УДК 616.36-003.826+616.12-008.331.1]-092:616.61
Індекс DOI 10.15407/internalmed2022.01.055

Проф. К.О. Просоленко[1], ас. К.А. Лапшина[1], В.В. Рябуха[2]

[1]Харківський національний медичний університет, м. Харків
[2]ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Сучасні аспекти патогенезу коморбідності неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії при наявності або відсутності хронічної хвороби нирок

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження були виконані в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» держреєстрація № 011U002385 та «Оптимізація лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням метаболічних, судинних аспектів та поліморфізму гена AGTR1» держреєстрація № 015U000236.

На сьогоднішній день неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в світі та зустрічається у третини дорослого населення деяких країн [1, 2]. За прогнозами експертів НАЖХП стане найчастішою причиною трансплантації печінки до 2030 року [3].

Іншою «неінфекційною епідемією» сучасності є артеріальна гіпертензія (АГ), яка є входить у трійку найпоширеніших серцево-судиних захворювань (ССЗ) у світі, при цьому близько 85—90% становить її есенціальна форма — гіпертонічна хвороба (ГХ) [4]. Частота розвитку серцево-судинних подій у осіб з АГ при наявності НАЖХП збільшується [5]. Тяжкість ураження печінки при НАЖХП корелює з виникненням АГ [6]. Коморбідність НАЖХП та АГ у більшості випадків реалізується на тлі метаболічного синдрому (МС), основою якого є ожиріння (ОЖ). НАЖХП має багато спільного з ГХ, оскільки обидві хвороби є надзвичайно розповсюдженими та можуть легко призвести до серйозних ускладнень, якщо їх не лікувати. Обидва захворювання розглядаються як «тихі вбивці», тому що вони можуть майже безсимптомно прогресувати протягом певного періоду часу до появи потенційно смертельних ускладнень [7]. НАЖХП може спостерігатися на початку розвитку АГ навіть за відсутності дисметаболічних факторів. Поширеність НАЖХП серед осіб з нормальним артеріальним тиском, прегіпертензією та АГ становила відповідно 16,5%, 37,5% та 59,3%. При проведенні багатофакторного аналізу прегіпертензія та АГ були пов'язані з підвищеними шансами розвитку НАЖХП [8].

Патогенез НАЖХП та механізми, що призводять до ураження печінки, фіброзу та гепато-целюлярної карциноми, є складними та не повністю дослідженими. Генетичні, біохімічні, імунологічні та молекулярні події пов'язані з прогресуванням хвороби [9]. Патогенез АГ, подібний до НАЖХП, включає генетичні, ендокринні, метаболічні, імунні фактори та певні девіації нервові системи [10].

Накопичення печінкового жиру в печінці порушує механізми контролю метаболічних реакцій. Ліпідомічні дослідження виявили потенційний зв'язок між ліпотоксичністю, запаленням, окислювальним стресом та клітинною функцією [11].

Багатьма вченими було досліджено порушення вуглеводного та ліпідного обмінів в патогенезі НАЖХП та ГХ, була доведена їх важлива роль [6, 12]. В основі патогенезу НАЖХП лежить зниження чутливості тканин до інсуліну, а порушення вуглеводного обміну є самостійними факторами кардіоваскулярного ризику [13]. Доведеним є щільний зв'язок між проатерогеною дисліпідемією та вираженістю пошкодження ендотелію артерій при АГ [14]. Про-

атерогенна дисліпідемія, у першу чергу — гіпертригліцеридемія, відіграють значну роль у виникненні та прогресуванні НАЖХП.

Роль дисліпідемії у патогенезі хронічної хвороби нирок (ХХН) в рамках МС є значною. «Нефротоксична» дія ліпідів широко досліджується відтоді, коли виникла ідея щодо шкідливої дії дисліпідемії на ендотелій капілярів клубочків. Стало зрозуміло, що мезангіальні клітини, що мають рецептори до липопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), вступають з ними у взаємодію та окислюють їх. Це провокує ланцюг синтезу цитокінів, стимулюючих проліферацію мезангія і розвиток гломерулосклероза [15]. Більш того, відомо, що ліпопротеїни індукують і тубулоінтерстиціальні процеси, склероз інтерстицію і розвиток ниркової недостатності, реалізуючи ці ефекти в канальцях нирок. Вважається, що пошкодження клубочків нирок викликає збільшення рівня загального холестерину (ЗХС) [16]. В експериментах на тваринах доведено, що гіперхолестерінова дієта може викликати появу ліпідних депозитів, збільшення мезангіального матриксу і моноцитарної інфільтрації в клубочках. Одночасно зі збільшенням рівня ЗХС прогресує протеїнурія, кількість склерозованих клубочків збільшується. Доведено , що збільшення проатерогених ліпідів при будьяких захворюваннях нирок прискорює прогресування ниркової недостатності. Вказується на залежність швидкості прогресування ниркової недостатності від тяжкості дисліпідемії [17].

Відомо, що саме інсулінорезистентність (ІР) є початковим механізмом у патогензі НАЖХП [16]. На сьогоднішній день відомі три рівні порушень, що викликають ІР — пререцепторний, рецепторний і пострецепторний [18]. Генетичні аномалії лежать в основі більшості випадків пререцепторної ІР. У молекулі інсуліну порушеною є послідовність амінокислот, що зменшує його активність. Також при цьому варіанті може порушуватись трансформація проінсуліну в інсулін [19].

Зменшення кількості або структури рецепторів до інсуліну призводить до рецепторної ІР. Між тим, відомо про декілька пострецепторних механізмів, які беруть участь як у генезі ІР, так і у патогенезі НАЖХП [20]. Дослідження показали, що при НАЖХП частими є порушення інсулінорецепторної взаємодії, що може призводити і до розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т) [19]. Фосфорилювання рецептора інсуліну є важливим етапом пострецепторної дії інсуліну, у першу чергу, як механізм активування глюкозних транспортерів (GLUT) [21].

