

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване
видання терапевтів і сімейних лікарів**

- Коморбідні стани внутрішніх захворювань
- Профілактика хронічних неінфекційних захворювань
- Алергологія
- Гастроентерологія
- Ендокринологія
- Імунологія
- Кардіологія
- Неврологія
- Психосоматика
- Пульмонологія
- Раціональне харчування
- Ревматологія

Артеріальна гіпертензія
у військовослужбовців

Кишкова проникність
та її роль у патогенезі метаболічно-
асоційованих захворювань

Фетуїн А як регулятор гомеостазу
при неалкогольній жировій
хворобі печінки

UKRAINIAN
THERAPEUTICAL
JOURNAL
FOUNDED IN 1998



ВІТАПОЛ
видавнича група

www.utj.com.ua
www.vitapol.com.ua

№ 1 // 2023

ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

DOI: 10.30978/UTJ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване
видання терапевтів і сімейних лікарів**

Журнал включено до Переліку наукових фахових
видань України з медичних наук. Категорія «Б»
Додаток 5 до наказу Міністерства освіти і науки України
№ 1188 від 24.09.2020 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar, Science
Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing Services,
ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, NLM Catalog,
Research4Life, KOAR, Wizdom.ai, ReadCube, Semantic Scholar, LibKey

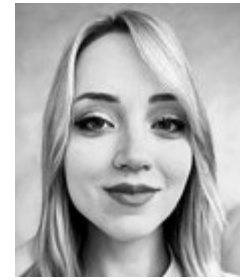
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського:
«Україніка наукова», «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

www.utj.com.ua
www.vitapol.com.ua

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Київ // 2023

Цитокіновий дисбаланс та прогресування змін паренхіми печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою

**I. I. Тверезовська**

Харківський національний медичний університет

Мета — визначити зв'язок між активністю прозапальних та протизапальних цитокінів і функціональними параметрами печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) і гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від ступеня ураження паренхіми печінки.

Матеріали та методи. До дослідження було залучено 120 осіб, яких розподілили на три групи: 49 пацієнтів (67,3% жінок) із НАЖХП і супутньою ГХ (основна група), 51 пацієнт (58,5% жінок) з ізольованим перебігом НАЖХП (група порівняння) та 20 відносно здорових осіб (55,0% жінок) контрольної групи. В основній групі стеатоз мали 55,1% пацієнтів, стеатогепатит — 44,9%, у групі порівняння — відповідно 58,8 та 41,2%, ($\chi^2 = 0,141$, $p = 0,707$). Визначали індекс маси тіла, рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаргатамінотрансферази (АСТ), γ -глутамінтранспептидази (ГТТП), лужної фосфатази (ЛФ), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), ІЛ-10, індекс де Рітіса (співвідношення АСТ/АЛТ). Діагноз НАЖХП і ГХ установлювали відповідно до локальних та міжнародних рекомендацій. Ультразвукове обстеження печінки проводили за стандартною методикою натще.

Результати. Індекс маси тіла відповідав нормальній або підвищеній масі тіла: в основній групі — 27,8 [26,6; 28,5] кг/м², у групі порівняння — 7,3 [24,2; 28,3] кг/м², у контрольній групі — 24,3 [21,9; 26,0] кг/м² ($p < 0,001$ і $p = 0,004$ відповідно). Результати біохімічного аналізу показали статистично значуще ($p < 0,001$) переважання вмісту АЛТ і АСТ у пацієнтів зі стеатогепатитом порівняно з особами із стеатозом як в основній групі (АСТ — 56,5 [54,0; 57,0] ОД/л, АЛТ — 47,0 [44,5; 49,0] ОД/л), так і в групі порівняння (АСТ — 45,0 [43,0; 48,0] ОД/л, АЛТ 39,0 [35,0; 42,0] ОД/л). При аналізі кореляційних взаємозв'язків у пацієнтів зі стеатогепатитом виявлено сильніші зв'язки між системним підвищенням артеріального тиску, рівнем цитокінів та функціональними параметрами печінки. У пацієнтів основної групи зі стеатогепатитом встановлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем АСТ та вмістом ІЛ-10 ($\rho = -0,588$; $p = 0,004$), ГТТП ($\rho = -0,407$ $p = 0,060$) і альбуміну ($\rho = -0,466$; $p = 0,069$), у пацієнтів групи порівняння зі стеатогепатитом — між рівнем діастолічного артеріального тиску та концентрацією ГТТП ($\rho = -0,490$; $p = 0,024$). Рівень ГТТП обернено пропорційно корелював з рівнем АСТ ($\rho = -0,508$; $p = 0,019$) і прямо пропорційно — з концентрацією ІЛ-8 та ІЛ-10 ($\rho = +0,438$; $p = 0,049$ та $\rho = +0,373$; $p = 0,096$). ІЛ-10 продемонстрував сильну обернено пропорційну кореляцію з рівнем альбуміну ($\rho = -0,604$; $p = 0,004$), ІЛ-8 — прямо пропорційну кореляцію з ІЛ-10 ($\rho = +0,431$; $p = 0,051$).

Висновки. Наявність супутньої ГХ у пацієнтів із НАЖХП асоціюється з активнішим її прогресуванням порівняно з особами з ізольованим перебігом НАЖХП. Кореляційний аналіз свідчить про поступове виснаження протизапального захисту та посилення прозапальної активності у міру прогресування змін паренхіми печінки, особливо у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Це дає підставу розглядати ГХ як прогностично несприятливий чинник ризику розвитку та прогресування фіброзу паренхіми печінки.

Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, стеатоз, стеатогепатит, ІЛ-8, ІЛ-10.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ**Тверезовська Ірина Іванівна**

лікар-терапевт, аспірант кафедри внутрішньої медицини №1

E-mail: irenadler21@gmail.com<http://orcid.org/0000-0001-6661-8725>Отримано • Received
11/12/2022Прийнято до друку • Accepted
15/01/2023

© 2023 Автор • Author

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0
Published under the CC BY-ND 4.0 license

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це нозологічна одиниця, що об'єднує низку патологічних станів паренхіми печінки від стеатозу та стеатогепатиту (НАСГ) до цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [1, 5, 6, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 20–22]. Діагноз НАСГ установлюють за наявності гістологічного підтвердження стеатозу та ушкодження гепатоцитів [22]. Підтвердження діагнозу НАЖХП та визначення її стадії потребує проведення гістологічного дослідження, яке не завжди є доступним та безпечним [5]. Тому актуальним є пошук неінвазивних методів оцінки стану паренхіми печінки.

Установлено, що НАЖХП є не лише незалежним чинником ризику розвитку кардіоваскулярної патології [1, 2], а й предиктором підвищеної смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4, 13, 14, 22]. Артеріальна гіпертензія є актуальною медико-соціальною проблемою з огляду на високий ризик смертності від мозкових та серцево-судинних ускладнень [10]. Цю хворобу діагностовано у майже 1 млрд осіб з більшою частотою у віковій групі понад 65 років. Артеріальна гіпертензія асоційована з низкою метаболічних змін, зокрема з абдомінальним ожирінням, гіпертригліцеридемією, зниженою концентрацією ліпопротеїнів високої густини, інсулінорезистентністю та гіперурикемією [12].

Повністю не встановлено патогенетичних взаємозв'язків між НАЖХП та ССЗ, але наявні дані свідчать, що оксидантний стрес може відігравати вирішальну роль у цьому [21] поряд із інсулінорезистентністю, ендотеліальною дисфункцією, атерогенною дисліпідемією та надмірною експресією цитокінів [2, 14]. Вчасна діагностика субклінічного перебігу та ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із НАЖХП є важливим аспектом ведення таких пацієнтів [4].

Жирова тканина завдяки підвищенню експресії адипокінів ініціює зміни імунологічної реактивності з формуванням хронічного запалення (активація макрофагів з подальшим вивільненням прозапальних цитокінів). Цей механізм є спільним для низки захворювань, зокрема для НАЖХП, цукрового діабету та ожиріння [3, 7]. Експресія прозапальних цитокінів у клітинах Купфера внаслідок хронічного ліпідного ураження спричиняє прогресування ураження паренхіми печінки зі стеатозу до стеатогепатиту. Ці зміни розглядають як безпосередній тригер фібротичних процесів у гепатоцитах [3].

У пацієнтів зі стеатогепатитом виникає суттєвий дисбаланс між прозапальною та проти-запальною ланками імунної регуляції: спостерігається значне підвищення рівня прозапальних (інтерлейкін-8 (ІЛ-8), ІЛ-6 тощо) та зниження

протизапальних (ІЛ-10, ІЛ-7 тощо) цитокінів. Інтерлейкін-8 запускає та значною мірою впливає на інтенсивність не лише лобулярного запалення, а й розвитку фіброзу гепатоцитів, тоді як ІЛ-10 формує протекторні механізми та статистично значущо асоціюється з меншим ступенем ураження клітин печінки та їх дисфункції [7, 15].

Н. Fotbolcu та E. Zorlu [9] зазначають, що наявність фіброзу є важливим прогностичним чинником смертності. Фіброз значної частини печінки найбільше асоціюється з летальністю у пацієнтів із НАСГ [22]. А. Lonardo та співавт. [13] наголошують, що вік та запально-некротичні зміни є незалежними предикторами розвитку тяжкого фіброзу у пацієнтів із НАСГ [13].

Мета роботи — установити зв'язок між активністю прозапальних та протизапальних цитокінів і функціональними параметрами печінки у пацієнтів з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки та гіпертонічною хворобою залежно від ступеня ураження паренхіми печінки.

Матеріали та методи

До дослідження залучено 120 осіб: 100 пацієнтів з НАЖХП, з них 49 (основна група) мали супутню гіпертонічну хворобу (ГХ), а 51 пацієнт (група порівняння) — ізольований перебіг НАЖХП. Контрольну групу сформовано із 20 відносно здорових осіб. За співвідношенням статей групи були порівнянні ($\chi^2 = 1,219$; $p = 0,544$), у всіх групах переважали жінки: в основній групі — 67,3%, у групі порівняння — 58,8%, у контрольній групі — 55%.

Пацієнти обстежених груп були порівнянні за віком. Медіана віку пацієнтів основної групи — 51,0 [45,0; 56,0] року, групи порівняння — 52,0 [47,0; 54,0] року, контрольної групи — 51,0 [45,0; 55,5] року. Не виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$) між групами за цією ознакою.

Розподіл пацієнтів основної групи за ступенем та стадією ГХ був таким: 1-й ступінь мали 14 (28,6%) пацієнтів, 2-й ступінь — 35 (71,4%), 1-шу стадію — 16 (32,7%), 2-гу стадію — 33 (67,3%).

За клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними даними в групі з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ стеатоз мали 27 (55,1%) пацієнтів, стеатогепатит — 22 (44,9%), у групі з ізольованим перебігом НАЖХП — відповідно 30 (58,8%) і 21 (41,2%), $\chi^2 = 0,141$; $p = 0,707$.

