

УДК: 616.36-003.826-039.36+616.12-008.331.1-056.52-092:612.017

Роль імунних порушень в перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння

Л.М. Пасієшвілі¹, Т.Ф. Хорошавіна²

Role of immune disorders in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in patients with comorbid hypertension and obesity

L.M. Pasiyeshvili, T.F. Choroshavina

¹Харківський національний медичний університет, ²Науково-практичний медичний центр ХНМУ**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, імунна система

На теперішній час однією з основних медико-соціальних проблем в усіх економічно розвинутих країнах світу є висока поширеність та смертність від хвороб серцево-судинної системи. За даними офіційної статистики значну кількість таких хворих складають особи з артеріальною гіпертензією. Так, в країнах Європи та США кількість таких хворих перетинає межу в 40% [12]. В Росії розповсюдженість на АГ дорівнює 40,4% серед жінок та 37,3% – серед чоловіків [9]. В нашій країні зареєстровано понад 12,1 млн. пацієнтів, які мають підвищений артеріальний тиск (АТ), що складає 46,8% дорослого населення [12]. Однак є думка, що наведені результати неповні та таких хворих значно більше – до 13-14 млн. [2].

Артеріальна гіпертензія розглядається як провідний фактор кардіоваскулярного ризику та з урахуванням показника DALY (2009 рік) входить до восьми факторів ризику, що реєструються в 50% випадків серед неінфекційних хвороб [3,9,13,16].

Іншою проблемою сучасної клініки є ожиріння. Згідно з матеріалами Об'єднаного Комітету експер-

тів ВООЗ, починаючи з кінця 90-х років кількість хворих на підвищену масу тіла та ожиріння подвоїлася та складає понад 1,5 млрд. осіб. Це було підставою наголосити епідемію ожиріння, яка набула глобального поширення серед населення економічно-розвинених країн світу. Серед дорослого населення США надлишкову масу тіла виявлено в кожного другого мешканця, Північної Америки та Великої Британії – в кожного третього, Німеччини – в кожного другого. В Росії – 50% жінок і 30% чоловіків мають зайву вагу [4,14].

Українці вже увійшли до числа європейських націй, які найбільше потерпають від надлишкової ваги. В нашій країні у 2003 році більш ніж третина мешканців міст страждали від зайвої ваги, а 17,5% – від ожиріння. На сьогодні ожиріння чи надлишкову масу тіла мають 35-36% українських чоловіків, 41% жінок і 15-16% дітей; при цьому зберігається небез-

¹просп. Леніна, 4 Харків, Харківська область
E-mail: meduniver@khnmu.kharkov.ua

пека зростання цих показників [УНІАН].

Жирова тканина в нормі складає 20-25% від маси тіла у чоловіків та 25-29% у жінок. При всіх різновидах ожиріння жирові клітини – адипоцити – гіпертрофуються та вміст жиру в них збільшується. Слід приймати до уваги той факт, що жирова тканина є дуже активною по відношенню до метаболізму: чим більше її становиться, тим інтенсивніше вона продукує гормони та біологічно активні речовини (лептин, естрогени, прозапальні цитокіни та інші), які приймають участь у розвитку процесів запалення, в т.ч. специфічних – атеросклероз, пухлини, ураження опорно-рухового апарату тощо [1,6].

Ризик розвитку супутніх ожирінню захворювань в значному ступені визначається особливостями відкладення жирової тканини в організмі. Найбільш несприятливим є абдомінальний тип ожиріння, який, як правило, поєднується з комплексом метаболічних факторів ризику.

Ожиріння виступає фактором ризику багатьох серйозних медичних проблем, що призводять до зниження якості життя, значного збільшення захворюваності та передчасної смерті. Існує чіткий зв'язок між ступенем ожиріння та ризиком розвитку супутніх станів та захворювань, таких як інсулінорезистентність та цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, неалкогольна жирова хвороба печінки, репродуктивні розлади, онкологічні захворювання, захворювання печінки та нирок [6,7]. В такому разі, поєднання АГ та ожиріння розглядають як несприятливий тандем, який визначає перебіг захворювання, ранню появу ускладнень та передчасну смерть пацієнтів, а поразку печінки у таких хворих – неалкогольний стеатогепатит – як прояв метаболічного синдрому.