Серед 7 членів сімейства GLUT, що мають доведену транспортну активність, найважливішим відносно патогенезу ІР є GLUT-2 та GLUT-4. GLUT-2 забезпечує транспортування глюкози до гепатоцитів і b-клітин острівців Лангерганса, а GLUT-4 відповідає за захоплення глюкози м'язовою та жировою тканинами, що стимулюється інсуліном [19, 21].

При інсулінорезистентних станах, у тому числі НАЖХП, ОЖ і ЦД2Т, спостерігається зниження синтезу глікогену, яке на етапі ОЖ з нормальною або порушеною толерантністю до глюкози частково компенсується за рахунок гіперглікемії. За умов подальшого прогресування буде погіршуватися метаболізм глюкози у тканинах, в тому числі за рахунок редукції активності піруватдегідрогенази у адипоцитах та м'язах [21].

Відомо, що у пацієнтів з НАЖХП та порушеною толерантністю до глюкози або початковим ЦД 2Т є характерною рецепторна ІР. При тривалому перебігу ЦД2Т, при тривалій значній гіперглікемії та прогресуванні ІР буде домінувати пострецепторний механізм [20].

ІР, без перебільшення, відіграє провідну роль не тільки у розвитку НАЖХП, АГ, ЦД2Т, але і в патогенезі атеросклерозу, синдрому склерокістозних яєчників, багатьох ССЗ [18]. В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що наявність ЦД2Т негативно впливає на функцію міокарда, навіть при відсутності атероматозних уражень коронарних судин. Важливою є роль цього стану у погіршенні функціональної активності серця та судин [22].

В нашому дослідженні було виявлено, що для пацієнтів з НАЖХП в незалежності від наявності її коморбідності з ГХ або ренопаренхіматозною АГ (РПАГ) (на тлі хронічного пієлонефриту, ХХН I-IIIа) є характерними порушення вуглеводного та ліпідного обмінів. Коморбідність з ГХ або РПАГ сприяє посиленню цих змін, що може важливу роль у патогенезі цих захворювань. Показники тригліцеридів (ТГ) та індексу HOMA є достовірно вищими, як при наявності коморбідності з ГХ, так і при коморбідності з РПАГ ($p<0,05$). Показник ЛПНЩ був достовірно вищим при коморбідності з РПАГ ($p<0,05$). Показники вуглеводного та ліпідного обміну тісно пов'язані з показниками АТ, індексу маси тіла, індексу талія/стегно, маркерами ураження печінки, нирковою функцією а також тривалістю захворювання. При коморбідності на відміну від ізольованої НАЖХП, є характерним наявність кореляційних взаємозв'язків між показниками вуглеводного та ліпідного обміну з одного боку та показниками артеріального тиску (АТ) та ниркової функції з іншого [12].

З іншого боку не викликає сумніву той факт, що оксидативний стрес є важливим етіопатогенетичним фактором ССЗ [4, 13]. Досліджено його роль у розвитку та прогресуванні хронічних захворювань печінки та нирок [23]. Підвищена продукція вільних радикалів сприяє порушенню функції ендотелію з перевагою вазоконстрикторних ефектів. Активність вільнорадикальних окислювальних процесів оцінюється за вмістом у сироватці крові показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) — дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА) і шиффових основ [24]. Ефективність антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінюється за змінами активності супероксиддисмутази (СОД), яка зв'язує активні форми кисню з утворенням перекису водню, а також глютатіонпероксидази та каталази [25].

ПОЛ являє собою процес, при якому вільні радикали атакують поліненасичені жирні кислоти та інші ліпіди. Серед декількох альдегідів, які можуть бути утворені в якості вторинних продуктів ПОЛ, най-

більш важливим і дослідженим є МДА. Він є одним з найбільш надійних маркерів визначення окислювального стресу у клініці [23, 26]. Дія МДА полягає в тому, що він через утворення основ Шиффа (кінцевих продуктів ПОЛ) дестабілізує мембрани і сприяє їх деструкції, а також може стимулювати агрегацію тромбоцитів, підвищувати синтез тромбоксанів, сприяючи адгезії тромбоцитів до клітин ендотелію [24]. ДК також є продуктами ПОЛ. Вони мають пошкоджуючу дію на ліпопротеїди та білки.

Система АОЗ протидіє активності системи ПОЛ. При багатьох хронічних захворюваннях, особливо при їх коморбідності, виникає її недостатність, результатом чого є недостатня протидія пошкоджуючому впливові продуктів ПОЛ [23]. Дуже важливим компонентом системи АОЗ є СОД, антиоксидантна роль якої полягає у зв'язуванні активних форм кисню з утворенням перекису водню.

Оксидативний стрес прийнято вважати важливим пусковим механізмом формування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [26]. Доведено, що у прогресію НАСГ залучено також ряд генетичних механізмів. Виявлено, що підвищення ферменту марганецьзалежної СОД, яка локалізується в мітохондріях і контролює рівень вільних радикалів в клітці, асоційоване з низьким ризиком прогресування НАЖХП, а варіант rs4880 гена MSOD2 призводить до збільшення активності цього ферменту і асоційований з більш низьким ризиком розвитку НАСГ і фіброзу печінки [27].

За нашими даними процеси ПОЛ та АОЗ порушуються у пацієнтів з НАЖХП. Коморбідність з ГХ або РПАГ робить ці порушення більш вираженими, що може впливати як на перебіг так і на виникнення цих захворювань. В цілому показники є достовірно гіршими при коморбідності з РПАГ. Спектр вагомих кореляційних зв'язків є різним між пацієнтами з ізольованою НАЖХП та її коморбідністю з ГХ/РПАГ, що може свідчити про дещо різні патогенетичні механізми виникнення та прогресування цих захворювань. При коморбідності НАЖХП та ГХ/РПАГ порушення показників ПОЛ-АОЗ пов'язані з взаємнообтяжувальним впливом цих нозологій [28].

