

© С.А. Павловський, 2017

УДК 616.36-003.826

С.А. ПАВЛОВСЬКИЙ

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, стоматологічний факультет, кафедра внутрішніх хвороб, Київ*

### **АДИПОНЕКТИН І ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

Досліджено 36 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового діабету 2 типу і 23 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки без поєднання з діабетом (група контролю – 15 здорових осіб). Методи дослідження: клінічний аналіз; біохімічні показники пігментного, ліпідного, білкового обміну; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; секреторний білок жирової тканини – адипонектин; прозапальні цитокіни – ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і С-реактивний білок. Неалкогольна жирова хвороба печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу клінічно перебігала безсимптомно з періодичними скаргами на дискомфорт у правій підребровій ділянці, загальну слабкість, головокружіння. На підставі ультразвукової діагностики в групі хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу виявлено 22,2% хворих із І, 24,9% – із ІІ і 52,9% – із ІІІ стадією жирового гепатозу; без поєднання з цукровим діабетом – 43,5% хворих із І, у 43,5% із ІІ і в 13,0% – із ІІІ стадією жирового гепатозу. Зменшення вмісту адипонектину більш виражене у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2 типу. Для хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на фоні цукрового діабету 2 типу характерним є порушення антиоксидантних властивостей, про що свідчать підвищені рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і С-реактивного білка більшою мірою, ніж у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, не поєднану з цукровим діабетом.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, адипонектин, прозапальні цитокіни

**Вступ.** Проблема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) набуває все більшого соціального значення у світі [9]. До цієї групи хвороб належать жирова дистрофія печінки, стеатогепатоз, фіброз і гепатокарциному. На думку дослідників [15], до цього часу не з'ясовано чи це прояви однієї й тієї ж хвороби, чи це окремі захворювання. Розвиток запального процесу ускладнює й пришвидшує перебіг захворювання, що пов'язують з активацією клітин, які продукують медіатори запалення – цитокіни й хемокіни і набувають ключового значення в цій патології, оскільки від чіткого розуміння ролі цитокінів як головних регуляторів чутливості до інсуліну, жирового пошкодження печінки та розвитку фіброзу [17] залежить програма лікування хворих на НАЖХП.

У зв'язку з цим широко обговорюється питання ролі прозапальних цитокінів й секреторних білків жирової тканини – адипоцитокінів [12], серед яких адипонектин є протизапальним білком, а лептин посилює запалення і фіброгенез [16, 7].

**Мета дослідження.** Вивчити участь секреторного білка жирової тканини адипонектину і прозапальних цитокінів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

**Матеріали та методи.** Досліджено 59 хворих на НАЖХП, із них 36 хворих на тлі цукрового діабету 2 типу (група 1) та 23 особи з НАЖХП без супутнього цукрового діабету (група 2). Усі хворі не мали в анамнезі вірусних гепатитів і зловживання алкоголем. Для ідентифікації діагнозу НАЖХП комплексно враховували дані клініко-

лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень, згідно зі стандартами обстеження хворих із патологією органів шлунково-кишкового тракту. До моменту обстеження хворих не лікували на неалкогольну жирову хворобу печінки за стандартними схемами.

У хворих групи 1 НАЖХП діагностували на тлі цукрового діабету середньої (34 хворих) і важкої (2 хворі) тяжкості, субкомпенсованого перебігу (28 жінок і 8 чоловіків). Супутніми захворюваннями в них були: ішемічна хвороба серця (16 хворих) і гіпертонічна хвороба (18 хворих). Середній вік хворих – (62,45 $\pm$ 2,36) року. Усі хворі мали нормальну масу тіла. Група контролю – 15 здорових осіб. Усім хворим проводили клінічний аналіз крові з визначенням гемограми і лейкоцитарної формули. Аналізували біохімічні показники крові для оцінки функціонального стану печінки – пігментного, ліпідного, білкового обміну. Цитолітичний синдром оцінювали за показниками активності амінотрансфераз. Усім пацієнтами проводили дослідження органів черевної порожнини з акцентом на стан печінки.