Мета роботи

Метою нашої роботи було визначити роль порушень в імунній системі, які призводять до прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та ожиріння.

Матеріал та методи дослідження

До роботи було залучено 39 осіб з поєднаним перебігом АГ та ожиріння (основна група). Середній вік по групі складав $49,5 \pm 7,2$ роки, переважали жінки – 27 (69,2%). Анамнез щодо АГ коливався від 4 до 21 року. Всі обстежені основної групи мали II ст. гіпертонічної хвороби (ГХ), яку визначали згідно з урахуванням клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних досліджень та класифікації артеріальної гіпертензії, рекомендованої Європейським товариством гіпертензії / Європейським товариством кардіології (ESH/ESC) та Українською асоціацією кардіологів з профілактики та лікування АГ (2011).

Тяжкість ожиріння оцінювали згідно з критері-

ями International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.) на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ). Антропометрія для визначення розподілу жирової маси та ідентифікації типів ожиріння проводилась з визначенням показників, запропонованих В.З. Свиридюком: зріст з точністю до 0,001 м, маса тіла до 0,001 кг, обвід талії (ОТ) за допомогою гнучкої стрічки на рівні пупка та обводу стегон (ОС) на рівні трохантерів. Для оцінки розподілу жиру в організмі вираховували індекс талія/стегно (ІТС) за формулою: $ІТС = ОТ/ОС$, де ОТ – обвід талії (м), ОС – обвід стегон (м). Вираховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. ІМТ в межах (18,5-24,9) $\text{кг}/\text{м}^2$ оцінювали як нормальний, (25-29,9) $\text{кг}/\text{м}^2$ – як надлишкову масу тіла, (30,0-34,9) $\text{кг}/\text{м}^2$ – як ожиріння 1 ступеня, (35,0-39,9) $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння 2 ступеня, більше 40,0 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння 3 ступеня. Абдомінальний тип ожиріння діагностували при $ІТС > 0,85$ у жінок та $ІТС > 0,93$ у чоловіків. Таким чином, ожиріння 1 ст. мали 11 осіб (28,2%) та 2 ст. – 23 (71,8%) хворих. Абдомінальний тип ожиріння визначали у 26 пацієнтів (66,7%).

До групи порівняння увійшло 29 осіб аналогічного віку та статі, тривалістю анамнезу до артеріальної гіпертензії та нормальними показниками індексу маси тіла.

Результати контрольних параметрів були отримані при обстеженні 25 здорових осіб, повністю репрезентативних означеним групам за параметрами, що визначали.

Стан імунної системи оцінювали за показниками прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-6), білком гострої фази – СРБ, вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), показниками системи комплементу та рівнем імуноглобулінів класу А, М та G.

Вміст прозапальних цитокінів визначали імуноферментним методом з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ «Протейновий контур» (ProCon), СПб, Росія.

Кількісне визначення імуноглобулінів класу А, М та G в сироватці крові реєстрували методом радіальної імунодифузії в гелі за методом Mancini та співавт. [15]; ЦІК – біохімічним методом з використанням поліетіленгліколю. Показники системи комплементу – методом гемолізу з перерахуванням за стандартним графіком [8,11].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» та «Statistica 6.0». При цьому виконувалось обчислення середніх величин (М), їх помилки (m) із застосуванням непараметричних методів статистики (критерій Манна-Уїтні). Відмінності у показниках вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При клінічному обстеженні хворих основної групи у 27 осіб (69,2%) визначали помірне збільшення розмірів печінки (1,5-2,5 см). Пальпація органу

в більшості випадків була безболісною, поверхня печінки – гладка, еластична, край округлений. Ультразвукова діагностика печінки та біліарного тракту підтвердила наявність збільшення органу та також дозволила діагностувати дискінетичні розлади збоку жовчних шляхів (26 осіб), «сладж-феномен» – у 11 пацієнтів та наявність каменів в жовчному міхурі – у 5. При вивченні вмісту показників амінотрансфераз сироватки крові було встановлено збільшення АСТ до $1,47 \pm 0,8$ ммоль/л (при нормі $0,51 \pm 0,04$ ммоль/л) та АЛТ до $1,14 \pm 0,7$ ммоль/л (в контролі – $0,61 \pm 0,05$ ммоль/л). При визначенні вмісту цукру крові як натщесерце, так при проведенні ГТ-тесту, у 5 хворих було встановлено інсулінорезистентність; в інших випадках даний показник коливався в межах норми.

