показника у всіх групах пацієнтів у порівнянні з групою контролю (табл. 1), в якій він складав $226,66 \pm 10,17$ мг/л ($p < 0,001$).

Було зафіксовано достовірну різницю між показниками фет-А між групою I та групами коморбідності — II та III. Так у групі I показник фет-А складав $299,40 \pm 14,92$ мг/л та був достовірно нижчим ніж у групі коморбідності з ГХ — $310,85 \pm 16,03$ мг/л ($p < 0,001$) та групи коморбідності з РПАГ — $309,94 \pm 21,75$ мг/л ($p < 0,001$). При цьому достовірної різниці за цим показником між групами II та III зафіксовано не було ($p > 0,05$).

Більшість пацієнтів мали надлишкову масу тіла або ожиріння (ОЖ). Так у пацієнтів групи I ІМТ складав $29,69 \pm 2,82$, у групі II — $31,50 \pm 3,69$, а в групі III — $31,96 \pm 3,65$.

Далі проводили дослідження кореляційних зв'язків між рівнями фет-А та показниками ураження печінки (АЛТ, СК-18), ІМТ, НОМА, показників АТ, ЕЗВД, ЗХС, показниками оксидативного стресу (МДА) та антиоксидантного захисту (СОД), прозапальним цитокіном ФНП- α , адипонектином, фібротестом та $V_{\max}$ ВВ (табл. 2).

У групі I нами було виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку малої сили між показником фет-А та показниками НОМА та адипонектину ($p < 0,05$), достовірним був зворотній зв'язок між фет-А та ЕЗВД ($p < 0,05$).

У групі II спостерігалися слабкі прямі кореляційні зв'язки з ІМТ $r = 0,212$ ($p < 0,05$), ЗХС — $r = 0,234$ ($p < 0,01$), НОМА $r = 0,256$ ($p < 0,05$), СК-18 — $0,196$ ($p < 0,05$) та слабкі зворотні кореляційні зв'язки з адипонектином $r = -0,260$ ($p < 0,05$) та $V_{\max}$ ВВ $r = -0,193$ ($p < 0,05$).

У групі III мали місце слабкий прямий кореляційний зв'язок з НОМА $r = 0,267$ ($p < 0,05$) та слабкий зворотній кореляційний зв'язок з адипонектином $r = -0,233$ ($p < 0,05$).

Цікаво, що не було виявлено зв'язку фет-А з показником АЛТ та фібротестом, що може свідчити про відсутність впливу фет-А на фіброз та цитоліз в печінці у досліджених хворих. Між тим, у групі II було виявлено зв'язок фет-А з СК-18 $r = 0,196$ ($p < 0,05$), одним із важливих показників печінкового апоптозу.

Також було проведено оцінку впливу ступеню стеатозу печінки на показник фет-А між всіма пацієнтами. Було виявлено достовірну різницю між пацієнтами з I та III ступенями стеатозу — $304,85 \pm 18,96$

Таблиця 1

Сироватковий фет-А у пацієнтів з НАЖХП в залежності від наявності коморбідності.

Показник	Г Р У П И			р між I та II	р між I та III	р між II та III
	Група I, n = 60	Група II, n = 121	Група III, n = 88			
Фет-А, мг/л	299,40±14,92	310,85±16,03	309,94±21,75	p<0,001	p<0,001	p>0,05

Таблиця 2

Кореляції показників фет-А з основними клініко-біохімічними показниками у досліджених пацієнтів

