

Механизмы прогрессирования метаболических нарушений у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Л.М. Пасиешвили¹, Н.А. Щербак²

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Научно-практический медицинский центр ХНМУ, г. Харьков

Целью данного исследования было установление механизмов прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением. Для решения поставленной задачи исследовали показатели липидного спектра крови, жирнокислотного баланса, суммарного значения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, активность токсин-несущих фракций сыворотки крови.

В исследовании установлено, что при сочетанном течении АГ и НАЖБП, возникшей на фоне ожирения, формируются негативные изменения в показателях липидного спектра крови, которые приводят к атеросклеротическим изменениям сосудов. Одновременно регистрируются нарушения в показателях жирнокислотного спектра крови, вследствие которых происходит поражение клеточной мембраны и прогрессирование патологии. Изменения в показателях содержания насыщенных, поли- и ненасыщенных жирных кислот влияет на синтез ейкозаноидов, что в конечном итоге приводит к нарушению последовательности и выраженности воспалительной реакции. Коморбидность АГ и НАЖБП можно рассматривать в качестве предиктора формирования аутоиммунных реакций с вовлечением в патологию органов-мишеней и хронизации процесса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, липиды, жирные кислоты, аутоиммунные реакции.

Артериальная гипертензия (АГ) относится к одной из наиболее социально значимых нозологических форм, распространенность которой, течение и развитие осложнений определяет структуру заболеваемости и смертности во всех экономически развитых странах мира. Ее возникновение у лиц средних и старших возрастных групп часто определяется уже имеющимся фоном. Так, по данным Фрамингемского исследования у 70% пациентов этим фоном является ожирение. В этом случае развитие заболевания может происходить при манифестной форме инсулинорезистентности, нарушениях липидного обмена и, как следствие, атеросклеротического поражения сосудов, а также участия печени в патологическом процессе [2, 9].

Поражение печени при избыточной массе тела и ожирении рассматривается в рубрике неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и может регистрироваться в нескольких вариантах: в виде стеатоза, для которого характерно накопление жира в печени без непосредственного участия гепатоцита в данном процессе; стеатогепатита – с вовлечением в патологию клеток печени и развитием воспалительных реакций, а также фиброза печеночной паренхимы – цирроза печени [1, 6].

Распространенность ожирения в большинстве стран достигло рубежа 30-50%, поэтому следует ожидать и увеличения количества лиц с НАЖБП. В настоящее время количес-

тво таких пациентов в странах Европы составляет 17–33% и отмечается тенденция к его росту [8, 10].

Не существует единого мнения о механизмах реализации НАЖБП: являются ли первичными изменения в липидном и углеводном спектрах крови или они возникают как следствие развившейся патологии [4]. В любом случае речь идет о метаболических нарушениях, которые могут обусловить прогрессирование имеющегося заболевания. Среди таких «реализаторов» можно рассматривать нарушения показателей липидного и углеводного обмена, цитокинового спектра крови и иммунной системы в целом, происходящие на фоне изменений в клеточных мембранах и измененной реактивности организма [5, 7].

Цель исследований: изучение механизмов реализации и прогрессирования НАЖБП у больных с АГ и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 34 больных (основная группа) с АГ в возрасте от 29 до 56 лет (средний возраст – 39,4±7,6 года); преобладали женщины – 28 человек (85,3%). У 2 (5,9%) обследованных регистрировали ожирение 1-й степени, у 23 (67,6%) – 2-й степени и у 9 (26,5%) – 3-й степени. Длительность анамнеза по АГ составляла от 5 до 14 лет.

С учетом рекомендаций экспертов ВОЗ, диагноз АГ устанавливали при регистрации повышенных цифр артериального давления и поражения органов-мишеней. Также всем пациентам проводили обязательные скрининговые исследования, согласно приказу № 247 МОЗ Украины: «Выявление пациентов с повышенными цифрами артериального давления и принципы их ведения». При этом у всех больных основной группы регистрировали АГ II стадии.