Вивчення вмісту прозапальних цитокінів в сироватці крові дало змогу констатувати, що в обох групах хворих спостерігалось вірогідне підвищення даних показників, однак у пацієнтів з одноосібним перебігом АГ дані результати були декілька за меншими. Так, рівень цитокінів ранньої гострофазової реакції у хворих на АГ складав: ІЛ-1 – $53,1 \pm 3,5$ пг/мл та ФНП- α – $54,5 \pm 4,3$ пг/мл. Дані показники в контролі становили $26,2 \pm 1,5$ пг/мл та $24,2 \pm 1,5$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$). Показник ІЛ-6, який розглядають як величину, що характеризує пізню гострофазову реакцію, дорівнював $63,2 \pm 3,7$ пг/мл при контролі – $42,5 \pm 2,5$ пг/мл ($P < 0,05$). Підвищення рівню прозапальних цитокінів в плазмі крові зазвичай розглядають як фактор, що обумовлює тяжкість захворювання. Доведено, наприклад, що ФНП- α може сприяти формуванню набряку легень. Окрім того, даний цитокін може посилювати експресію Fas-антигена на клітинах-мішенях, що сприяє їх запрограмованій загибелі – апоптозу (М.П. Потапнев, 2002). Тобто, загострення патологічного процесу у хворих на АГ окрім гемодинамічного навантаження, яке обумовлено підвищенням артеріального тиску, призводить до структурних змін в судинах, що може спровокувати поразку органів-мішенів та виникнення ускладнень.

Одночасно у хворих на ізольовану АГ реєстрували збільшення вмісту ЦІК до $1,9 \pm 0,2$ г/л (норма – $0,12 \pm 0,01$ г/л), $P < 0,05$. Тобто, перебіг АГ супроводжується активізацією показників імунної системи, що є наслідком запального процесу в судинному руслі.

Активізація неспецифічної гуморальної ланки імунітету у хворих на ізольовану АГ відбувалася через збільшення вмісту СРБ до $4,3 \pm 0,5$ мг/л (в контролі – $0,75 \pm 0,20$ мг/л) та підвищення сумарного значення показника системи комплементу – $87,4 \pm 4,3$ г/л (при нормі – $75,4 \pm 6,8$ г/л).

У хворих з коморбідним станом (поєднання АГ, ожиріння та неалкогольної жирової хвороби печінки) зміни у даних показниках перевищували контрольні величини майже в 3 рази за вмістом цитокінів ранньої відповіді та в 1,7 рази за ІЛ-6. Тобто, вміст ІЛ-1 дорівнював $74,8 \pm 4,7$ пг/мл, ФНП- α

– $71,3 \pm 3,9$ пг/мл та ІЛ-6 – $72,7 \pm 5,3$ пг/мл ($p < 0,001$). Одночасно визначали збільшення рівню показника ЦІК до $2,7 \pm 0,3$ г/л, $P < 0,05$.

Коморбідна патологія також привносила додаткове навантаження на показники гуморальної ланки неспецифічної імунної системи, що характеризувалося підвищенням вмісту СРБ до $7,4 \pm 0,9$ мг/л та суми комплементу – до $94,4 \pm 5,1$ г/л, $p < 0,05$.

Є доведеним, що синтез медіаторів запалення відбувається в багатьох клітинах організму, однак печінка є головним органом, що приймає участь в даній реакції. Це пов'язано з тим, що в печінці концентрується найбільша кількість макрофагальних клітин, так званих купферовських клітин, які належать до елементів імунної системи вродженого походження. В такому разі можна констатувати, що поразка печінки (НАЖХП), поряд зі збільшенням вісцеральної жирової тканини та, таким чином, збільшенням надходження до крові окремих активних метаболітів ендокринної та імунної системи, сприяє активації цитокінової ланки імунітету [1,7].