Підвищена продукція прозапальних цитокінів є важливим патогенетичним чинником при ГХ та РПАГ. Передбачається суттєва роль факторів запалення у розвитку та прогресуванні коморбідності цих захворювань [29]. Сироваткові рівні фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α) значно збільшуються при НАЖХП і добре корелюють з тяжкістю захворювання [30]. ФНП-α опосередковує запалення, окислювальний стрес і апоптоз або некроз клітин печінки [31].

ФНП-α може вносити вклад в ІР, яка є основним патогенетичним чинником на початку НАЖХП, що потім може додатково сприяти запаленню, погіршуючи протизапальну дію інсуліну [32].

ФНП-α у високих концентраціях може призводити до коливань концентрацій глюкози крові та АТ [19, 32]. Також доведено, що ФНП-α впливає на розвиток атерогенезу та ендотеліальної дисфункції (ЕД) за рахунок активації інших цитокінів, факторів росту та стимуляції молекул адгезії. Крім того може сприяти атоптозу клітин ендотелію артерій [33].

Інший цитокін інтерлейкін-6 (ІЛ-6), одним з місць синтезу якого є жирова тканина, подібно до ФНП-α пов'язаний з розвитком ІР. Також він регулює функції адипоцитів та модулює продукцію С-реактивного білка у печінці [19].

При НАЖХП зафіксовано підвищення рівнів матриксної РНК ФНП-α та рецепторів до неї [34]. Серед механізмів коморбідності розглядається вплив ІР та локальне запалення в печінці через активацію клітин Купфера, які самостійно починають синтезувати прозапальні цитокіни [35].

За підсумками наших досліджень з цього приводу можна констатувати, що рівні прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-6 є підвищеними у пацієнтів з НАЖХП. Коморбідність з ГХ або РПАГ сприяє посиленню цих змін, що може важливу роль у патогенезі цих захворювань. Спектр кореляційних зв'язків є різним між хворими з НАЖХП та її коморбідністю з ГХ або РПАГ. Ця коморбідність призводить до адитивного ефекту на параметри цих прозапальних цитокінів, тобто ці захворювання можуть обтяжувати один одне за цими параметрами [36].

Як і НАЖХП, АГ є пов'язаною із запаленням. Отже, в цьому процесі беруть участь як вроджена, так і адаптивна імунна відповідь [37]. Окислювальний стрес та ендотеліальна дисфункція - це фактори, що сприяють розвитку АГ [38]. Активізація симпатичної нервової системи, старіння та підвищення альдостерону потенційно є прозапальними [39].

Розглядається декілька патогенетичних чинників впливу НАЖХП на ниркову функцію, серед них: ІР, дисліпідемія та депонування жиру у нирках, вплив факторів запалення та адіпоцитокінів тощо [16]. Водночас факт впливу АГ на ниркову функцію є загальновідомим [17]. З одного боку, нирки є важливим органом-мішеню при гіпертензії, з іншого боку, захворювання нирок часто призводять до вторинної АГ.

При вивченні цього аспекту ми з'ясували, що ниркова функція порушується у пацієнтів з НАЖХП. Коморбідність з ГХ або РПАГ робить ці порушення більш значними, що може мати суттєву обтяжуючу роль у патогенезі цієї коморбідності. Рівні креатиніну крові та швидкості клубочкової фільтрації мають кореляційні зв'язки з тривалістю НАЖХП та АГ, ОЖ, показниками оксидативного стресу та запалення, маркерами печінкового ураження (МУП), АТ, дисліпідемією. Діапазон цих кореляцій є різним в залежності від наявності та типу коморбідності, що може суттєво впливати на патогенез цих станів [40].

Зв'язок МУП з порушеннями ниркової функції є підтвердженими у дослідженнях багатьох авторів [41]. Цей зв'язок може бути асоційований з тим, що для пацієнтів з більш серйозними метаболічними розладами (ІР, дисліпідемія, рівень запалення та оксидативного стресу тощо) є характерними як ознаки більш значного ураження печінки, так і ознаки більш суттєвого зниження функції нирок.

Наші дослідження доводять,що для хворих на НАЖХП за наявності її коморбідності з ГХ або РПАГ

є більш характерними більш суттєве підвищення показників гамма-глутамінтранспептідази, цитокератину-18 та Актітесту (панель Фібромакс), що може свідчити про наявність більш активних процесів запалення та печінкового апоптозу. Також виявлено негативний вплив коморбідності з ГХ або РПАГ на фіброз печінки. МУП тісно пов'язані з показниками тривалістю НАЖХП, адипонектином, маркерами запалення та оксидативного стресу, нирковою функцією. Ступінь та перелік кореляційних взаємозв'язків є різним при НАЖХП в залежності від наявності або відсутності коморбідності з ГХ або РПАГ. Також виявлено, що тяжкість стеатозу печінки сильно впливає на процеси печінкового запалення, фіброзу та апоптозу при коморбідності НАЖХП з ГХ або РПАГ [42].

За результатами Baroncini L.A. та співавтор. (2015), у хворих на НАЖХП середнє значення товщини інтима-медіа (ТІМ) загальної сонної артерії (ЗСА) було збільшеним за відсутності МС та асоційованих з ним захворювань [43]. Це підтверджує існуючий прямий вплив НАЖХП на судинну стінку. Важливим параметром, що характеризує стан артерій є артеріальна жорсткість (АЖ), особливо у пацієнтів із неускладненою АГ. Jaruvongvanich V. та співавт. (2017) встановили наявність незалежного зв'язку між зростанням показника АЖ та НАЖХП [44]. При цьому механізми реалізації порушення АЖ у хворих на НАЖХП досі остаточно не з'ясовані. Згідно дослідженню Yu, X. та співавторів (2014 р.) одним із механізмів зростання АЖ у пацієнтів із НАЖХП може бути системне запалення [45]. На думку Athyros V. та співавт. (2015 р.), жорсткість судинної стінки розвивається за рахунок артеріосклерозу та зростає при кальцифікації стінки артерії [46]. При цьому відомий зв'язок із показником фетуїну-А (фет-А) та процесом кальцифікації, у тому числі кальцифікацією артерій [47].