В группу сравнения вошли 17 больных с аналогичной стадией АГ и индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м², которые не имели признаков НАЖБП. С учетом пола и возраста данных пациентов вопросы возможного сравнения показателей в основной и группе сравнения больных были соблюдены: женщины составили 82,4%, средний возраст по группе – 38,9±6,9 года.

Показатели нормы были получены при обследовании 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста (контрольная группа).

Состояние липидного обмена оценивали по содержанию общего холестерина сыворотки крови (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Данные исследования проводили на биохимическом анализаторе с использованием набора реактивов биотестов «Lachema» (Чехия). Одновременно подсчитывали коэффициент атерогенности методом А.М.Климова.

Для оценки состояния клеточной мембраны определяли содержание жирных кислот (ЖК) в сыворотке крови методом Л.В. Сазоненко и соавторов. При этом изучали содержа-

Таблица 1

Показатели липидного спектра крови у обследованных пациентов

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля	P
ОХС, ммоль/л	5,6±0,4	4,9±0,4	4,6±0,5	<0,05*>0,05**
ТГ, ммоль/л	1,8±0,3	1,5±0,2	1,2±0,1	<0,05*>0,05**
ЛПВП, ммоль/л	0,7±0,03	1,0±0,02	1,5±0,03	<0,001*<0,05**
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,2	2,9±0,2	2,6±0,1	<0,05*>0,05**

Примечание: * – достоверность показателя при сравнении группы контроля и основной группы больных;

** – при сравнении показателей нормы и группы сравнения.

ние 9 наиболее информативных ЖК: миристиновой (С14:0), пентодекановой (С15:0), пальмитиновой (С16:0), маргариновой (С17:0), стеариновой (С18:0), олеиновой (С18:1), линолевой (С18:2), линоленовой (С18:3) и арахидоновой (С20:4). Содержание всех ЖК сравнивали с уровнем пальмитиновой кислоты, которая составляет основной пул фосфолипидов сыворотки крови.

Функциональную активность фагоцитирующих клеток периферической крови (спонтанную и стимулированную) исследовали при проведении теста восстановления нитросинего тетразола (НСТ-тест) липополисахаридом метод В.Парс [3].

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistic 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что наличие ожирения у больных основной группы привело к развитию НАЖБП, что проявлялось увеличением ее нижних границ в среднем на 2–2,5 см, при этом стадия ожирения не являлась определяющей в данных параметрах.

Было установлено, что уровень индикаторных ферментов сыворотки крови (АСТ и АЛТ) превышал показатели контроля в 1,5–1,7 раза. Щелочная фосфатаза, конъюгированный билирубин и церулоплазмин находились в пределах показателей нормы; белковый спектр крови не имел достоверных отклонений от контроля. Таким образом, наличие активного воспалительного процесса в печени и формирование основных биохимических синдромов, характерных для хронического гепатита, было исключено.

Исследование липидного спектра крови показало, что сочетание АГ и неалкогольного поражения печени, развившегося на фоне ожирения, привело к негативным сдвигам, характеризующимся: увеличением уровней ОХС до 5,6±0,4 ммоль/л, ТГ – до 1,8±0,3 ммоль/л, ХС ЛПНП до 3,2±0,2 ммоль/л и снижением показателей ХС ЛПВП – до 0,7±0,03 ммоль/л. При этом индекс атерогенности достоверно превышал показатели контроля (p<0,05) (табл. 1).

Следовательно, изменения в липидном спектре крови, приводящие к атеросклеротическому поражению сосудистого русла у больных с изолированной АГ, имеет свое негативное усиление при присоединении ожирения и формирования НАЖБП.