Показники	група I	P3	група II	P3	група III	P3
ІМТ	0,077	н/з	0,212	p<0,05	0,115	н/з
САТ	0,176	н/з	0,024	н/з	-0,066	н/з
ДАТ	0,145	н/з	0,157	н/з	0,165	н/з
ЕЗВД	-0,276	p<0,05	-0,094	н/з	-0,010	н/з
АЛТ	0,025	н/з	-0,026	н/з	0,030	н/з
ЗХС	0,195	н/з	0,234	p<0,01	0,070	н/з
НОМА	0,0284	p<0,05	0,256	p<0,05	0,267	p<0,05
ШКФ	-0,045	н/з	-0,010	н/з	-0,074	н/з
МДА	0,073	н/з	0,023	н/з	-0,057	н/з
СОД	-0,179	н/з	-0,132	н/з	-0,173	н/з
ФНП-α	0,241	н/з	0,025	н/з	0,123	н/з
Адипонектин	-0,267	p<0,05	-0,260	p<0,05	-0,233	p<0,05
СК-18	0,248	н/з	0,196	p<0,05	0,087	н/з
Фібротест	0,209	н/з	0,174	н/з	0,091	н/з
Vmax BV	-0,192	н/з	-0,193	p<0,05	-0,079	н/з

Примітка: — P3 — рівень значущості; — н/з — не достовірні кореляції

проти 311,26 ± 20,43 мг/л, відмінності значимі на рівні p < 0,05.

Між I і II ступенями, так само як і між II і III, відмінності недостовірні (p > 0,05).

Після цього порівнювали показники фет-А у групах з НАЖХП та у групах без неї. В цілому показники фет-А були достовірно вищими у групах I-III у порівнянні з групами IV та V (p < 0,001). Так, у групі IV показник фет-А складав 226,13±23,10 мг/л, та був значно нижчим ніж у групі II 310,85±16,03 мг/л. В групі V показник фет-А сироватки складав 211,01±21,10 мг/л та також був нижче ніж у групі II (тобто при коморбідності з НАЖХП) — 309,94±21,75 мг/л. При цьому показники фет-А груп IV та V достовірно не відрізнялися від групи контролю (p > 0,05).

Для оцінки зв'язку НАЖХП з вмістом фет-А проводили дисперсійний однофакторний аналіз ANOVA. Отримано переконливі дані за наявності сильного зв'язку F=345,59 (p < 0,001).

Проводячи аналіз отриманих результатів, слід зазначити, що результати більшості досліджень свідчать про підвищення рівню сироваткового фет-А при НАЖХП, як у дорослих, так і у дітей [5, 7, 18]. Така тенденція спостерігалася у дослідженнях Naukeland J.W., 2012 та Lebensztejn D.M., 2014. При цьому дослідження Naukeland J.W., 2012 було проведено з використанням гістологічного дослідження

печінки. Ті пацієнти були переважно з ожирінням, мали підвищений рівень АЛТ та дисліпідемії (як і в нашому дослідженні). У дослідженні доведено, що НАЖХП є незалежним предиктором підвищення фет-А [7]. При цьому не було виявлено достовірної різниці між показниками фет-А при різних ступенях стеатозу або фіброзу печінки. При цьому Rametta R. та співавтори виявили залежність сироваткових рівнів фет-А від печінкового стеатозу [19]. За нашими даними достовірна різниця між рівнями фет-А є тільки у пацієнтів зі стеатозом I та III ступеню. Доведено, що високі сироваткові рівні фет-А були незалежним предиктором НАЖХП та асоціювалися з низьким ризиком ІХС [5]. У дослідженні Lebensztejn D.M., 2014 досліджувалися діти з ОЖ та НАЖХП, які мали підвищений рівень АЛТ. Було виявлено достовірне підвищення рівня фет-А. Важливим фактом є те, що у цих роботах досліджувалися пацієнти з ОЖ та іншими компонентами МС та переважна більшість з них мали підвищений рівень АЛТ [18]. У нашому дослідженні зв'язку між фет-А та АЛТ виявлено не було, але спостерігався зв'язок з СК-18 у групі коморбідності з ГХ.

