



УДК 616.12-008.331.1]-056.52-092:612.017



ПАСІЄШВІЛІ Л.М., ЖЕЛЕЗНЯКОВА Н.М., ПАСІЄШВІЛІ Т.М.  
Харківський національний медичний університет

## НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ФОРМУВАННЯ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ

**Резюме.** Поєднаний перебіг найбільш поширених та соціально значущих захворювань внутрішніх органів, таких як артеріальна гіпертензія (АГ) та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), може призводити до змін у патогенетичних ланках захворювань. У такому разі метою роботи було визначення механізмів формування та прогресування АГ у хворих на НАЖХП. До роботи було залучено 36 хворих із поєднанням АГ та НАЖХП та 21 пацієнт з ізольованою АГ. Визначали вміст інтерлейкінів-1, -2, -4, -6 та -8, циркулюючих імунних комплексів, суму показника системи комплементу й рівень автосенсибілізації лімфоцитів до власних антигенів. Установлено, що поєднаний перебіг АГ та НАЖХП призводить до змін в імунологічному спектрі крові, що характеризуються збільшенням показників запального процесу (прозапальних цитокінів, сумарного значення системи комплементу), що сприяє формуванню стеатогепатиту. Тобто при поєднаному перебігу АГ та НАЖХП виникають передумови прогресування патологічного процесу, мішенями якого є серце, нирки та печінка.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія, патогенез, імунні девіації.

Сучасна медична практика велику увагу приділяє поєднанню нозологічних форм у конкретного хворого, що обумовлено або несприятливим фоном, який задає одне із захворювань, або одночасним впливом на клінічну симптоматику обох захворювань у такому тандемі. На цей час існує багато робіт, присвячених таким питанням. При цьому особлива увага приділяється нозологічним формам, що мають соціальну значущість у суспільстві. Серед них розглядають артеріальну гіпертензію (АГ) та неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) [1, 2].

Артеріальна гіпертензія за показником DALY (2009) лідує у структурі захворювань, що є провідними факторами ризику [3]. Високий артеріальний тиск реєструється у 12,8 % випадків, що обумовлює часте поєднання АГ з іншими захворюваннями [4]. У той же час НАЖХП, предиктором якої є надлиш-

кова вага та ожиріння, серед даних факторів посідає п'яте місце — 4,8 % [5–7]. Визначається, що кількість хворих як на АГ, так і ожиріння постійно збільшується, що пов'язують не тільки з хронічним стресом, серцево-судинними передумовами та спадковістю (АГ), а й з поширеністю висококалорійної швидкої їжі, що сприяє накопиченню надлишкової ваги [4, 8].

Так, за даними ВООЗ, кількість хворих із надлишковою вагою та ожирінням вже досягла 1,5 млрд осіб (2009) та у 2015 році перейде рубіж у 2,3 млрд. Темпи приросту хворих із підвищеною масою тіла реєструються в межах 3 тис. осіб щодня. У 2020 році

© Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М.,  
Пасієшвілі Т.М., 2014

© «Гастроентерологія», 2014  
© Заславський О.Ю., 2014

особи з ожирінням будуть коштувати світовій економіці понад 30 трильйонів доларів.

Проведене Фремінгемське дослідження показало, що при ожирінні ймовірність розвитку АГ на 50 % вища, ніж без нього, та на кожні 4,5 кг ваги систолічний артеріальний тиск (АТ) збільшується на 4,4 мм рт.ст. у чоловіків та 4,2 мм рт.ст. у жінок. Тобто в 78 % чоловіків та 65 % жінок з ожирінням реєструються підвищені цифри АТ [9]. Таким чином, можна говорити, що поєднання двох захворювань — АГ та ожиріння — є очікуваним та прогностично несприятливим.

На цей час визначені фактори, що сприяють підвищенню артеріального тиску у хворих із надлишковою вагою та ожирінням. Серед них: гормони жирової тканини (лептин, адипокін, резистин, апелін тощо), прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлини альфа, ІЛ-6, комплемент С3, інгібітор-1 активатора плазміногену), підвищена чутливість до ліполітичної активності катехоламінів, надлишок вироблення адипоцитами ангіотензиногену, порушення метаболізму вуглеводів та ліпідів, розвиток гіперінсулінемії (інсулін посилює симпатичну активацію та сприяє утриманню натрію) [4, 10]. Означені ланки патогенезу забезпечують не тільки поєднання даних захворювань, але й їх прогресування.

У такому разі метою нашого дослідження було визначення впливу ожиріння, а саме НАЖХП, на перебіг та формування ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію.