Діагноз НАЖХП установлювали згідно із локальними протоколами (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «неалкогольний стеатогепатит» (2014) та Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «неалкогольна

жирова хвороба печінки») та практичними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки, Європейської асоціації з вивчення ожиріння (European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes and European Association for the Study of Obesity «Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease», 2016), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases «The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease», 2018), діагноз ГХ — згідно із локальними рекомендаціями (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «артеріальна гіпертензія» (2012)) та за критеріями Європейського товариства кардіології та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Cardiology and European Society of Hypertension Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, 2018).

Під час дослідження дотримано усіх вимог законодавства України щодо проведення клінічних досліджень із залученням людини, Гельсинської декларації прав людини (1964) та Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини (Конвенція про права людини та біомедицину, ETS-164 від 4 квітня 1997 року з доповненнями від 12.01.1998, 24.01.2002 та 25.01.2005), зокрема додаткового протоколу до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р. та Інтегрованого додатку з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP від 09.11.2016).

Пацієнтам груп дослідження та особам контрольної групи проведено анкетування для визначення залежності від алкоголю та диференційної діагностики НАЖХП з алкогольною жировою хворобою печінки — тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (см)}^2$.

Індекс де Рігіса обчислювали за співвідношенням аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ).

Усім пацієнтам проводили визначення рівня АЛТ і АСТ за стандартною методикою (кінетичним методом). Вміст γ -глутамінтранспептидази (ГГТП) вимірювали ферментативно-колориметричним методом, лужної фосфатази (ЛФ), загального білка (ЗБ) і альбуміну — колориметричним методом, рівень ІЛ-8 та ІЛ-10 — за допомогою імунофлюоресцентного методу з використанням реактивів ElabScience (США).

Значення шкали FIB-4 розраховували за стандартною формулою з урахуванням значень АЛТ, АСТ та віку пацієнтів. Референсні показники

згідно зі шкалою Ishak становили: 0–2,0 бали — мінімальний фіброз, 3,0–4,0 бали — помірний фіброз, 5,0–6,0 балів — тяжкий фіброз/цироз [19].

Ультразвукове дослідження печінки (УЗД) проводили за стандартною методикою натще з використанням апарату Samsung (Medison) SonoAce X8 (Південна Корея).

Статистичний аналіз отриманих даних виконано з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel та IBM SPSS 25.0.

Для кількісних змінних визначали медіану та значення нижнього та верхнього квантилів. Вірогідність відмінностей кількісних ознак у двох незалежних групах оцінювали з використанням U-тесту Манна—Уїтні. Якісні характеристики наведено в абсолютних та відносних величинах. Порівняння груп за якісними характеристиками проводили з використанням χ^2 -тесту Пірсона, кореляційний аналіз — за допомогою рангової кореляції Спірмена. Порогова величина рівня статистичної значущості всіх розрахованих ознак $p = 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз ІМТ виявив відповідність показника нормальній або підвищеній масі тіла в усіх групах дослідження. Найбільшу медіану зафіксовано у пацієнтів основної групи (27,8 [26,6; 28,5] кг/м²), найменшу — у контрольній групі (24,3 [21,9; 26,0] кг/м²; $p < 0,001$). Пацієнти групи порівняння мали дещо меншу медіану ІМТ (27,3 [24,2; 28,3] кг/м²), ніж пацієнти основної групи, різниця була статистично значущою ($p = 0,031$).

Медіанні показники систолічного артеріального тиску (САТ) пацієнтів основної групи були вищими, ніж у пацієнтів інших груп: 150,0 [145,0; 158,0] мм рт. ст. ($p = 0,012$), 125,0 [115,0; 130,0] та 120,0 [110,0; 120,0] мм рт. ст. ($p < 0,001$). Схожу тенденцію виявлено щодо показників діастолічного артеріального тиску (ДАТ): в основній групі — 90,0 [85,0; 90,0] мм рт. ст. ($p < 0,001$), у групі порівняння та контрольній групі — 80,0 [70,0; 80,0] мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Оцінка за шкалою FIB-4 виявила наявність мінімального ризику фіброзу як в основній групі (1,97 [1,77; 2,25]), так і в групі порівняння (1,48 [1,34; 1,63], $p < 0,001$), але в основній групі у пацієнтів зі стеатогепатитом ризик помірного фіброзу був статистично значущо ($p = 0,038$) вище (2,06 [1,92; 2,35]), ніж у пацієнтів зі стеатозом (1,96 [1,72; 2,11]). Відповідні показники у пацієнтів групи порівняння становили 1,45 [1,34; 1,59] та 1,44 [1,35; 1,73] ($p > 0,05$).

Аналіз результатів біохімічної активності печінки продемонстрував, що медіанні рівні показників метаболічних порушень паренхіми

Таблиця 1. Біохімічна активність печінки залежно від наявності стеатозу та стеатогепатиту

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 49)		НАЖХП (n = 51)	
	Стеатоз (n = 27)	Стеатогепатит (n = 22)	Стеатоз (n = 30)	Стеатогепатит (n = 21)
АЛТ, ОД/л	44,0 [43,0; 46,0]	47,0 [44,5; 49,0]*	35,0 [33,0; 37,3]	39,0 [35,0; 42,0]*
АСТ, ОД/л	51,0 [49,0; 53,0]	56,5 [54,0; 57,0]**	40,0 [39,0; 41,0]	45,0 [43,0; 48,0]**
Індекс де Рітіса	1,15 [1,10; 1,21]	1,17 [1,15; 1,25]	1,14 [1,01; 1,18]	1,13 [1,08; 1,30]
ЛФ, ОД/л	286,0 [220,0; 326,7]	283,0 [211,2; 317,4]	196,8 [166,9; 237,6]	228,3 [195,7; 258,8]
ГГТП, ОД/л	93,0 [77,2; 105,6]	99,9 [72,3; 112,1]	65,3 [42,6; 73,0]	65,5 [53,6; 78,1]
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,1 [11,8; 14,6]	14,0 [12,2; 18,6]	13,9 [12,0; 17,3]	12,6 [11,5; 15,1]
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,7 [3,3; 4,5]	4,20 [3,0; 5,1]	4,0 [3,8; 5,2]	4,10 [3,40; 4,8]
Білірубін непрямий, мкмоль/л	9,3 [8,3; 10,5]	9,4 [8,4; 15,6]	10,0 [8,0; 13,0]	8,3 [7,1; 10,4]
ЗБ, г/л	63,0 [56,0; 70,0]	63,5 [58,3; 68,8]	65,0 [60,3; 71,0]	64,0 [56,5; 70,5]
Альбумін, г/л	44,5 [35,8; 49,0]	42,0 [38,0; 43,0]	39,5 [35,8; 44,0]	39,0 [36,0; 43,0]