Результати, що представили китайські дослідники Xu Y., 2011, довели, що рівні фет-А були вищими у пацієнтів з повним МС, сильно та незалежно були асоційовані з ІР та компонентами МС [16]. Результа-

ти іншого дослідження підтверджують, що поєднання високого рівня АЛТ та наявність МС підвищує рівень фет-А [24]. При чому виявлено залежність від віку хворих. Так значний вплив на підвищення фет-А було зафіксовано у пацієнтів до 64 років, при цьому в осіб більш старшого віку такої залежності виявлено не було. В нашому дослідженні також були пацієнти до 66 років. У дослідженні Cui Z. et al., 2017 було показано, що хворі НАЖХП мають достовірно нижчий сироватковий рівень фет-А, ніж пацієнти групи контролю у китайській популяції, тоді як рівень фет-А має тенденцію до збільшення при підвищенні рівня АЛТ [4]. Ці дані є цікавими та відрізняються від попередніх досліджень, які виявили підвищення фет-А при НАЖХП. Автори, коментуючи власні результати, припускають що розбіжності з результатами інших досліджень пов'язані з тим, що вони включали у свій проект тільки пацієнтів з мінімальними проявами захворювання, без стеатогепатиту та фіброзу печінки. Вказується на те, що зниження фет-А може бути тимчасовим компенсаторним механізмом у початкових етапах захворювання, що при розвитку суттєвого хронічного запалення та впливу компонентів МС може призводити до підвищення рівнів фет-А у сироватці [4].

У дослідженні Guarneni, 2013, рівні фет-А мали зворотній кореляційний зв'язок з товщиною КІМ у пацієнтів з АГ без ОЖ. Доведено, що рівні фет-А мали предикторну силу при КІМ ЗСА більше 0,9 мм [10].

Важливими є дані, що стосуються впливу рівнів фет-А на хронічне запалення та рівні адипонектину, який теж має доведений вплив на патогенез НАЖХП. У дослідженні Hennige A.M. et al., 2008 доведено що рівні фет-А позитивно корелювали з високочутливим СРП ($p=0,01$) та негативно корелювали із загальним СРП ($p=0,02$) та адипонектином ($p=0,01$) [8]. Фет-А і адипонектин можуть працювати узгоджено для регулювання ІР. Гени для обох білків розташовані в 3q27 в геномі людини. Рівні сироватки обох білків послідовно пов'язані з ключовими компонентами МС, але в протилежних напрямках. Більш високий фет-А і низький адипонектин можуть сприяти ІР та розвитку ЦД2Т. У свою чергу, адипонектин є ключовим регулятором пошкоджень кінцевих органів при пов'язаних з ОЖ ХХН та НАЖХП [5, 12].

У дослідженні Dogru T., 2013 було виявлено суттєвий вплив на ендотеліальну функцію та субклінічний атеросклероз при НАЖХП. Так, підвищення фет-А було асоційоване з більш високим рівнем ТГ, НОМА, асиметричного діметиларгініну та товщини КІМ ЗСА [6].

Існують дані, що пов'язують фет-А з показниками ниркової функції [5, 9]. Так, у дослідженні, що проводилося на діалізних хворих, виявлено достовірне зниження показника фет-А [9]. Ця інформація була приводом для дослідження цього питання у більш масштабному дослідженні. Так Іх Н., 2006, дослідили

(дослідження Heart and Soul) функціональні ниркові показники у 970 пацієнтів з ХХН I-III ступеню [13]. Не було виявлено жодної різниці між показниками фет-А серед цих хворих. У нашому дослідженні не було виявлено зв'язку з рівнями фет-А та ШКФ, при цьому наші хворі не мали значного зниження ШКФ.

Деякі автори стверджують, що фет-А має проатерогенну роль, але досі незрозуміло, чи високий рівень фет-А прискорює атеросклероз, за винятком ЦД. Однією з найважливіших причин такої невизначеності є той факт, що існує дуже слабка сумісність між вимірюваннями фет-А, виконаними різними комерційними наборами імуноферментного аналізу (ELISA) [5].