При изучении содержания ЖК в сыворотке крови достоверные изменения получены при определении пальмитиновой (18,4±1,1% в основной группе против 20,3±1,4% в группе сравнения и контроле – 41,9±0,9%), стеариновой (4,9±0,5% и 5,8±0,4% соответственно и норме 15,1±1,1%), олеиновой (14,9±0,9% и 18,9±0,8% соответственно и контроле – 24,2±0,6%) и арахидоновой (18,1±1,1% против 13,4±0,7% и 2,8±0,3% соответственно) жирных кислот. Учитывая «вклад» каждой из них в общий пул фосфолипидного слоя клеточной мембраны, можно говорить о нарушении ее прочности (снижение С16:0) в результате снижения поверх-

Таблица 2

Содержание насыщенных, ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови обследуемых пациентов, %

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа
НЖК	34,9±3,1	41,2±3,7	57,0±1,4
СННЖК	67,2±5,3	59,7±4,9	43,1±1,4
СПНЖК	48,6±4,1	38,9±2,9	18,8±1,3

Таблица 3

Активность токсин-несущих фракций сыворотки крови обследованных пациентов, %

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа
Активность цельной аутологической сыворотки	61,2±4,2	49,9±3,7	20,2±1,9
Альбуминовая фракция	56,9±4,1	34,9±3,1	19,5±0,85
Глобулиновая фракция	63,2±4,7	42,7±3,2	12,2±0,4

ностного натяжения, что способствует ее разрыву. При этом изменение содержания С18:0, С18:1 и С20:4 ведет к нарушению выработки эйкозаноидов – простагландинов, простацклинов, тромбосана и лейкотриенов, что, в свою очередь, обеспечивает формирование реакций «респираторного взрыва», который рассматривают как универсальный механизм поражения клеточной мембраны.

Одновременно в основной группе больных отмечено снижение содержания насыщенных жирных кислот НЖК – 34,9±3,1% (p<0,001) и повышение суммарных уровней ненасыщенных ННЖК – 67,2±5,3% (p<0,001) и полиненасыщенных ПНЖК – 48,6±4,1% (p<0,001) жирных кислот (табл. 2).

Таким образом, в качестве факторов прогрессирования метаболических нарушений у больных с АГ и НАЖБП можно рассматривать сдвиги в липидном спектре крови и поражение клеточной мембраны путем нарушения ее целостности при изменении процентного соотношения составляющих ее жирных кислот.

При исследовании показателей иммунного спектра крови у больных основной группы установлено снижение функциональной активности Т-лимфоцитов (до 32,4±0,9% при контроле – 42,3±2,4%) на фоне увеличения активности В-лимфоцитов (до 14,1±1,1% при норме – 11,3±0,2%). Одновременно у больных обеих групп наблюдали повреждающее действие цельной аутологической сыворотки крови и ее токсин-несущих фракций по отношению к собственным лимфоцитам, при этом эти изменения были более значительны у лиц с АГ и НАЖБП.

Таким образом, течение АГ на фоне НАЖБП приводит к снижению функциональной активности лимфоцитов, что, по-видимому, обеспечивает активизацию аутоиммунных реакций, а усиление активности токсин-несущих фракций крови – формирование синдрома иммунотоксикоза.

ВЫВОДЫ

Сочетанное течение артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), возникшей на фоне ожирения, приводит к достоверным изменениям в показателях липидного спектра крови, приводящим к атеросклеротическому поражению сосудов.

У больных с артериальной гипертензией (АГ) и НАЖБП наблюдаются изменения в соотношении различных фракций жирных кислот, итогом которых является снижение устойчивости мембраны к патологическому воздействию. При этом обеспечивается усиление процессов

свободнорадикального окисления липидов, что может привести к прогрессированию патологии.

У больных с АГ и НАЖБП отмечаются достоверные сдвиги в суммарных значениях насыщенных, поли- и ненасыщенных жирных кислот, участвующих в процессах синтеза эйкозаноидов. Это может привести к изменению выраженности и последовательности формирования защитной воспалительной реакции, то есть сохранению латентного течения патологического процесса.

При коморбидности АГ и НАЖБП создаются условия для формирования аутоиммунных реакций, что «обеспечит» поражение органов-мишеней, хронический характер патологии и ее прогрессирование.

В дальнейшем предполагается исследование факторов, влияющих на время появления, формирование и выраженность антилептообразования к различным органам и системам, что позволит разработать методы профилактики и ведения таких больных.