Показники імуноглобулінів класу А, М та G визначали в обох групах пацієнтів. Так, в основній групі хворих вміст секреторного ІgА був помірно знижений – $1,8 \pm 0,07$ г/л проти групи порівняння ($2,1 \pm 0,1$ г/л) та контролю ($2,3 \pm 0,1$ г/л). Вміст ІgG було підвищено проти норми – до $13,5 \pm 1,2$ г/л та $11,4 \pm 1,1$ г/л відповідно, хоча отримані результати були невірогідні ($P > 0,5$). Показник ІgМ також був меншим ($1,3 \pm 0,04$ г/л) за показники контролю ($1,8 \pm 0,12$ г/л) та групи порівняння ($1,6 \pm 0,02$ г/л).

В такому разі можна визначити, що даний коморбідний стан призводить до прогресування захворювання, що відбувається як завдяки збільшенню процесів апоптозу, так й розвитку імунологічних реакцій. Для останніх є характерним тривалість та хронічний характер перебігу. В такому разі надлишкове накопичення апоптичних клітин через порушення їх утилізації фагоцитами та системою комплементу призводить до розвитку аутоімунних реакцій, що забезпечує тривалість імунної відповіді та ураження органів-мішенів.

Висновки

Ізольований перебіг артеріальної гіпертензії, так і її поєднання з ожирінням, призводить до змін в показниках імунної системи, що доводить участь останньої в патогенезі захворювань. Тобто, виконуючи роль ендокринного органу, жирова тканина «постачає» активні запальні компоненти (ІЛ-6, ФНП- α тощо), наявність яких привносить негативний момент в перебіг супутньої патології.

Активізацію прозапальних цитокінів, як у хворих на АГ, так і при її поєднанні з ожирінням, можна розглядати в якості фактора, який обумовлює активний запальний процес в судинній системі. В той же час ожиріння є тим негативним фоном, який постійно підтримує цей стан, що забезпечує періодичне загострення та прогресування патології без наявної

певної причини. Одночасно підвищений вміст да-них цитокінів (саме ІЛ-6) призводить до активного синтезу білків гострої фази (СРБ, церулоплазмін) печінкою та показників системи комплементу. Активізація останньої обумовлює вторинне ураження органів-мішенів та в подальшому може сприяти дисфункції міокарда з розвитком серцевої недостатності. При цьому збереження підвищеного рівня прозапальних цитокінів (синтезує жирова тканина) у фазу клінічної ремісії захворювання (АГ), призводить до активації В-клітинної ланки імунітета, що забезпечує підвищену продукцію органоспецифічних аутоантитіл. Цей механізм обумовлює не тільки поразку кардіоміоцитів, але й інших органів, що призведе до поліорганної недостатності у таких хворих. В такому разі ураження печінки та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки буде обумовлено: інфільтрацією органа жировими клітинами, порушеннями в системі імунітету та аутоімунними процесами.

Література

1. Бабак О.Я. Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння / О.Я. Бабак, А.О. Андреева // *Укр. Терапевт. Журнал*.-2013.-№1.- С.63-67.
2. Багрий А.Э. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск / А.Э. Багрий, А.П. Дядык, О.П. Жаринов и др. // *Киев, «Четверта хвиля», 2009.-160 с.*
3. Ватутин Н.Т. Кардиология / Н.Т. Ватутин // *Донецк, «Капитан», 2008.-446 с.*
4. Гинзбург М.М. Ожирение / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюкова.-М.: *Медпрактика*.-2002.-128 с.