Дисфункція ендотелію є одним з найбільш ранніх маркерів атеросклерозу. Недавні дослідження показали зв'язок між НАЖХП та дисфункцією ендотелію. Senturk O. та співавт. [48] повідомляли, що дисфункція ендотелію була гіршою при НАСГ порівняно з простим стеатозом і контролем, та припустили, що запалення в печінці відіграє певну роль.

У дослідженні Mohammadi A. та співавт., 2011 [49], було виявлено, що НАЖХП без МС у осіб середнього віку суттєво асоціюється з морфологічними (підвищення ТІМ ЗСА) та функціональними порушеннями.

Thakur M. та співавтори (2012 р.) [50] у дослідженні "випадок-контроль" повідомили, що у індійській популяції НАЖХП суттєво асоціюється з субклінічним атеросклерозом та дисфункцією ендотелію. Цікаво, що ці результати не залежали від класичних серцево-судинних факторів ризику, тобто ОЖ та МС. Про подібні результати повідомили Kucukazman M. та співавт. [51]. Відомі дослідження, що свідчать про зв'язок збільшення жиру у печінці із вищими показниками АТ та зменшенням величини ендотелій залежної вазодилятації [52].

Важливим механізмом розвитку ІР та НАЖХП є порушення продукції гормонів жирової тканини — адипокинів. Відомо, що зниження секреції адипонектину в жировій тканині при прогресуванні ОЖ призводить до розвитку ІР [53]. Були проведені дослідження, які довели що, гіпоадиктинемія може як передувати ОЖ, так і призводити до розвитку та прогресування ІР [19]. Важливим фактом, який може пояснювати певні патогенетичні механізми НАЖХП та АГ, є участь ФНП-α та ІЛ-6 в регуляції секреції та експресії адипонектину. При цьому важливу роль відіграють пероксисомальні проліфератор-активуючі рецептори PPARγ [54].

В експерименті продемонстровано, гальмівний вплив адипонектину на диференціювання преадипоцитів, що свідчить про спроможність регулювання жирової тканини [19].

Було добре досліджено рецептори адипонектину у скелетних м'язах (адіпо Р1) і печінці (адіпо Р2) [55].

Рівні адипонектину мають негативні кореляційні зв'язки з індексом маси тіла (ІМТ), загальною масою жиру, концентрацією лептину в крові, базальним рівнем інсуліну та вираженістю ІР [56]. Відомо, що МС супроводжується зниженням рівнів адипонектину крові, як у дорослих так і у дітей [19].

Важливим встановленим фактом є те, що зростання адипонектину в крові може сприяти зменшенню ІР, покращенню толерантності до глюкози та зниженню вмісту вільних жирних кислот (ВЖК) [57]. За літературними даними, адипонектин покращує чутливість тканин до інсуліну шляхом стимулювання фосфорилювання тирозину інсулінового рецептора. Це знижує надходження ВЖК у печінку і активізацію їх окислення. Поліпшення утилізації глюкози адипонектином також відбувається шляхом впливу на GLUT-4 [19]. Адипонектин також зменшує утворення депозитів ТГ у мязах та окислення ВЖК [58].

У роботах кількох авторів доведена регулююча роль адипонектину, яка реалізується шляхом впливу на центральну регуляцію енергообміну, щодо збільшення енергетичних витрат і зниження ваги, що є дуже важливим для пацієнтів з МС [59].

Для розуміння механізмів коморбідності у межах МС досліджувалася вплив адипонектину на дисліпідемію та АГ. Було виявлено, що цей адипокін може знижувати проатерогенні ліпіди, впливаючи на синтез ТГ і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [60]. У інших клінічних та наукових дослідженнях доведено, що гіпоадипонектинемія може впливати на розвиток АГ [56]. В роботі американських вчених встановлено, що адипонектин реалізує свій антиатерогенний ефекти шляхом впливу майже на всі основні етапи атерогенезу: зменшує адгезію моноцитів на поверхні ендотелію та продукцію вільних радикалів, блокує утворення пінистих клітин, покращує синтез оксиду азоту, здійснює протизапальний вплив [61]. Водночас значне зниження секреції адипонектину може призводити до появи ознак запалення судинної стінки. Таким чином, низький рівень адипонектину сприяє розвитку атеросклерозу у хворих на МС [60].

З іншого боку дуже важлими є вазопротекторні властивості адипонектину, які асоційовані зі збільшення продукції оксиду азота. При чому відомо, що

його ангіопротекторна дія не залежить від впливу на метаболізм інсуліну. Ця вазопротекторна дія реалізується більшою мірою шляхом здатністю посилювати сигналінг коензиму А та редукцією активності ядерного фактора «каппа-бі» [19].

Доведено, що для пацієнтів із НАЖХП є характериним зниження концентрації адипонектину сироватки крові порівняно із здоровими особами [62]. Є свідчення, що адипонектин зменшує проліферацію зірчастих клітин печінки [63].

Згідно результатів досліджень останніх років наявність НАЖХП асоційовано з підвищенням рівнів сироваткового фет-А як у дорослих, так і у дітей [64, 65]. Показовим є дослідження Haukeland J.W., 2012, яке було проведено з використанням біопсії та гістологічного дослідження печінки. Більшість обстежених хворих мали ознаки МС та підвищений рівень аланінамінотрансферази (АЛТ). Це дослідження показало, що НАЖХП є незалежним предиктором підвищення фет-А [66]. При цьому цікаво, що достовірної різниці між рівнями фет-А при різних ступенях стеатозу або фіброзу печінки виявлено не було.