Вміст адипонектину визначали імуноферментним методом (метод ELISA, аналізатор і тест-система Mediagnost GmbH, Germany). Визначення вмісту інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) проводили в супернатанті з лімфоцитів периферійної крові, який отримували після безкисневої інкубації та центрифугування, параметри оцінювали методом ECLIA (Cobas Roche) та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ , метод імунохімічний із хемілюмінесцентною детекцією, Immulite 100, Siemens AG, Німеччина). Вміст у крові С-реактивного білка визначали в сироватці крові за

допомогою латекс турбідиметричного методу – «Cobas 6000 (с 501 модуль; Roche Diagnostics)» (Швейцарія).

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних «STATISTICA» на персональному комп'ютері Pentium–IV та застосуванні параметричних і непараметричних методів оцінки одержаних результатів. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, а в інших випадках – за допомогою U-критерію Манна-Уїтні.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У хворих групи 1 і 2 на НАЖХП 2 типовими були скарги на симптоми відчуття дискомфорту в правій підребровій ділянці, загальну слабкість і запаморочення. На підставі ультразвукового дослідження у хворих групи 1 виявлено жирову дистрофію печінки з достовірним збільшенням правої частки печінки, у середньому до  $(2,56 \pm 0,43)$  см,  $p < 0,05$ . Ліва частка печінки була збільшена в межах 1,0–1,5 см ( $p > 0,05$ ). За ультрасонографічною картиною I стадія гепатозу визначена в 22,2% хворих, II стадія – у 24,9%, III стадія – у 52,9%.

У хворих групи 2 на підставі дистального затухання сигналу, дифузної гіперехогенності тканини печінки, порівняно з нирками, та нечіткості контуру судинного малюнка діагностовано стеатогепатоз. Водночас відзначено, що права частка печінки в цих хворих була збільшена на  $(1,5 \pm 0,14)$  см, ліва – у межах 1,0 см у 2 хворих (8,7%). При уточненні ультрасонографічної картини печінки за сукупністю ознак (незначне підвищення ехогенності, візуалізація стінки вен середнього і крупного калібру в 10 хворих (43,5%) встановлено I стадію жирового гепатозу. Помірне підвищення ехогенності печінки, візуалізація лише часткових і сегментних вен, що відповідало II стадії гепатозу, виявлено в 10 хворих (43,5%). У 3 хворих (13,0%) ехогенність печінки була підвищена в значному ступені, стінка внутрішньопечінкових вен не візуалізувалися – III стадія жирового гепатозу.

У стані білкового обміну не виявлено порушень, вміст білка становив  $(68,12 \pm 1,26)$  г/л – група 2 і  $(71,00 \pm 1,39)$  г/л – група 1,  $p > 0,05$ . Показники тимолової проби становили  $(3,54 \pm 0,16)$  од. – група 1 і  $(3,39 \pm 0,52)$  од. – група 2,  $p > 0,05$ . Показник пігментного обміну – вміст загального білірубину був у референтній межі норми –  $(17,07 \pm 0,43)$  мкмоль/л – група 1 і  $(14,9 \pm 0,69)$  мкмоль/л – група 2,  $p > 0,05$ , що вказувало на відсутність порушень пігментного обміну. Вміст глюкози в крові у групі 1 становив  $(9,98 \pm 0,87)$  ммоль/л, у групі 2 –  $(5,15 \pm 0,18)$  ммоль/л,  $p < 0,05$ . При цьому рівень глікозованого гемоглобіну (HbA1) у 32 хворих групи 1 становив  $(8,16 \pm 1,34)\%$ , що підтверджує компенсований цукровий діабет 2 типу.