Примітка. Статистично значуща різниця щодо пацієнтів зі стеатозом: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблиця 2. Рівень цитокінів залежно від наявності стеатозу та стеатогепатиту

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 49)		НАЖХП (n = 51)	
	Стеатоз (n = 27)	Стеатогепатит (n = 22)	Стеатоз (n = 30)	Стеатогепатит (n = 21)
ІЛ-8, пг/мл	29,1 [24,9; 31,1]	32,5 [27,6; 40,7]	23,1 [18,9; 26,4]	21,9 [19,2; 24,4]
ІЛ-10, пг/мл	20,3 [17,9; 23,1]	20,7 [16,1; 26,0]	11,8 [10,4; 13,6]	12,1 [10,8; 14,0]

Примітка. Різниця між пацієнтами зі стеатозом та стеатогепатитом статистично незначуща за обома показниками ($p > 0,05$).

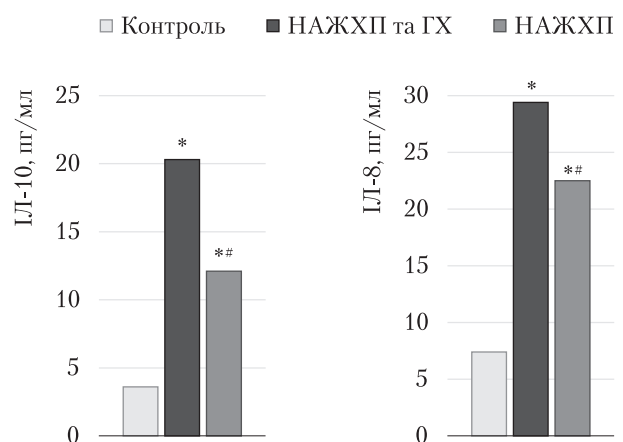
печінки (АЛТ і АСТ) статистично значущо ($p < 0,001$) переважали у пацієнтів зі стеатогепатитом щодо осіб зі стеатозом як в основній групі, так і в групі порівняння, а величина відношення АЛТ/АСТ — у пацієнтів зі стеатогепатитом основної групи з тенденцією до статистичної значущості (табл. 1). Показники холестазу статистично значущо не відрізнялись у підгрупах, хоча спостерігалась тенденція до переважання рівня ЛФ у пацієнтів зі стеатогепатитом групи порівняння.

Аналіз цитокінової активності виявив статистично значущу різницю між медіанними рівнями ІЛ-8 та ІЛ-10 в усіх групах дослідження (рис. 1). Найбільший рівень ІЛ-8 зареєстровано у пацієнтів основної групи — 29,4 [25,6; 34,9] пг/мл, найменший в осіб контрольної групи — 7,4 [6,7; 8,9] пг/мл ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-10 був також найбільшим у пацієнтів основної групи — 20,3 [17,1; 24,4] пг/мл, а найменшим — в осіб контрольної групи — 3,6 [2,8; 5,0] пг/мл ($p < 0,001$).

Зіставлення медіанних рівнів цитокінів залежно від наявності стеатозу або стеатогепатиту (табл. 2) у пацієнтів основної групи та групи порівняння продемонструвало підвищення вмісту ІЛ-8 та ІЛ-10 у пацієнтів зі стеатогепатитом, окрім рівня ІЛ-8 у групі з ізолюваним перебігом

НАЖХП, але ці відмінності були статистично незначущими.

Кореляційний аналіз виявив у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ і стеатозом (табл. 3) прямо пропорційну залежність між рівнем ДАТ і вмістом АЛТ ($p = +0,367$; $p = 0,060$) та ЛФ ($p = +0,437$; $p = 0,023$).



* Статистично значуща різниця щодо контрольної групи пацієнтів ($p < 0,001$). ** Статистично значуща різниця щодо групи пацієнтів з НАЖХП та ГХ ($p < 0,001$).

Рис. 1. Рівень інтерлейкінів у групах дослідження

Таблиця 3. Кореляційні взаємозв'язки між артеріальним тиском, показниками стану печінки та рівнем інтерлейкінів у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби та стеатозом