Китайські дослідники Xu Y. та співав., 2011 показали, що у пацієнтів з повним МС рівні фет-А були вищими. Вони також були сильно та незалежно асоційовані з ІР та окремими компонентами МС [67]. У іншому китайському дослідженні було продемонстровано, що хворі НАЖХП мають достовірно нижчий сироватковий рівень фет-А, ніж пацієнти групи контролю у китайській популяції. Між тим, за даними цих авторів рівень фет-А мав тенденцію до збільшення при підвищенні рівня АЛТ [68]. Ці дослідники, аналізуючи власні результати, пов'язують відміності від даних інших авторів з тим, що вони залучали у свій проект тільки пацієнтів з початковими проявами хвороби, без ознак запалення та фіброзу печінки. Розглядається теорія, що зниження фет-А може бути тимчасовим компенсаторним механізмом на старті хвороби.

Також науковцями виявлено зв'язок між рівнями фет-А та адипонектину, який є відомим важливим агентом у патогенезі НАЖХП. У дослідженні Hennige A.M. et al., 2008 доведено що рівні фет-А позитивно корелювали з високочутливим С-реактивним протеїном (p=0,01) та негативно корелювали із загальним СРП (p=0,02) та адипонектином (p=0,01) [69].

Існують дані, що пов'язують фет-А з показники функції нирок. У діалізних хворих з ХХН виявлено достовірне зниження показника фет-А [70]. Між тим, у крупному дослідженні Heart and Soul різниці між сироватковими показниками фет-А серед хворих на ХХН I-III ступеню виявлено не було [71].

Щодо зв'язку рівнів фет-А з показниками АГ виявлено певні розбіжності. Так, Reinehr et al. у дітей з ОЖ виявляли зв'язок рівнів САТ та ДАТ з рівнями фет-А. Аналогічні результати було отримано у дослідженнях на дорослих [72]. В протилежність цим даним, у дослідженях Brix J. та Lavebratt C, звязку з показниками АТ виявлено не було [73, 74]. Такі відміності можуть бути повязаними з неоднорідністю груп набраних хворих.

Підвищення фет-А було пов'язане з більш високим рівнем ТГ, HOMA-IR, асиметричного діметіларгініну та товщини КІМ ЗСА [75].

Такі розбіжності у результатах дозволили запропонувати теорію двофазного ефекту фет-А залежно від стадій атеросклерозу. С початку, за відсутності тяжких ССЗ, фет-А може негативно впливати на судини, насамперед, шляхом потенціювання дисліпідемії та ІР. На пізніх стадіях захворювання, при розвитку значних клінічних проявів атеросклерозу (ІХС ті ін.), високі рівні фет-А можуть мати протективну роль, шляхом зменшення кальцифікації судин [76].

Проведені нами дослідження дозволили констатувати, що для пацієнтів з НАЖХП та різними проявами МС, 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. Підвищення фет-А є більш значним в групах з коморбідністю НАЖХП з ГХ та РПАГ, але не асоціюється з рівнями систолічного та діастолічного АТ, 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. У пацієнтів з НАЖХП в незалежності від наявності її коморбідності з ГХ або РПАГ є зв'язок сироваткових рівнів фет-А з гіпоадиктинемією та ІР [77].

СК-18 відноситься до основних протеїнів проміжних філаментів у печінці та відноситься до маркерів запалення та апоптозу печінки. При НАСГ кількість апоптотичних клітин є значно більшою ніж при стеатозі або відсутності захворювання печінки [78]. Одночасно при НАСГ реалізуються як внутрішній, так і зовнішній шлях апоптозу. У кінцевій стадії апоптозу гепатоцита, ефекторні каспази (переважно каспази 3 та 7) активуються і розщеплюються на різні субстрати, в тому числі СК-18 [79]. Після чого фрагменти СК-18 стають доступними для детекції у сироватці.

На сьогоднішній день використовуються два основні методи визначення фрагментів СК-18 у крові. Перший з них проводиться з використанням моноклональних антитіл М30, що дає змогу оцінити наявність апоптозу гепатоцитів, прогнозувати рівень фіброзу на проміжних стадіях і транформацію стеатозу в стеатогепатит. Другий тест СК-18 М65 ІФА дозволяє визначати нерозщеплені та розщеплені каспазой фрагменти СК-18. У зв'язку з чим він використовується в якості маркера апоптозу і некрозу клітин печінки [78].

Індикація М65 дозволяє проводити більш точну діагностику початкових стадій фіброзу у порівнянні з маркером апоптозу СК-18 М30. Важливим фактом є те, що детекція СК-18 М65 дозволяє аналізувати НАСГ незалежно від рівня АЛТ [80].

Метааналіз дев'яти досліджень, присвячених СК-18, рапортує про чутливість 78% і специфічність 87%. При дослідженні складної моделі, що включала два маркера апоптозу: фрагменти, що розщеплюється каспазою СК-18 та розчинний Fas, граничне зна-

чення -0,5509 характеризувалося чутливістю 88% і специфічністю 89% [80].

Наведені свідчення дозволяють розглядати СК-18, як маркер оцінки активності захворювання НАЖХП, у тому числі, в аспекті оцінки відповіді на лікування.

Важливим феноменом, що повязує печінку та серце є епікардіальний жир. Ця частина жирової тканини є постійним депо вісцерального жиру серця та доведено є пов'язаним з ІР. Товщина епікардіального жиру тісно корелює з товщиною вісцерального жиру, проявами атеросклерозу та є більш вираженою у хворих з високим ризиком ССЗ. Виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок СП з епікардіальним жиром. Епікардіальний жир розглядається, як ранній маркер ІР [81].

У процесі прогресування АГ та ураження серця, як таргетного органу, дуже важливим є процес ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). Ремоделювання ЛШ являє собою глобальний біомаркер системних ефектів, таких як АГ та нейрогуморальна активація. Розглядається зв'язок між реконструкцією ЛШ та судинними змінами, що відповідають за серцево-судинні події [82].