В багатьох дослідженнях вивчалися рівні фет-А у пацієнтів з АГ. Reinehr et al. виявляли зв'язок рівнів САТ та ДАТ з рівнями фет-А у дітей з ОЖ. Подібні дані були отримані і у дослідженнях на дорослих [14, 20].

В протилежність цим даним, у дослідженнях Brix та Lavebratt C, не було виявлено жодного зв'язку з показниками АТ [2, 17]. Це може бути пов'язано з розбіжностями у підборі пацієнтів та вживанням різних ліків.

Більшість досліджень припускають двофазний ефект фет-А в залежності від стадій атеросклерозу. Так, на ранніх етапах атеросклерозу без наявності тяжкого ССЗ фет-А може оказувати негативний вплив на судини, в першу чергу шляхом стимулювання дисліпідемії та ІР. На більш тяжких етапах захворювання, особливо при наявності значних клінічних проявів атеросклерозу, таких як ІХС, високі рівні фет-А можуть мати протективну роль, завдяки інгібуванню кальцифікації судин [5, 21, 23].

Аналізуючи отримані дані та порівнюючи їх з даними літератури можна допустити що в нашому дослідженні підвищення рівнів фет-А було пов'язане з: 1. відсутністю у пацієнтів ЦД та суттєвого клінічного атеросклерозу (відсутність ІХС та ін.), 2. наявністю у більшості пацієнтів ІР, гіпоадінектинемії, НАЖХП (у більшості з коморбідністю з ГХ або РПАГ).

Висновки

1. Для пацієнтів з НАЖХП та різними проявами метаболічного синдрому, при відсутності ЦД та/або клінічно вираженого атеросклерозу є характерним підвищення рівня фет-А, яке пов'язано зі ступенем стеатозу печінки та не пов'язано зі фіброзом печінки.

2. Підвищення фет-А є більш значним в групах з коморбідністю НАЖХП з ГХ та РПАГ, але не асоціюється з рівнями САТ та ДАТ, що може свідчити не про прямий вплив ГХ та РПАГ на підвищення рівнів фет-А, а про значний вплив на цей процес метаболічних порушень, які є більш вираженими при наявності коморбідності.

3. У пацієнтів з НАЖХП в незалежності від наявності її коморбідності з ГХ або РПАГ є зв'язок сироваткових рівнів фет-А з гіпоадінектинемією та ІР.