## Матеріали та методи дослідження

До роботи було залучено 57 осіб, які згідно з рекомендаціями Європейської та Української асоціації кардіологів (2009) мали АГ II стадії. Тривалість захворювання в середньому становила  $(14,4 \pm 3,4)$  року. До критеріїв виключення з дослідження зараховували хворих, які мали резистентну та симптоматичну АГ з проявами серцевої недостатності, на цукровий діабет, гострі або хронічні запальні захворювання, пацієнтів, які зловживали алкоголем.

Неалкогольну жирову хворобу печінки встановлювали на підставі результатів визначення індексу маси тіла, проведеного ультразвукового дослідження органа та за даними печінкових проб (дослідження вмісту АСТ, АЛТ, глутамілтранспептидази, білірубину, лужної фосфатази тощо). Тривалість захворювання в середньому по групі становила  $(9,7 \pm 2,5)$  року. Серед обстежених було 39 жінок (68,4 %) та 18 (31,6 %) чоловіків віком від 31 до 54 років (середній вік —  $(41,7 \pm 5,7)$  року).

За дизайном дослідження всі хворі були розподілені на дві групи. 1-шу групу (21 особа) становили хворі винятково з АГ II ст. (група порівняння); до другої увійшли 36 пацієнтів з АГ та НАЖХП (основна група), у 17 з яких реєстрували ожиріння 1-го ст. та у 19 — другого. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Усі наведені групи були однакові за віком та статтю.

Дослідження цитокинового статусу хворих базувалося на визначенні показників ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 і ІЛ-8 та імунорегуляторного ІЛ-4 в сироватці крові за допомогою набору реагентів для імуноферментного дослідження тест-систем виробництва ТОВ «Протейновий контур» (Санкт-Петербург, Росія).

Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) сироватки крові досліджували методом, в основі якого лежить здатність поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 D при низьких концентраціях осаджати імунні комплекси [11]. Вимір оптичної щільності рідини проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 280 нм.

Сумарне значення системи комплементу як показника гуморальної ланки неспецифічного імунітету визначали методом 50% гемолізу з перерахуванням за стандартним графіком — метод Є.Ф. Чернушенко та співавт. [12].

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм варіаційної статистики Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

## Результати та їх обговорення

Підтвердженням наявності змін в печінковій тканині у хворих основної групи була наявність цитолітичного (вміст АСТ перевищував межу норми в 1,8 раза,  $p < 0,01$ , та АЛТ — у 2,0 раза,  $p < 0,01$ ) та холестатичного (зростала активність гаммаглутамілтранспептидази у 3,2 раза та лужної фосфатази — в 3,0 раза,  $p < 0,001$ ) синдрому. Одночасно у 86,1 % хворих із НАЖХП відбувалося збільшення вмісту кон'югованої фракції білірубину у 2,1 раза ( $p < 0,01$ ), що мало пряму кореляційну залежність від ІМТ ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ).

У хворих на ізолювану АГ показники ІЛ-1 у крові становили  $(52,3 \pm 3,4)$  пг/мл, ІЛ-2 —  $(37,5 \pm 1,1)$  пг/мл, ІЛ-4 —  $(34,7 \pm 3,1)$  пг/мл, ІЛ-6 —  $(81,6 \pm 5,7)$  пг/мл та ІЛ-8 —  $(28,6 \pm 1,7)$  пг/мл. Якщо порівняно з показниками групи контролю вміст ІЛ-4 практично не змінювався, то рівень ІЛ-1 був вищий за норму у 2,1 раза ( $p = 0,003$ ), ІЛ-2 — у 3,1 раза ( $p < 0,001$ ), ІЛ-6 — у 3,2 раза ( $p < 0,001$ ) та ІЛ-8 — в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ).

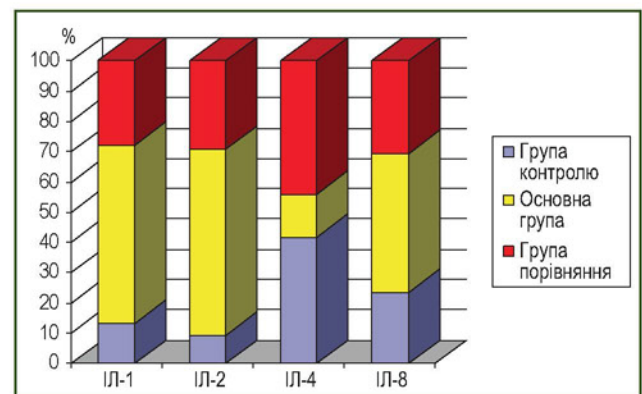
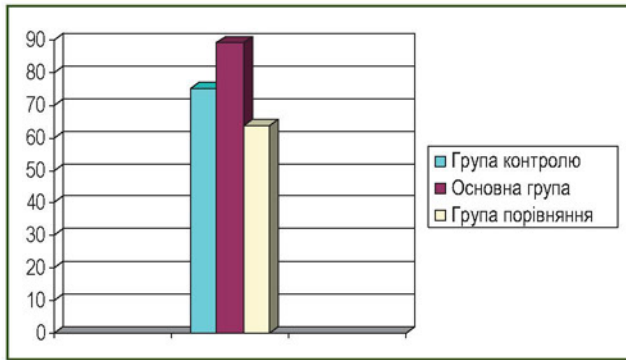