Відповідно до результатів досліджень, пацієнти з НАЖХП характеризувались ознаками субклінічної діастолічної дисфункції, включаючи нижчу максимальну швидкість раннього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е), нижчий коефіцієнт Е/А та більш високе співвідношення Е/е [83]. Рання діастолічна дисфункція є сильним предиктором майбутньої серцево-судинної захворюваності, зокрема, серцевою недостатністю (СН) із збереженою фракцією викиду. Кілька досліджень продемонстрували, що цей варінт СН є дуже поширеним у пацієнтів з НАЖХП. Крім того, більш тяжкі форми НАЖХП асоціюються з гіршими клінічними результатами серед пацієнтів з СН [84]. Отже, виявлення факторів, що призводять до діастолічної серцевої дисфункції, є ключовим першим кроком на шляху до впровадження ефективних стратегій профілактики та скринінгових програм для раннього виявлення СН. У цьому ж дослідженні було продемонстровано, що учасники з НАЖХП мають більше зниження систолічної функції ЛШ порівняно з учасниками без НАЖХП протягом відносно короткого періоду спостереження. Зв'язок між НАЖХП та порушеннями систолічної функції ЛШ послаблювались маркерами ОЖ на базовому рівні, ще раз підкреслюючи важливу роль ОЖ у прогресуванні ССЗ. Кілька невеликих поперечних досліджень, які використовували гістологічне підтверження НАЖХП, продемонстрували взаємозв'язок між систолічною дисфункцією ЛШ та ступенем тяжкості НАЖХП як у дітей, так і у дорослих, припускаючи, що фіброз печінки та / або запалення печінки можуть бути додатковим фактор ризику у розвитку та прогресуванні дисфункції міокарда [85].

Таким чином, НАЖХП та АГ є яскравими представниками так званих «неінфекційних епідемій» сьогодення, які часто асоційовані з МС. Ці захворювання дуже часто представлені у вигляді коморбідності у великої кількості хворих та можуть незалежно один від одного погіршувати ниркову функцію. В патогенезі цих станів велика роль належить інсулінорезистентності, порушенням ліпідного та вуглеводного обміну, цитокіновому дисбалансу у бік прозапальної активності, змінам системи ПОЛ-АОЗ. Також вагомий вплив на цю коморбідність мають гіпоадиктинемія та збільшення рівнів фетуїну-А та цитокератину-18 у крові. Важливим доведеним фактом є незалежний вплив НАЖХП на ниркову функцію, жорсткість артерій та виникнення діастолічної функції серця.

Можна констатувати, що на сьогоднішній день зроблено багато для вивчення цих коморбідних станів. Але, на тлі значного прогресу щодо розуміння патогенетичних особливостей НАЖХП та АГ, існує досить велика кількість невивчених питань.

Список використаної літератури

1. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016—2030. J Hepatol. 2018;69(4):896-904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
2. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. Transplantation. 2019;103(1):22-7. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
3. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, Argo CK. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(7):696-703. doi: 10.1111/apt.14937
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953—2041.
5. Perazzo H, Poynard T, Dufour JF The interactions of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. Clin Liver Dis. 2014;18(1):233-48.
6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. J Hepatol. 2016;65(3):589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
7. Ilan Y. Analogy between non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hypertension: a stepwise patient-tailored approach for NASH treatment. Ann Gastroenterol. 2018;31(3):296—304.
8. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. J Hypertens. 2015;33(6):1207-14.
9. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. J Hepatol. 2018;68:268-79. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003