Показник	Альбумін	ЗБ	АЛТ	АСТ	Де Рітіса	ЛФ	ГГТП	ІЛ-8	ІЛ-10
САТ	+0,132	+0,148	+0,061	-0,001	-0,199	+0,089	+0,121	-0,030	+0,229
ДАТ	+0,433	-0,371	+0,367	+0,128	-0,244	+0,437*	+0,004	+0,018	-0,245
Альбумін	—	+0,187	-0,075	+0,272	+0,234	+0,306	-0,399	+0,176	-0,286
ЗБ	+0,187	—	-0,140	+0,193	+0,218	-0,157	-0,168	-0,265	+0,206
АЛТ	-0,075	-0,140	—	+0,210	-0,527*	+0,327	-0,094	-0,046	+0,046
АСТ	+0,272	+0,193	+0,210	—	+0,650**	+0,132	-0,458*	+0,292	-0,080
Де Рітіса	+0,234	+0,218	-0,527*	+0,650**	—	-0,181	-0,391*	+0,331	+0,021
ЛФ	+0,306	-0,157	+0,327	+0,132	-0,181	—	+0,063	+0,307	+0,130
ГГТП	-0,399	-0,168	-0,094	-0,458	-0,391*	+0,063	—	-0,053	-0,095
ІЛ-8	+0,176	-0,265	-0,046	+0,292	+0,331	+0,307	-0,053	—	-0,023
ІЛ-10	-0,286	+0,206	+0,046	-0,080	+0,021	+0,130	-0,095	-0,023	—

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблиця 4. Кореляційні взаємозв'язки між артеріальним тиском, показниками стану печінки та рівнем інтерлейкінів у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби та стеатогепатитом

Показник	Альбумін	ЗБ	АЛТ	АСТ	Де Рітіса	ЛФ	ГГТП	ІЛ-8	ІЛ-10
САТ	-0,113	-0,201	+0,314	+0,282	-0,090	-0,095	+0,077	+0,065	-0,291
ДАТ	+0,159	+0,593*	+0,055	+0,033	-0,326	+0,107	-0,329	-0,258	-0,266
Альбумін	—	-0,074	-0,490	-0,466	+0,038	-0,266	-0,025	-0,285	+0,399
ЗБ	-0,074	—	-0,027	-0,348	-0,528*	-0,251	-0,257	-0,381	+0,022
АЛТ	-0,490	-0,027	—	+0,655*	-0,539*	+0,166	-0,200	-0,102	-0,175
АСТ	-0,466	-0,348	+0,655*	—	+0,153	+0,297	-0,407	+0,128	-0,588*
Де Рітіса	+0,038	-0,528*	-0,539*	+0,153	—	+0,084	-0,009	+0,453*	-0,362
ЛФ	-0,266	-0,251	+0,166	+0,297	+0,084	—	+0,214	+0,069	-0,148
ГГТП	-0,025	-0,257	-0,200	-0,407	-0,009	+0,214	—	+0,120	+0,143
ІЛ-8	-0,285	-0,381	-0,102	+0,128	+0,453*	+0,069	+0,120	—	-0,385
ІЛ-10	+0,399	+0,022	-0,175	-0,588*	-0,362	-0,148	+0,143	-0,385	—

Примітка. * $p < 0,05$.

У пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ і стеатогепатитом (табл. 4) виявлено обернено пропорційні зв'язки помірної сили між рівнем АСТ та вмістом ІЛ-10 ($\rho = -0,588$; $p = 0,004$), ГГТП ($\rho = -0,407$; $p = 0,060$) і альбуміну ($\rho = -0,466$; $p = 0,069$), а також між рівнями ІЛ-10 та ІЛ-8 ($\rho = -0,385$; $p = 0,077$) і між ІЛ-10 та індексом де Рітіса ($\rho = -0,362$; $p = 0,098$).

У пацієнтів із НАЖХП та стеатозом (табл. 5) рівень ІЛ-8 прямо пропорційно корелював з індексом де Рітіса ($\rho = +0,351$; $p = 0,057$), ІЛ-10 — з концентрацією ЛФ ($\rho = +0,441$; $p = 0,015$), ГГТП — з вмістом альбуміну ($\rho = +0,335$; $p = 0,071$), ЛФ — з рівнем ЗБ ($\rho = +0,303$; $p = 0,101$).

У пацієнтів з ізолюваним перебігом НАЖХП та стеатогепатитом (табл. 6) зареєстровано обернено пропорційний зв'язок між рівнем ДАТ і вмістом ГГТП ($\rho = -0,490$; $p = 0,024$), між концентрацією ГГТП та вмістом АСТ ($\rho = -0,508$; $p = 0,019$) і прямо пропорційний між рівнями ГГТП та ІЛ-8 ($\rho = +0,438$; $p = 0,049$), ГГТП та ІЛ-10 ($\rho = +0,373$; $p = 0,096$), ГГТП та ЛФ ($\rho = +0,559$; $p = 0,008$), сильний обернено пропорційний — між вмістом ІЛ-10 та альбуміну ($\rho = -0,604$; $p = 0,004$), між рівнем ЗБ та альбуміну ($\rho = -0,452$; $p = 0,039$), прямо пропорційний — між концентрацією ЗБ і вмістом АЛТ ($\rho = +0,583$; $p = 0,005$), між рівнями ІЛ-8 та ІЛ-10 ($\rho = +0,431$; $p = 0,051$).

Таблиця 5. Кореляційні взаємозв'язки між артеріальним тиском, показниками стану печінки та рівнем інтерлейкінів у пацієнтів з ізольованим перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та стеатозом

Показник	Альбумін	ЗБ	АЛТ	АСТ	Де Рітіса	ЛФ	ГГТП	ІЛ-8	ІЛ-10
САТ	-0,039	+0,028	+0,015	-0,209	-0,200	-0,027	+0,200	-0,220	+0,217
ДАТ	+0,227	-0,039	+0,174	+0,062	-0,182	-0,142	-0,165	-0,148	+0,143
Альбумін	—	-0,232	+0,339	+0,406	-0,185	-0,238	+0,335	-0,185	-0,183
ЗБ	-0,232	—	-0,059	-0,185	+0,018	+0,303	-0,173	+0,147	+0,232
АЛТ	+0,339	-0,059	—	+0,658**	-0,538*	-0,253	-0,222	-0,001	+0,146
АСТ	+0,406	-0,185	+0,658**	—	+0,144	-0,191	+0,116	+0,116	+0,103
Де Рітіса	-0,185	+0,018	-0,538*	+0,144	—	+0,238	+0,405*	+0,351	+0,098
ЛФ	-0,238	+0,303	-0,253	-0,191	+0,238	—	-0,183	+0,040	+0,441*
ГГТП	+0,335	-0,173	-0,222	+0,116	+0,405*	-0,183	—	+0,156	-0,102
ІЛ-8	-0,185	+0,147	-0,001	+0,116	+0,351	+0,040	+0,156	—	+0,058
ІЛ-10	-0,183	+0,232	+0,146	+0,103	+0,098	+0,441*	-0,102	+0,058	—