Показники цитологічного синдрому мали такі значення: активність АЛТ у середньому не пере-

вищувала референтних показників норми, але наближалася до їхніх найбільших значень –  $(35,72 \pm 3,40)$  мкмоль/л – група 1, і  $(22,18 \pm 2,10)$  мкмоль/л – група 2,  $p < 0,05$ ; активність АСТ –  $(22,03 \pm 3,22)$  мкмоль/л – група 1 і  $(19,44 \pm 0,88)$  мкмоль/л – група 2,  $p > 0,05$ ). Ліпідний обмін показав вміст загального холестерину  $(5,49 \pm 0,34)$  ммоль/л (група 1) і  $(4,77 \pm 0,32)$  ммоль/л (група 2),  $p < 0,05$ . Рівень тригліцеридів становив  $(2,63 \pm 0,09)$  ммоль/л (група 1) і  $(2,02 \pm 0,24)$  ммоль/л (група 2),  $p < 0,05$ . У показниках гемограми привернув увагу підвищений показник ШОЕ, який становив  $(38,25 \pm 3,96)$  мм/год (група 1) і  $(22,35 \pm 2,35)$  мм/год,  $p < 0,05$ . Слід зауважити, що у хворих групи 2 (без поєднаного цукрового діабету) біохімічні показники в підгрупах хворих із I, II та III ступенем гепатозу мало відрізнялися між собою ( $p > 0,05$ ).

Встановлено, що вміст адипонектину у хворих на НАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу був значно нижчим, ніж у хворих на НАЖХП, а саме: група 1 –  $(2,81 \pm 0,14)$  мкг/мл, група 2 –  $(4,02 \pm 0,21)$  мкг/мл, здорові особи –  $(6,24 \pm 0,48)$  мкг/мл,  $p < 0,05$ , що узгоджується з даними, отриманими Н.Р. Мухал'чухун et al. [13] та Flechtner-Mors M. et al. [8]. На думку Г.П. Михальчишин та ін. [3], зниження адипонектину нижче 4,6 мкг/мл можна використовувати як діагностичний маркер НАЖХП у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Зменшення вмісту адипонектину засвідчує ослаблення протизапальних можливостей організму хворих на НАЖХП, більш виражене при поєднанні НАЖХП із цукровим діабетом 2 типу, що яскраво проявляється при визначенні вмісту цитокінів у крові. Встановлено, що їхній рівень був підвищений. У хворих із I стадією гепатозу вміст ФНП- $\alpha$  становив  $(24,28 \pm 0,82)$  пг/мл; із II стадією –  $(36,87 \pm 1,01)$  пг/мл; із III стадією –  $(52,18 \pm 0,98)$  пг/мл, у хворих на НАЖХП, не поєднану із цукровим діабетом, –  $(18,34 \pm 0,21)$  пг/мл, тоді як у здорових осіб –  $(10,45 \pm 0,47)$  пг/мл. Між показниками групи контролю і хворих із НАЖХП із I, II і III стадією гепатозу різниця достовірна. Підвищений рівень ФНП- $\alpha$  як прозапального цитокіну відображує стан запальних процесів у хворих на НАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, який корелює зі стадією жирового гепатозу. Цим фактом підтверджується думка [11] про активацію шкідливих проатерогенних шляхів під час переходу від клінічно доброякісної жирового гепатозу печінки до її більш важкої форми, неалкогольного стеатогепатиту. Зокрема ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 проявляють важливий зв'язок між порушеннями метаболізму та печінки при накопиченні жиру, і тим самим викликають інсулінорезистентність, запалення та фіброз печінки та збільшенням захворюваності на гепатоцелюлярну карциному [14].