Рисунок 1 — Вміст окремих цитокинів у сироватці крові обстежених пацієнтів



**Рисунок 2 — Сумарне значення показника системи комплементу у хворих на АГ та при її поєднанні з НАЖХП**

Нааявність НАЖХП, а саме стеатогепатозу, впливало як на інтегральний стан цитокинової ланки ( $p < 0,001$ ), так і на параметри ІЛ-1 ( $p = 0,004$ ), ІЛ-2 ( $p = 0,002$ ), ІЛ-4 ( $p < 0,001$ ), ІЛ-6 ( $p < 0,001$ ) та ІЛ-8 ( $p = 0,003$ ). Так, при коморбідності АГ та НАЖХП рівень ІЛ-1 збільшувався у 2,1 раза порівняно з групою з ізольованою АГ, ІЛ-2 — у 2,1 раза, ІЛ-6 — у 3,1 раза, ІЛ-8 — у 1,5 раза, у той час як вміст ІЛ-4 зменшувався в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). На стан прозапальної цитокинової ланки імунітету (ІЛ-1, ІЛ-6) впливав вік хворих ( $p = 0,02$ ), ІМТ ( $p < 0,001$ ) та діастолічна функція лівого шлуночка серця ( $p = 0,013$ ).

Цитокинова ланка імунітету бере участь у патогенетичних перебудовах серцево-судинної системи, а саме у формуванні ендотеліальної дисфункції та процесах цитолізу гепатоцита. Тобто визначення даних параметрів дозволяє встановити глибину й напрямки ураження серцево-судинної системи та печінки в зазначених хворих.

Концентрація ЦІК у сироватці крові хворих на ізольовану АГ дорівнювала ( $1,3 \pm 0,2$ ) г/л при контрольних значеннях ( $0,12 \pm 0,01$ ) г/л ( $p < 0,01$ ). У хворих з поєднаним перебігом АГ та НАЖХП вміст ЦІК становив ( $2,8 \pm 0,3$ ) г/л ( $p < 0,001$ ). Такі зсуви в показниках ЦІК можна розглядати як одну з патогенетичних ланок ураження органів-мішеней через фіксацію таких комплексів на міокарді та тканинах нирок і печінки.

Сумарне значення системи комплементу також дозволяло говорити про зацікавленість неспецифічного імунітету в реалізації імунологічної відповіді. Так, у хворих основної групи вміст даного показника становив ( $89,4 \pm 5,2$ ) кМО/л, групи співставлення — ( $63,7 \pm 4,2$ ) кМО/л при нормі ( $75,4 \pm 3,8$ ) кМО/л (рис. 2). Активацію системи комплементу можна оцінити як фактор, що може забезпечити подальше прогресування патології.

Тобто у хворих на НАЖХП відбувається формування стеатогепатиту, що може бути результатом як надлишкового гемодинамічного навантаження при загостренні процесів у серцево-судинній системі, так і активації прозапальної ланки імунітету, основні «баталії» якої відбуваються як на ен-

дотелії судин, так і на гепатоциті. У такому разі є закономірним, що при поєднанні АГ та НАЖХП виникають передумови до прогресування патологічного процесу, мішенями якого є серце, нирки та печінка.

## Висновки

Поєднаний перебіг артеріальної гіпертензії та неалкогольної жирової хвороби печінки призводить до змін в імунологічному спектрі крові, що характеризуються збільшенням показників запального процесу (прозапальних цитокинів, сумарного значення системи комплементу), що може сприяти прогресуванню як артеріальної гіпертензії, так і НАЖХП.

У хворих на артеріальну гіпертензію, що перебігає в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки, формуються умови для посиленого розвитку аутоімунних процесів, що призводять до більш частого ураження органів-мішеней, на відміну від ізольованого перебігу АГ.