Механізми прогресування метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки Л.М. Пасієшвілі, Н.О. Щербак

Метою роботи було визначення механізмів прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та ожиріння. Для вирішення цього завдання проводили визначення показників ліпідного спектра крові, жирнокислотного балансу, сумарного значення насичених, полі- та ненасичених жирних кислот, активності токсин-несущих фракцій сироватки крові. У дослідженні встановлено, що при поєднанні АГ та НАЖХП, яка виникла внаслідок ожиріння, формуються негативні зміни в показниках ліпідного спектра крові, що призводять до атеросклеротичних змін у судинах. Одночасно реєструються зсуви у показниках жирнокислотного спектра крові, наслідком яких є ураження клітинної мембрани та прогресування патології. Зміни в показниках вмісту насичених, полі- та ненасичених жирних кислот впливають на синтез ейкозаноїдів, що зрештою призводить до порушень у послідовності та вираженості запальної реакції. Коморбідність АГ та НАЖХП можна розглядати в якості предикторів формування аутоімунних реакцій з утягуванням до патології органів-мішеней та хронізації процесу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, ліпіди, жирні кислоти, аутоімунні реакції.

Mechanisms of progression of the metabolic abnormalities in patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease L.M. Pasiyeshvili, N.A. Sherbak

The goal was to establish the mechanisms of progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with arterial hypertension (AH) and obesity. To solve this problem figures examined blood lipid, fatty acid balance of the total value of the saturated and unsaturated fatty acids, the activity of the toxin – carrier serum fractions.

It is shown that in the combined flow of AH and NAFLD occurred against the background of obesity, formed negative changes in the lipid profile of blood, leading to atherosclerotic vascular changes. At the same time recorded violations in terms of the fatty acid spectrum of blood which occurs as a result of the defeat of the cell membrane and the progression of disease. Changing the content of saturated, poly- and unsaturated fatty acids interferes with the synthesis of eikozanoids. That ultimately leads to disruption of sequences and severity of inflammatory reactions. Comorbidities of hypertension and NAFLD can be considered as a predictor of the formation of autoimmune reactions with involvement in the pathology of organ damage and chronic process.

Key words: hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, lipids, fatty acids, auto-immune reaction.

Сведения об авторах

Пасієшвілі Людмила Михайловна – Харьковський національний медичинський університет, 61022, г. Харків, проспект Леніна, 4; тел.: (050) 911-70-00

Щербак Наталія Александровна – Научно-практический медицинский центр ХНМУ, 61011, г. Харків, ул. Текстильная, 4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я. Роль порушень ліпідного та вуглеводного обміну у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова, К.О. Просолєнко // Укр. терапевтичний журнал. – 2008. – № 1. – С. 4–8.
2. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему / О.М. Драпкина, В.И. Смирнин / Лечащий врач. – 2010. – № 5, Т. 5. – С. 26–30.
3. Иммунология. Практикум / под ред. Пастера Е.У. – Изд-во Киевского гос. университета. – Вища школа. – 1989. – 304 с.
4. Колесникова Е.В. Ассоциация метаболических и генетических маркеров с риском развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени / Е.В. Колесникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – № 22 (14), вып. 20/2. – С. 158–163.
5. Колесникова Е.В. Влияние стеатоза на выраженность дислипидемии / Е.В. Колесникова, Е.Г. Куринная // Укр. терапевтичний журнал. – 2012. – № 1. – С. 14–20.
6. Скрипник І.М. Клінічна гематологія / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 424 с.
7. Фадеєнко Г.Д. Неалкогольна жирова хвороба печінки при метаболічному синдромі: як лікувати? / Г.Д. Фадеєнко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 55–61.
8. Barshop N.J., Sirlin C.B., Schwimmer J.B., Lavine J.E. Review article epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2008. – Vol. 28. – P. 13–24.
9. Fon Tacer K., Rozman D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Focus on Lipoprotein and Lipid Deregulation // Journal of Lipids. – Vol. 2011. – P. 1–14.
10. Toledo G.S. Frederico, Sniderman D. Allan, Kelley E. David. Influence of Hepatic Steatosis (Fatty Liver) on Seventy and Composition of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2006. – 29. – P. 1845–1850.

Статья поступила в редакцию 16.11.2013