Список використаної літератури

1. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // *Liver Int.* 2017 Jan;37 Suppl 1:81-84. doi: 10.1111/liv.13299.
2. Brix JM, Stingl H, Hollerl F, et al. Elevated Fetuin-A concentrations in morbid obesity decrease after dramatic weight loss // *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4877-81.
3. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, et al. Association of serum fetuin-A with truncal obesity and dyslipidemia in non-diabetic hemodialysis patients // *Eur J Endocrinol* 2009;160(55):777-83.
4. Cui Z., Xuan R., Yang Y. Serum fetuin A level is associated with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population *Oncotarget*. 2017 Dec 5; 8(63): 107149—107156.
5. Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtyśiak-Duma B, Duma D. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015 Sep;159(3):352-9. doi: 10.5507/bp.2015.018.
6. Dogru T1, Genc H, Tapan S, et al. Plasma fetuin-A is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 May;78(5):712-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04460.x.
7. Haukeland JW, Dahl TB, Yndestad A et al. Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies // *Eur J Endocrinol*. 2012 Mar;166(3):503-10.
8. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production // *PLoS One* 2008;3(3):e1765.
9. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Netherlands cooperative study on the adequacy of Dialysis (NECOSAD). Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(2):202-7.
10. Guarneri M, Geraci C, Incalcaterra F, et al. *Subclinical atherosclerosis and fetuin-A plasma levels in essential hypertensive patients* // *Hypertens Res* 2013; 36: 129—133.
11. Ismail NA, Ragab S, Abd El Dayem SM, et al. Fetuin-A levels in obesity: differences in relation to metabolic syndrome and correlation with clinical and laboratory variables // *Arch Med Sci* 2012;8(5):826-3.
12. Ix JH, Sharma K. Mechanism linking obesity, chronic kidney disease and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(3):406-12.
13. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study // *Circulation* 2006;113(14):1760-7.
14. Kaushik SV, Plaisance EP, Kim T, et al. Extended-release niacin decreases serum fetuin-A concentrations in individuals with metabolic syndrome // *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25(5):427-4.
15. Kettler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentration in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study // *The Lancet* 2003;361(9360):827-33.
16. Koch M, Jacobs G, Hampe J, et al. Higher fetuin-A level is associated with coexistence of elevated alanine aminotransferase and the metabolic syndrome in the general population // *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 Dec;11(6):377-84. doi: 10.1089/met.2013.0078. Epub 2013 Aug 24.
17. Lavebratt C, Wahlqvist S, Nordfors L, Hoffstedt J, Arner P. AHSG variant is associated with leanness among Swedish men. *Hum Genet* 2005;117(1):54-60.
18. Lebensztejn DM, Białokoz-Kalinowska I, Klusek-Oksiuta M, et al. Serum fetuin A concentration is elevated in children with non-alcoholic fatty liver disease // *Adv Med Sci* 2014;59(1):81-4.
19. Rametta R., Ruscica M., Dongiovanni P. et al. Hepatic steatosis and PNPLA3 I148M variant are associated with serum Fetuin-A independently of insulin resistance // *Eur J Clin Invest*. 2014 Jul;44(7):627-33. doi: 10.1111/eci.12280.
20. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss // *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11): 4479-85.
21. Roos M, Oikonomou D, von Eynatten M, et al. Associations of fetuin-A levels with vascular disease in type 2 diabetes patients with early diabetic nephropathy // *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:48.
22. Sato M, Kamada Y, Takeda Y, et al. Fetuin-A negatively correlates with liver and vascular fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease subjects // *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):925-35. doi: 10.1111/liv.12478. Epub 2014 Feb 26.
23. Singh M, Sharma PK, Garg VK, et al. Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients // *J Pharm Pharmacol* 2012;64(12):1703-8.
24. Stefan N, Hennige AM, Steiger H, et al. α2-Heremans-Schmid Glycoprotein/Fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans // *Diabetes Care* 2006;29(4):853-7.
25. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 2166—71. doi: 10.2215/CJN.05050610.
26. Xu Y, Xu M, Bi Y, et al. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese // *Atherosclerosis* 2011;216(1):180-6.
27. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, et al. Serum fetuin A/α2HS-glycoprotein levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease: relation with liver fibrosis // *Ann Clin Biochem* 2010;47(Pt 6):549-53.

Оценка показателей фетуина-А у пациентов с коморбидностью неалкогольной жировой болезни печени и артериальной гипертензии

Доц. К.А. Просоленько

Харьковский национальный медицинский университет

Целью нашего исследования было изучить содержание сывороточного фетуина А у пациентов с НАЖБП и ее коморбидностью с ГБ или ренопаренхиматозной АГ, а также оценить связь этого показателя с основными патогенетическими факторами этих заболеваний.

Все пациенты были разделены на пять групп: группа I — пациенты с НАЖБП (60 пациентов), группа II — пациенты с коморбидностью НАЖБП и ГБ (121 пациент), группа III — пациенты с коморбидностью НАЖБП и ренопаренхиматозной АГ (88 пациентов), группа IV — пациенты с ГБ (30 пациентов), группа V — пациенты с ренопаренхиматозной АГ (30 пациентов). Все больные имели II стадию, 2 степень АГ. Возраст пациентов составлял от 18 до 66 лет. Средний возраст пациентов составлял $49,12 \pm 10,66$ лет. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Клиническое обследование больных включало оценку параметров объективного осмотра: в частности антропометрические данные и артериальное давление по стандартным методикам. Проводили УЗИ ОБП, сосудов. У части пациентов проводился тест «Фибромакс». Определялись уровни АЛТ, инсулина с определением индекса НОМА, общего холестерина, адипонектина, цитокератина-18, малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, фактора некроза опухолей- α , фетуина А.