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблиця 6. Кореляційні взаємозв'язки між артеріальним тиском, показниками стану печінки та рівнем інтерлейкінів у пацієнтів з ізольованим перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та стеатогепатитом

Показник	Альбумін	ЗБ	АЛТ	АСТ	Де Рітіса	ЛФ	ГГТП	ІЛ-8	ІЛ-10
САТ	-0,248	-0,181	-0,359	-0,042	+0,270	+0,142	-0,235	-0,206	-0,035
ДАТ	-0,348	-0,038	-0,262	+0,180	+0,349	-0,157	-0,490*	-0,141	+0,303
Альбумін	—	-0,452*	-0,183	-0,069	+0,041	-0,304	-0,179	-0,311	-0,604*
ЗБ	-0,452	—	+0,583*	-0,067	-0,399	+0,131	+0,211	+0,026	+0,172
АЛТ	-0,183	+0,583*	—	+0,106	-0,758**	+0,167	+0,276	+0,271	+0,093
АСТ	-0,069	-0,067	+0,106	—	+0,421	-0,220	-0,508*	-0,058	-0,354
Де Рітіса	+0,041	-0,399	-0,758**	+0,421	—	-0,168	-0,337	-0,156	-0,185
ЛФ	-0,304	+0,131	+0,167	-0,220	-0,168	—	+0,559*	+0,318	+0,253
ГГТП	-0,179	+0,211	+0,276	-0,508*	-0,337	+0,559*	—	+0,435*	+0,373
ІЛ-8	-0,311	+0,026	+0,271	-0,058	-0,156	+0,318	+0,435*	—	+0,431
ІЛ-10	-0,604*	+0,172	+0,093	-0,354	-0,185	+0,253	+0,373	+0,431	—

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Метааналіз крос-секційних досліджень, проведений S. Wu та співавт. [21], виявив більшу захворюваність на гіпертензію у пацієнтів із НАЖХП порівняно з особами без ураження печінки (відношення шансів (ВШ) 1,24 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,14–1,36)). За даними метааналізу когортних досліджень, ризик розвитку гіпертензії також був вищим у пацієнтів із НАЖХП порівняно з особами без неї (ВШ 1,16 (95% ДІ 1,06–1,27)).

Дослідження J. H. Ruoo та співавт. [18] виявило, що в 5-річний період спостереження у 17,3% пацієнтів із НАЖХП розвинулася гіпертензія, зокрема у 14,4% з легким ступенем

тяжкості НАЖХП, 21,8% з помірним ступенем та 30,1% із середнім ступенем ($p < 0,001$). На думку авторів, ступінь тяжкості НАЖХП може бути незалежним предиктором поступового розвитку гіпертензії [18]. Аналіз 1521 пацієнта, проведений J. H. Nuh та співавт. [10], виявив частоту розвитку гіпертензії 10,06%. Пацієнти з гіпертензією були старші (середній вік — $(57,56 \pm 7,80)$ року, $p < 0,001$), мали більший ІМТ ($(25,03 \pm 2,87)$ кг/м²), обвід талії ($(85,45 \pm 7,82)$ см) та масу тіла ($(62,79 \pm 9,46)$ кг) [10]. Середнє значення індексу жирової печінки у них становило $30,95 \pm 22,16$ порівняно із $21,69 \pm 20,15$ в інших пацієнтів ($p < 0,001$).

Ж. Н. Руоо та співавт. [18] зафіксували зростання середнього САТ і ДАТ у пацієнтів з різним ступенем НАЖХП. Так, САТ статистично значущо ($p < 0,001$) збільшувався зі зростанням ступеня тяжкості НАЖХП: в осіб з легким ступенем НАЖХП — $(109,9 \pm 10,7)$ мм рт. ст., з помірним — $(112,0 \pm 10,4)$ мм рт. ст., із середнім — $(114,9 \pm 10,2)$ мм рт. ст. Також виявлено статистично значуще ($p < 0,001$) збільшення ДАТ — відповідно $(73,8 \pm 7,0)$, $(75,6 \pm 6,8)$ і $(76,1 \pm 6,4)$ мм рт. ст. [18]. Вік пацієнтів статистично значущо зменшувався у міру збільшення ступеня тяжкості НАЖХП та становив у середньому $(42,0 \pm 6,9)$, $(42,4 \pm 6,6)$ і $(40,9 \pm 5,8)$ року відповідно [18]. Кореляційний аналіз, проведений у дослідженні Ж. Н. Нуһ та співавт. [10], показав наявність прямо пропорційного слабкої сили зв'язку між показниками САТ і ДАТ та індексом жирової печінки (відповідно $r = 0,121$ ($p < 0,001$) та $r = 0,114$ ($p < 0,001$)).