10. Грібенюк ОВ. Значення коморбідної неалкогольної жирової хвороби печінки у модифікації перебігу гіпертонічної хвороби та можливості оптимізації медикаментозного лікування [дисертація]. Вінниця; 2018. 301 с.
11. Ilan Y. Compounds of the sphingomyelin-ceramide-glycosphingolipid pathways as secondary messenger molecules: new targets for novel therapies for fatty liver disease and insulin resistance. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016; 310(11):G1102-17. doi: 10.1152/ajpgi.00095.2016
12. Просоленко КО. Антропометричні та деякі клініко-метаболічні показники у пацієнтів з коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби. Сучасна гастроентерологія. 2015;(6):45-52.
13. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J. Hepatol. 2015;62 (1 Suppl):S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
14. Perseghin G, Manzoni G, Grassi G. Hypertension and hepatic triglycerides content: a two (multi)-faceted clinical challenge? J Hypertens. 2017;35(4):715-7. doi: 10.1097/HJH.0000000000001290
15. Luo K, Bian J, Wang Q, Wang J, Chen F, Li H, Jin D. Association of obesity with chronic kidney disease in elderly patients with nonalcoholic fatty liver disease. Turk J Gastroenterol. 2019;30(7):611-5. doi: 10.5152/tjg.2019.18343
16. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. J Hepatol. 2020;72(4):785—801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013
17. Иванов ДД. Лекции по нефрологии. Донецк: Издатель Заславский А.Ю.; 2011. 196 с.
18. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. Endocr. Connect. 2015;4(1):R1—R15. doi:10.1530/EC-14-0092PMCID: PMC4261703
19. Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: Мед. информ. Агентство; 2006. 456 с.
20. Братусь ВВ, Талаева ТВ, Шумаков ВА. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. Киев: Четверта хвиля; 2009. 416 с.
21. Kumar S, O'Rahylly S, editors. Insulin Resistance. Insulin action and its disturbances in disease. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. 616 p.
22. Shalimova A. Heart and vascular remodeling in essential hypertension and type 2 diabetes is dependent on genetic polymorphisms. Vessel Plus. 2017;1:84-90.
23. Булатова ИА, Щёкотова АП, Суздальцева КН, Щёкотов ВВ, Улитина ПВ, Жижилев ЕВ. Супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза при хроническом гепатите с и неалкогольной жировой болезни печени. Фундаментальные исследования. 20147(3):455 — 9.
24. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2014;2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438
25. Променашева ТЕ, Колесниченко ЛС, Козлова НМ. Роль оксидативного стресса и глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Вестник РНЦБ СО РАМН. 2014;(99):80-3.
26. Sumida Y, Niki E, Naito Y, Yoshikawa T. Involvement of free radicals and oxidative stress in NAFLD/NASH. Free Radic Res. 2013;47(11):869-80. doi: 10.3109/10715762.2013.837577
27. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, Nobili V, Leathart JB, Dongiovanni P, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from casecontrol and intra-familial allele association studies. J Hepatol. 2012;56(2):448—54. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.029
28. Просоленко КО. Показники оксидативного стресу на антиоксидантної активності при коморбідності неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):179-86.
29. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112:1785—8.
30. Федів ОІ, Цинтар ТП, Ушаков ВІ. Цитокіновий профіль і вміст адипокінів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень. Буковинський медичний вісник. 2017;21(3):108-13.
31. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? Hepatology. 2004;40:46—54.
32. Серебрякова ОЕ. Взаимосвязь полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа с риском развития метаболического синдрома и атеросклероза [автореферат]. Москва; 2014. 25 с.
33. Bosello S, Santoliquido A, Zoli A, Di Campli C, Flore R, Tondi P, Ferraccioli G. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. 2008;27(7):833—9. doi: 10.1007/s10067-007-0803y
34. Dschietzig T, Brecht A, Bartsch C, Baumann G, Stangl K, Alexiou K. Relaxin improves TNF-α-induced endothelial dysfunction: the role of glucocorticoid receptor and phosphatidylinositol 3-kinase signalling. Cardiovascular Research. 2012;95 (1):97-107.
35. Ponziani FR, Pecere S, Gasbarrini A, Ojetti V. Physiology and pathophysiology of liver lipid metabolism. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(8):1055-67. doi: 10.1586/17474124.2015.1056156
36. Просоленко КО. Прозапальний статус при неалкогольній жировій хворобі печінки та при її коморбідності з артеріальною гіпертензію. Український терапевтичний журнал. 2019;(4):57-62.
37. Mian MO, Paradis P, Schiffrin EL. Innate immunity in hypertension. Curr Hypertens Rep. 2014;16(2):413.
38. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. Eur Heart J. 2002;23(5):376-83. doi: 10.1053/euhj.2001.2805
39. Johnson RJ, Lanaspa MA, Gabriela Sánchez-Lozada L, Rodriguez-Iturbe B. The discovery of hypertension: evolving views on the role of the kidneys, and current hot topics. Am J Physiol Renal Physiol. 2015; 308(3):F167-78.
40. Просоленко КО. Ниркова функція при неалкогольній жировій хворобі печінки та при її коморбідності з артеріальною гіпертензію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(6):186-93.
41. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. Gut. 2017;66(6): 1138-53. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
42. Babak OYa, Prosolenko KO. Markers of liver damage in comorbidity of non-alcoholic liver disease and hypertension. East European Scientific Journal. 2019:(12):39-45.
43. Baroncini LA, de Castro Sylvestre L, Filho RP. Carotid intima-media thickness and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors. Int J Cardiol Heart Vasc. 2015;9:48-51.

44. Jaruvongvanich V, Chenbhanich J, Sanguankeo A, Rattanawong P, Wijarnpreecha K, Upala S. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(9):e28-e35. doi: 10.1097/MEG.0000000000000909
45. Yu XY, Zhao Y, Song XX, Song ZY. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middle-aged Chinese population. J Zhejiang Univ Sci B. 2014;15(10):879-87. doi: 10.1631/jzus.B1400028
46. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. World Journal of Gastroenterology. 2015;21(22):6820-34. doi: 10.1016/j.metabol.2017.02.014
47. Guarneri M, Geraci C, Incalcaterra F, Arsena R, Mulè G, Vaccaro F, et al. Subclinical atherosclerosis and fetuin-A plasma levels in essential hypertensive patients. Hypertens Res. 2013;36(2):129-33. doi: 10.1038/hr.2012.136
48. Senturk O, Kocaman O, Hulagu S, Sahin T, Aygun C, Konduk T, Celebi A. Endothelial dysfunction in Turkish patients with non-alcoholic fatty liver disease. Intern Med J. 2008;38:183—9.
49. Mohammadi A, Sedani HH, Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:661—5.
50. Thakur ML, Sharma S, Kumar A, Bhatt SP, Luthra K, Guleria R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. Atherosclerosis. 2012; 223 (2): 507-11. doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2012.06.005
51. Kucukazman M, Ata N, Yavuz B, Dal K, Sen O, Deveci OS, et al. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25:147—51.
52. Sciacqua A, Perticone M, Miceli S, Laino I, Tassone EJ, Grembiale RD, et al. Endothelial dysfunction and non-alcoholic liver steatosis in hypertensive patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21(7):485-91. doi: 10.1016/j.numecd.2009.11.015
53. Santaniemi M, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. Eur J Endocrinol. 2006;155(5):745-50. doi: 10.1530/eje.1.02287
54. Feldman A, Eder SK, Felder TK, Kedenko L, Paulweber B, Stadlmayr A, et al. Clinical and metabolic characterization of lean Caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. Am J Gastroenterol. 2017;112:102-10.
55. Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. Int J Mol Sci. 2017;18(8):1649. doi: 10.3390/ijms18081649
56. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. Diabetes. 2003;52(4):942-7. doi: 10.2337/diabetes.52.4.942
57. Jensen MD. Adipose tissue as endocrine organ: implication of its distri-bution on free fatty acid metabolism. Eur Heart J. 2006;8(Suppl B):B13—B19.
58. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):1930-5. doi: 10.1210/jcem.86.5.7463
59. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nat Med. 2004;10(5):524-9. doi: 10.1038/nm1029
60. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. Diabetes Care. 2002;25(6):971-6. doi: 10.2337/diacare.25.6.971
61. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. Curr Diab Rep. 2003;3(3):207-13. doi: 10.1007/s11892-003-0065-2
62. Yoo HJ, Choi KM. Hepatokines as a Link between Obesity and Cardiovascular Diseases. Diabetes Metab J. 2015;39(1):10-5. doi: 10.4093/dmj.2015.39.1.10
63. Zhao D, Liu H. Adipose tissue dysfunction and the pathogenesis of metabolic syndrome. World J Hypertens. 2013;3(3):18-26. doi: 10.5494/wjh.v3.i3.18
64. Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak-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;159(3):352-9. doi: 10.5507/bp.2015.018
65. Lebensztejn DM, Białokoz-Kalinowska I, Kłusek-Oksiuta M, Tarasów E, Wojtkowska M, Kaczmarski M. Serum fetuin A concentration is elevated in children with non-alcoholic fatty liver disease. Adv Med Sci. 2014;59(1):81-4.
66. Haukeland JW, Dahl TB, Yndestad A, Gladhaug IP, Løberg EM, Haaland T, et al. Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies. Eur J Endocrinol. 2012;166(3):503-10. doi: 10.1530/EJE-11-0864
67. Xu Y, Xu M, Bi Y, Song A, Huang Y, Liu Y, et al. Serum fetuin-A is corretaled with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. Atherosclerosis. 2011;216(1):180-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.020
68. Cui Z, Xuan R, Yang Y. Serum fetuin A level is associated with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population Oncotarget. 2017;8(63):107149—56.
69. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. PLoS One. 2008;3(3):e1765. doi: 10.1371/journal.pone.0001765
70. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Boeschoten EW, 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. doi: 10.1038/sj.ki.5002178
71. 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.
72. 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.
73. Brix JM, Stingl H, Hollerl F, Schernthaner GH, Kopp HP, Schernthaner G. Elevated Fetuin-A concentrations in morbid obesity decrease after dramatic weight loss. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):4877-81. doi: 10.1210/jc.2010-0148
74. Lavebratt C, Wahlqvist S, Nordfors L, Hoffstedt J, Arner P. AHSG variant is associated with leaness among Swedish men. Hum Genet. 2005;117(1):54-60.
75. Dogru T, Genc H, Tapan S, Aslan F, Ercin CN, Ors F, et al. Plasma fetuin-A is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(5):712-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04460.x
76. Singh M, Sharma PK, Garg VK, Mondal SC, Singh AK, Kumar N. Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients. J Pharm Pharmacol. 2012;64(12):1703-8. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01561.x