6. Ковалева О.Н. Метаболический синдром: проблемы диагностики и прогностические критерии / О.Н. Ковалева, Н.А. Кравченко, Т.Н. Амбросова // *Внутренняя медицина*.-2008.-№1(7).-С.25-29.
7. Колеснікова О.В. Взаємозв'язок вираженості неалкогольного стеатозу печінки з основними метаболічними показниками у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком / О.В. Колеснікова // *Буковинський медичний вісник*.- 2012.- Т.16, №1 (61).- С.36-40.
8. *Лабораторные методы исследования в клинике. Справочное пособие / под ред. В.В. Меньшикова*.- М.: Медицина,1987.- 368 с.
9. Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*.-2001.- №4.-С.11-15.
10. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітично-статистичний посібник. Рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики // За ред. Коваленка В.М., Корняцького В.М.- Київ.-2011.-с.168.
11. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Под ред. Камышиковой В.С.* Мн.:Белорусь, 2000.-с.345-346.
12. Шальнова Р.А. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / Р.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В. Константинов // *Рос. Кардиолог. Журнал*. – 2006.-№60(4).-С.45-50.
13. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Электронный ресурс]: WHO Library Cataloguing-in-Publication Dana, 2009.-62 p.*
14. Kearney P. Global burden of hypertension: analysis of world wide data / P.Kearney, M.Wilton // *Lancet*.-2005.-№23.- P.217-223.
15. Mancini G., Carbonaza A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion // *Immunochemistry*.- 1965.- №1.-P.235-254.
16. Wolf-Maier K. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States / K. Wolf-Maier, R.S. Cooper, J.R. Bangas // *JAMA*.-2003.- Vol.289(18).-P.2363-2369.

Роль иммунных нарушений в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени у больных с коморбидностью артериальной гипертензии и ожирения

Л.М. Пасиенциви, Т.Ф. Хорошавина

В работе показано, что при сочетании артериальной гипертензии и ожирения формируется неалкогольная жировая болезнь печени, прогрессирование которой обусловлено иммунными нарушениями, проявляющимися: активацией провоспалительного цитокинового звена (увеличивается содержание ИЛ-1, ФНО-альфа и ИЛ-6), увеличением содержания циркулирующих иммунных комплексов, изменениями в неспецифическом гуморальном звене – усиление выработки С-реактивного белка и повышение содержания общего показателя системы комплемента. Эти изменения, в свою очередь, активируют апоптоз клеток и аутоиммунные процессы, которые обеспечивают поражение органов-мишеней и, в частности, прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени. Таким образом, формирование неалкогольной жировой болезни печени на фоне ожирения у больных с артериальной гипертензией, происходит в условиях активации специфического и неспецифического звена иммунитета и аутоиммунных девиаций, что обеспечивает непрерывность и хронический характер патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, иммунная система.

Роль імунних порушень в прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з коморбідністю артеріальної гіпертензії й ожиріння

Л.М. Пасієшвілі, Т.Ф. Хорошавіна

В роботі показано, що при поєднанні артеріальної гіпертензії й ожиріння формується неалкогольна жирова хвороба печінки, прогресування якої обумовлено імунними порушеннями, що проявляються: активацією прозапальної цитокінової ланки (збільшується вміст ІЛ-1, ФНО-альфа й ІЛ-6), збільшенням вмісту циркулюючих імунних комплексів, змінами в неспецифічній гуморальній ланці – посиленням виробки С-реактивного білку та збільшенням загального показника системи комплементу. Ці зміни, в свою чергу, активують апоптоз клітин і аутоімунні процеси, які провокують поразку органів-мишенів й, зокрема, прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Таким чином, формування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння у хворих з артеріальною гіпертензією відбувається в умовах активації специфічної та неспецифічної ланки імунітету й аутоімунних девіацій, що забезпечує безперервність та хронічний характер патології.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, імунна система.

Role of immune disorders in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in patients with comorbid hypertension and obesity

L.M. Pasiyeshvili, T.F. Choroshavina

It is shown that the combination of high blood pressure and obesity is formed non-alcoholic fatty liver disease, which is caused by the progression of immune disorders that manifest: the activation of the proinflammatory cytokine level (increase of IL-1, TNF-alpha and IL-6) and an increase in the content of the CIC, the changes in non-specific humoral – increased production of CRP and total score of the complement system. These changes, in turn, activate apoptosis and autoimmune processes which provide target-organs failure and in particular the progression of NAFLD.

Thus, the formation of non-alcoholic fatty liver disease against obesity in patients with hypertension, the activation occurs in specific and nonspecific immunity and autoimmune deviations that ensures continuity and chronic pathologies

Key words: hypertension, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, the immune system.