Формування НАЖХП, що відбувається на тлі надлишкової ваги та ожиріння, супроводжується розвитком рефрактерних до терапії форм захворювання та ускладнень.

## Список літератури

1. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу у структурі смертності населення України: міфи і реальність / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой, Ю.М. Сіренко // *Укр. кардіологічний журнал*. — 2013. — Додаток 4. — С. 22-29.
2. Колесникова Е.В. Влияние стеатоза печени на выраженность дислипидемии / Е.В. Колесникова, Е.Г. Куринная // *Укр. терапевт. журнал*. — 2012. — № 1. — С. 14-20.
3. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Электронный ресурс]: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2009. — 62 h. — Режим доступа: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/Global\\_Health\\_Risks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/Global_Health_Risks_report_full.pdf) ISBN978-92-4-156387-1
4. Свищенко Е.П. Традиционные представления и новые данные о природе гипертонической болезни / Е.П. Свищенко // *Укр. кардіологічний журнал*. — 2013. — Додаток 4. — С. 30-34.
5. Семендяева М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема / М.Е. Семендяева // *Клин. практика*. — 2012. — № 2. — С. 71-80.
6. *Sophocarpine alleviates non-alcoholic steatohepatitis in rats* / C.Y. Song, X. Zeng, S.W. Chen [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26(4). — P. 765-774.
7. Зайченко О.Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени / О.Е. Зайченко // *Сучасна гастроентерологія*. — 2014. — № 1(75). — С. 130-138.
8. Бабак О.Я. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Новости медицины и фармации*. — 2012. — № 8(410).

9. Kannel W. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience / W. Kannel // *Cardiology*. — 2003. — Vol. 82. — P. 137-152.

10. Ащеулова Т.В. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса при прогрессировании артериальной гипертензии / Т.В. Ащеулова, М.В. Заика, Н.Н. Герасимчук // *Укр. терапевт. журнал*. — 2007. — № 2. — С. 12-15.

11. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Т. 2 / В.С. Камышиников. — Белорусь, 2000. — С. 345-346.

12. Чернушенко Е.Ф. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова, Т.В. Голубка. — К.: Здоровье, 1985. — С. 79-87.

Отримано 23.05.14 ■

Пасиешвили Л.М., Железнякова Н.М., Пасиешвили Т.М.  
Харьковский национальный медицинский университет

### НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

**Резюме.** Сочетанное течение наиболее распространенных и социально значимых заболеваний внутренних органов, таких как артериальная гипертензия (АГ) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), может приводить к изменениям в патогенетических звеньях заболеваний. В таком случае целью работы было определение механизмов формирования и прогрессирования АГ у больных НАЖБП. В работе приняли участие 36 больных с сочетанным течением АГ и НАЖБП и 21 пациент с изолированной АГ. Определяли содержание интерлейкинов-1, -2, -4, -6 и -8, циркулирующих иммунных комплексов, сумму показателя системы комплемента и уровень аутосенсibilизации лимфоцитов к

собственным антигенам. Установлено, что сочетанное течение АГ и НАЖБП приводит к изменениям в иммунологическом спектре крови, для которых характерно увеличение показателей воспалительного процесса (провоспалительных цитокинов, суммарного значения системы комплемента), результатом чего является формирование стеатогепатита. Таким образом, при сочетанном течении АГ и НАЖБП возникают предпосылки к прогрессированию патологического процесса, мишенями которого становятся сердце, почки и печень.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, патогенез, иммунные девиации.

Pasiyeshvili L.M., Zheleznyakova N.M., Pasiyeshvili T.M.  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION: PATHOGENETIC FACTORS OF FORMATION AND PROGRESSION

**Summary.** A combination of the most common and socially significant diseases of internal organs, such as arterial hypertension (AH) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), may lead to changes in the pathogenetic links of diseases. In this case, the purpose of the work was to determine the mechanisms of formation and progression of AH in patients with NAFLD. The work included 36 patients with concomitant AH and NAFLD and 21 patients with isolated AH. We determined the content of interleukins-1, -2, -4, -6 and -8, circulating immune complexes, the sum of the complement system and the level of the auto-sensibilization

of lymphocytes to self antigens. It is found that the combination of AH and NAFLD leads to changes in the immunological spectrum of blood, which is characterized by an increase in the parameters of inflammatory process (proinflammatory cytokines, the total value of the complement system), resulting in the formation of steatohepatitis. Thus, in the combination of AH and NAFLD there are prerequisites for progression of the pathological process, with the heart, kidneys and liver as a target organs.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, hypertension, pathogenesis, immune deviations.