У дослідженні Т. Auguet та співавт. [3] показано, що у жінок з НАЖХП та ожирінням суттєво збільшується рівень як прозапальних цитокінів, так і протизапальних. Так, у групі жінок з нормальною масою тіла вміст ІЛ-8 та ІЛ-10 становив $2,92$ [$1,81-3,46$] і $1,33$ [$1,01-2,97$] пг/мл відповідно, тоді як в осіб з морбідним ожирінням — $3,44$ [$2,67-4,29$] пг/мл ($p = 0,010$) та $3,28$ [$1,51-6,49$] пг/мл ($p < 0,001$). У пацієнок зі стеатогепатитом порівняно зі стеатозом зареєстрували значне перевищення лише за рівнем ІЛ-8 (відповідно $3,75$ [$3,11-5,16$] та $3,61$ [$2,56-4,29$] пг/мл, $p = 0,013$), але не концентрацією ІЛ-10 ($3,36$ [$1,44-8,34$] і $2,65$ [$1,78-4,59$] пг/мл, $p = 0,960$), хоча медіана показника була вищою. Аналіз кореляційних зв'язків виявив прямо пропорційну залежність між рівнями ІЛ-8 та інших прозапальних цитокінів і гістохімічними змінами печінки, тоді як з ІЛ-10 таких асоціацій не встановлено. Автори зазначають, що саме ІЛ-8 у численних дослідженнях вважають провідним інтерлейкіном, який спричиняє прогресування стеатозу до стеатогепатиту. Його можна вважати маркером ступеня запалення печінки.

Дослідження Н. Т. Nga та співавт. [15] свідчить, що продукція ІЛ-10 адипоцитами відіграє важливу протекторну роль щодо процесів фіброзу у печінці. Установлено, що підвищена експресія цього цитокіну асоційована з меншим ступенем порушення функції та структури гепатоцитів, що розглядають як інгібувальний чинник активації зірчастих клітин печінки та наростання фіброзу. Рівень ІЛ-10 може бути одним із чинників ризику фіброзу печінки.

У дослідженні Ж. du Plessis та співавт. [7] визначено рівень ІЛ-8 у пацієнтів з різною стадією НАЖХП. Аналогічні зміни в цитокіновому профілі виявлено в інших дослідженнях. Так, у пацієнтів зі стеатозом вміст ІЛ-8 становив $1,7$ [$1,2-2,4$] пг/мл, в осіб зі стеатогепатитом — $1,8$ [$1,3-2,5$] пг/мл, у когорті пацієнтів зі стеатогепатитом та фіброзом — $3,3$ [$1,8-4,3$] пг/мл. Виявлено слабку прямо пропорційну кореляцію між рівнем ІЛ-8 та стадією фіброзу ($r = +0,248$; $p = 0,02$). Це підтверджує отримані в нашому дослідженні дані щодо ролі ІЛ-8 у прогресуванні неалкогольного стеатозу до стеатогепатиту.

Метааналіз, проведений У. Duan та співавт. [8], не показав статистично значущого збільшення рівня ІЛ-8 та ІЛ-10 у міру збільшення ступеня НАЖХП. Автори зазначили, що хоча в загальній вибірці асоціації між показниками були статистично незначущими, аналіз за підгрупами виявив обернено пропорційний зв'язок між рівнями цих цитокінів. Суттєві розбіжності між результатами досліджень можуть бути пояснені мультифакторною роллю зазначених цитокінів у патогенезі соматичної патології та їх залученням на різних рівнях індукції запальної реакції. Водночас, рівні ІЛ-10 були статистично достовірні та продемонстрували обернено пропорційну кореляцію зі стадіями перебігу НАЖХП, що підтверджує його роль як маркера прогнозування цього захворювання.

Висновки

Наявність супутньої ГХ у пацієнтів із НАЖХП асоціюється з активнішим її прогресуванням порівняно з особами з ізольованим перебігом НАЖХП.

Кореляційний аналіз свідчить про поступове виснаження протизапального захисту та посилення прозапальної активності у міру прогресування змін паренхіми печінки, особливо у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Це дає підставу розглядати ГХ як прогностично несприятливий чинник ризику розвитку та прогресування фіброзу паренхіми печінки.

Дотримання етичних вимог. Проведення дослідження схвалено Комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету. Під час усіх процедур цього дослідження дотримано етичних стандартів Гельсінської декларації 1975 року та її перегляду 2008 року, а також національного законодавства. Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає. Додаткове фінансування відсутнє.