Было обнаружено, что у пациентов с НАЖБП и различными проявлениями метаболического синдрома, при отсутствии сахарного диабета и / или клинически выраженного атеросклероза характерно повышение уровня фетуина А, которое связано со степенью стеатоза печени и не связано с фиброзом печени. Повышение фетуина А является более значительным в группах с коморбидностью НАЖБП с ГБ и ренопаренхиматозной АГ, но не ассоциируется с уровнями САД и ДАД, что может свидетельствовать не о прямом влиянии ГБ и ренопаренхиматозной АГ на повышение уровня фетуина А, а о значительном влиянии на этот процесс метаболических нарушений, которые являются более выраженными при наличии коморбидности. У пациентов с НАЖБП в независимости от наличия ее коморбидности с ГБ или ренопаренхиматозной АГ имеется связь сывороточных уровней фетуина А с гипoadиктиемией и инсулинорезистентностью.

Также были проанализированы результаты других исследований, которые были посвящены исследованию связей фетуину А с НАЖБП, АГ, атеросклерозом, ХБП и др.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, фетуин А, коморбидность.

Assessment of fetuin-A in patients with comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension

PHD K. O. Prosolenko

Kharkiv National Medical University

The aim of our study was to investigate serum fetuin A levels in patients with NAFLD and its comorbidity with essential hypertension or renoparenchymal hypertension, as well as to evaluate the association of this indicator with the major pathogenetic factors of these diseases.

All patients were divided into five groups: group I — patients with NAFLD (60 patients), group II — patients with comorbidity of NAFLD and essential hypertension (121 patients), group III — patients with comorbidity of NAFLD and renoparenchymal hypertension (88 patients), group IV — patients with essential hypertension (30 patients), group V — patients with renoparenchymal hypertension (30 patients). All patients had stage II, grade 2 of hypertension. Patients' age ranged from 18 to 66 years. The mean age of the patients was 49.12 ± 10.66 years. The control group consisted of 20 healthy individuals.

Clinical examination of patients included evaluation of the parameters of objective examination: in particular anthropometric data and blood pressure by standard methods. Conducted abdominal ultrasound, vessels. In some patients, the Fibromax test was performed. The levels of ALT, insulin with determination of HOMA index, total cholesterol, adiponectin, cytokeratin-18, malondialdehyde, superoxidedismutase, tumor necrosis factor- α , fetuin A were determined.

In patients with NAFLD and various manifestations of metabolic syndrome, it has been found that, in the absence of diabetes mellitus and / or clinically pronounced atherosclerosis, an increase in fetuin A is associated with a degree of liver steatosis and not associated with liver fibrosis. Increase in fetuin A is more significant in groups with NAFLD comorbidity with essential hypertension and renoparenchymal hypertension, but is not associated with levels of SBP and DBP. This fact may indicate not a direct effect of essential hypertension and renoparenchymal hypertension on elevated levels of fetuin A, but this elevation can be associated with metabolic disorders that are more pronounced in the presence of comorbidity. In patients with NAFLD, regardless of the presence of its comorbidity with essential hypertension or renoparenchymal hypertension, there is an association of serum levels of fetuin A with hypoadectinemia and insulin resistance.

The results of other studies were also analyzed, which were devoted to the study of the relationship of fetuin A with NAFLD, hypertension, atherosclerosis, CKD and others.

Key Words: non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension, fetuin A, comorbidity.

Контактна інформація: Просоленко Костянтин Олександрович,
к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ
Адреса: 61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2а, e-mail: prosolenko2005@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 19.09.2019 р.