77. Просоленко КО. Оцінка показників фетуїну-А у пацієнтів з коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Східно-європейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2019;(2):83-9.
78. Kanda T, Matsuoka S, Yamazaki M. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases. World J Gastroenterol. 2018;24(25): 2661-72. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2661
79. Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O, Kurt R, Kedrah AE, Celikel CA, et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. Metabolism. 2010;59(9):1327-30. doi: 10.1016/j.metabol.2009.12.012
80. Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhouri N, Yerian LM, Berk MP, Lopez R, et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. J Hepatol. 2011;54(6):1224-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.023
81. Natale F, Tedesco MA. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. Eur J Echocardiogr. 2009;10:549-55.
82. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4:98—108.
83. VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, Rinella ME, et al. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. J Am Heart Assoc. 2020;9(4):e014279. doi: 10.1161/JAHA.119.
84. Yoshihisa A, Sato Y, Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, et al. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. ESC Hearzuht Fail. 2018;5:262—70.
85. Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, Bezzi M, Osborn JF, Catalano C, Chiesa C. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2014;59(2):461—70. doi: 10.1002/hep.26610

Современные аспекты патогенеза коморбидности неалкогольной жировой болезни печени и артериальной гипертензии при наличии или отсутствии хронической болезни почек

Проф. К.А. Просоленко, асс. К.А. Лапшина, В.В. Рябуха

В статье представлены основные аспекты патогенеза коморбидности неалкогольной жировой болезни печени и артериальной гипертензии. Эти заболевания очень часто представлены в виде коморбидности у большого количества больных и могут независимо друг от друга ухудшать почечную функцию. По данным литературы и по результатам собственных исследований была проанализирована роль инсулинорезистентности, нарушений липидного и углеводного обмена, цитокинового дисбаланса, нарушений системы антиоксидантной защиты в патогенезе этой коморбидности. Также было оценено влияние на коморбидность гипоадиктинемии и увеличение уровней фетуина-А и цитокератина-18 в крови. Проанализировано независимое влияние неалкогольной жировой болезни печени на почечную функцию, жесткость артерий и возникновение диастолической функции сердца. Также оценено взаимное влияние неалкогольной жировой болезни печени и артериальной гипертензии в зависимости от наличия хронической болезни почек.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, патогенез, коморбидность, нарушение функции почек.

Modern aspects of pathogenesis of comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension in the presence or absence of chronic kidney disease

Prof. K. Prosolenko, ass. K. Lapshyna, V. Ryabuha

The article presents the main aspects of the pathogenesis of comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. These diseases are very often presented as comorbidities in a large number of patients and can independently impair renal function. According to the literature and the results of our own research, the role of insulin resistance, disorders of lipid and carbohydrate metabolism, cytokine imbalance, disorders of the antioxidant defense system in the pathogenesis of this comorbidity was analyzed. The effect of hypoadictinemia and increased blood levels of fetuin-A and cytokeratin-18 on this comorbidity was also assessed. The independent effect of non-alcoholic fatty liver disease on renal function, arterial stiffness and the occurrence of diastolic heart function was analyzed. The interaction between non-alcoholic fatty liver disease and hypertension depending on the presence of chronic kidney disease was also evaluated.

Key Words: nonalcoholic fatty liver disease, hypertension, pathogenesis, comorbidity, renal impairment.

Контактна інформація: Просоленко Костянтин Олександрович —
д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ,
адреса: 61204, м. Харків, вул. Ахсарова, 13А, кв. 54,
тел. моб. 0679381727 (контактна особа), prosolenko2005@ukr.net

Стаття надійшла 23.01.2022 р.