Список літератури

- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. 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.
- Alexander M, Loomis A K, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ* 2019;367:f5367 doi:10.1136/bmj.f5367.
- Auguet T, Bertran L, Binetti J, et al. Relationship between IL-8 circulating levels and TLR2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4189. doi: 10.3390/ijms21114189.
- Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6(1):33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.
- Cepero-Donates Y, Lacraz G, Ghobadi F, Rakotoarivelo V, Orkhis S, Mayhue M, Chen YG, Rola-Pleszczynski M, Menendez A, Ilangumaran S, Ramanathan S. Interleukin-15-mediated inflammation promotes non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2016 Jun;82:102-11. doi: 10.1016/j.cyt.2016.01.020. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868085.
- Chacko KR, Reinus J, Chacko KR. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):387-401. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.004.
- Du Plessis J, Korf H, Van Pelt J, et al. Pro-inflammatory cytokines but not endotoxin-related parameters associate with disease severity in patients with NAFLD. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166048. doi: 10.1371/journal.pone.0166048.
- Duan Y, Pan X, Luo J, et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol*. 2022;13(1). doi: 10.3389/FIMMU.2022.880298/PDF.
- Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(16):4079-90. doi: 10.3748/wjg.v22.i16.4079.
- Huh JH, Ahn SV, Koh SB, et al. A prospective study of fatty liver index and incident hypertension: The KoGES-ARIRANG Study. *PLoS One*. 2015;10(1):e0143560. doi: 10.1371/journal.pone.0143560.
- Jung TW, Yoo HJ, Choi KM. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. *BBA Clin*. 2016;52:108-13. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.03.002.
- Lirio LM, Forechi L, Zanardo TC, et al. Chronic fructose intake accelerates non-alcoholic fatty liver disease in the presence of essential hypertension. *J Diabetes Complications*. 2016;30(1):85-92. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.008.
- Lonardo A, Bellentani S, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group*. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):997-1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004.
- Mikolasevic I, Milic S, Wensveen Turk T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease — A multisystem disease? *World J Gastroenterol*. 2016;22(43):9488-505. doi: 10.3748/wjg.v22.i43.9488.
- Nga HT, Moon JS, Tian J, et al. Interleukin-10 Attenuates liver fibrosis exacerbated by thermoneutrality. *Front Med*. 2021;8. doi: 10.3389/fmed.2021.672658.
- Perumpail B. J, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263-76. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
- Polyzos SA, Kountouras J, Mavrouli M, Katsinelos P, Doulberis M, Gavana E, Duntas L. Selenoprotein P in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Oct;127(9):598-602. doi: 10.1055/a-0811-9136. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30625508.
- Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, et al. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(11):1926-31. doi: 10.1111/jgh.12643.
- Taseen S, Nikita Ch, Dhiren K, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in end-stage renal disease patients undergoing renal transplant evaluation. *Gastroenterology Research*. 2021;14(4):244-51. doi: 10.14740/gr1445.
- Van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, et al. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171502. doi: 10.1371/journal.pone.0171502.
- Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Sep 16;6:33386. doi: 10.1038/srep33386. PMID: 27633274; PMCID: PMC5026028.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.

I. I. Tverezovska

Kharkiv National Medical University

Cytokine imbalance and progression of changes in the liver parenchyma in patients with non-alcoholic fatty liver disease and essential hypertension

Objective — to determine the relationship between the activity of pro- and anti-inflammatory cytokines and liver functional parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and hypertension (HTN), depending on the degree of liver parenchyma damage.

Materials and methods. The study included 120 people, divided into 3 groups: 49 patients (67.3% women) with NAFLD and concomitant HTN (main group); 51 patients (58.5% women) with isolated NAFLD (comparison group) and 20 relatively healthy individuals (55.0% women and 45.0% men) of the control group. In the main group, 55.1% of patients had steatosis, 44.9% had steatohepatitis. In the comparison group, 58.8% had steatosis, 41.2% had steatohepatitis ($\chi^2 = 0.141$, $p = 0.707$). The assessments included body mass index (BMI), levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamine transpeptidase, interleukin 8 and 10 (IL-8, IL-10), alkaline phosphatase (ALP), De Ritis index (AST/ALT ratio). The diagnosis of NAFLD and HTN was established in accordance with the local and international recommendations. Ultrasound examination of the liver was performed according to the standard method in fasting condition.

Results. Body mass index corresponded to the normal or increased body weight: in the main group — 27.8 [26.6; 28.5] kg/m² and 27.3 [24.2; 28.3] kg/m² in the comparison group, in the control group — 24.3 [21.9; 26.0] kg/m² ($p < 0.001$ and $p = 0.004$ respectively). The results of the biochemical analysis showed a significant ($p < 0.001$) predominance of AST and ALT in patients with steatohepatitis compared to patients with steatosis, both in the main/group (AST = 56.5 [54.0, 57.0] U/l and

ALT = 47.0 [44.5; 49.0] U/L, respectively), and in the comparison group (AST = 45.0 [43.0; 48.0] U/l and ALT 39.0 [35.0; 42.0] U/L, respectively). The analysis of correlational relationships in patients with steatohepatitis, stronger relationships were found, both between the systemic increase in blood pressure, and between the cytokine's levels and liver functional parameters. Thus, in patients of the main group with steatohepatitis, an inverse relationship was determined between the levels of AST and anti-inflammatory IL-10 ($\rho = -0.588$, $p = 0.004$), the levels of GGTP ($\rho = -0.407$, $p = 0.060$) and the levels of albumin ($\rho = -0.466$, $p = 0.069$). In patients of the comparison group and steatohepatitis, an inverse correlation was determined between the levels of diastolic blood pressure and GGTP ($\rho = 0.490$, $p = 0.024$). GGTP levels were also inversely correlated with AST levels ($\rho = -0.508$, $p = 0.019$) and directly with IL-8 and IL-10 levels ($\rho = 0.438$, $p = 0.049$ and $\rho = 0.373$, $p = 0.096$). IL 10 demonstrated a strong negative correlation with albumin levels ($\rho = -0.604$, $p = 0.004$). IL-8 levels showed a direct correlation with IL-10 ($\rho = 0.431$, $p = 0.051$) in this subgroup of patients.

Conclusions. The presence of concomitant hypertension in patients with NAFLD was associated with more active progression compared to patients with isolated NAFLD. Correlation analysis showed gradual exhaustion of anti-inflammatory protection and increase of pro-inflammatory activity as changes in liver parenchyma progressed, especially in patients with comorbid NAFLD and HTN course. That allows us to consider HTN as a prognostically unfavorable risk factor for the development and progression of the liver parenchyma fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, steatosis, steatohepatitis, IL-8, IL-10.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- /// Тверезовська ІІ. Цитокіновий дисбаланс та прогресування змін паренхіми печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою. Український терапевтичний журнал. 2023;1:22-30. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-22>.
- /// Tverezovska II. Cytokine imbalance and progression of changes in the liver parenchyma in patients with non-alcoholic fatty liver disease and essential hypertension. Ukrainian Therapeutic Journal. 2023;1:22-30. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-22>. Ukrainian.