ІЛ-6 вважається медіатором гострої фази запалення. Дані про вміст ІЛ-6 у хворих НАЖХП є суперечливі. У хворих на НАЖХП, поєднану з

цукровим діабетом 2 типу, нами встановлено збільшення вмісту ІЛ-6, залежно від стадії жирового гепатозу печінки. Так, у хворих із I стадією жирового гепатозу його вміст досягає (16,43±0,46) пг/мл; із II стадією – (19,96±0,78) пг/мл; із III стадією – (27,28±0,65) пг/мл, у хворих на НАЖХП (група 2) – (14,38±0,14) пг/мл, тоді як у здорових осіб – (6,32±0,47) пг/мл. Різниця між показниками групи контролю і хворих із I, II і III стадією гепатозу достовірна. Існує думка про те, що ІЛ-6 виконує особливу роль «гепатоцит-активувального фактора». Його багатофункціональність проявляється в регуляції імунних реакцій, гострофазових реакцій та кровотворення, ініціації запалення, але водночас формування захисних механізмів [6]. До того ж ефекти ІЛ-6 можуть реалізовуватися без участі інших регуляторних систем і підвищення системного рівня ФНП-α та ІЛ-6 і відображає прогресуючий характер запалення, є прогностично неблагоприятним фактором. А.А. Сивкова та ін. [5] невелике збільшення рівня ІЛ-6 при розвитку стеатогепатиту пов'язує з низькою активністю формування фіброзу за умов НАЖХП. Н.И. Гейвандова та ін. [1] наголошують на можливості використання вищезгаданих цитокінів як неінвазивних параметрів морфологічних змін у печінці: вираженості стеатозу, гістологічної активності та ступеня фіброзу, що підтверджує дані про те, що жирова тканина (особливо вісцеральна) може сама продукувати ФНП-α і виступати в ролі одного з компонентів імунної системи [10].

ІЛ-6 здатний індукувати синтез багатьох гастрофазних білків, у тому числі – С-реактивного білка. Рівень С-реактивного білка разом з іншими традиційними факторами ризику, за сучасними поглядами, трактується як незалежні предиктори захворювань та їхніх ускладнень [2]. У хворих на НАЖХП, поєднану з цукровим діабетом 2 типу, нами встановлено збільшення вмісту С-

реактивного білка, залежно від стадії жирового гепатозу печінки. Так, у хворих із I стадією жирового гепатозу його вміст досягає (10,32±0,41) пг/мл; із II стадією – (20,16±0,38) пг/мл; із III стадією – (32,8±0,72) пг/мл, у хворих на НАЖХП без поєднання з цукровим діабетом – (9,44±0,18) пг/мл, у здорових осіб – (5,84±0,27) пг/мл. Різниця між показниками групи контролю і хворих із I, II і III стадією гепатозу достовірна. Підвищені рівні С-реактивного білка свідчать за ознаки системного запалення [4] і безпосередню участь С-реактивного білка в кооперації з ФНП-α та ІЛ-6 у прогресуванні розвитку патологічних змін у печінці від жирового гепатозу до стеатогепатиту, особливо у хворих на НАЖХП, поєднану з цукровим діабетом.

**Висновки.** 1. Неалкогольна жирова хвороба печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу перебігала безсимптомно з періодичними скаргами на дискомфорт у правій підребровій ділянці, викликаючи загальну слабкість, головокружіння.

2. На підставі ультразвукової діагностики в групі хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу виявлено 22,2% хворих із I стадією, 24,9% – із II стадією і 52,9% – із III стадією жирового гепатозу; без поєднання з цукровим діабетом – 43,5% хворих із I стадією, у 43,5% і в 13,0% – із III стадією жирового гепатозу.

3. Зменшення вмісту адипонектину більш виражене у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2 типу.

4. Для хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні цукрового діабету характерним є порушення антиоксидантних властивостей, про що свідчить підвищені рівні ФНП-α, ІЛ-6 і С-реактивного білка в більшій мірі, ніж у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, не поєднану з цукровим діабетом.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гейвандова Н.И. Сывороточные цитокины у больных неалкогольной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с выраженностью морфологических изменений / Н.И. Гейвандова, Н.Г. Белова, Г.А. Александрович // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2011. — №1. — С.9—12.
2. Глушко Л.В. С-реактивный білок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л.В. Глушко, Н.М. Коваль, Н.М. Павелко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. — 2010. — №7. — С.58—61.
3. Михальчишин Г.П. Гіпоадипонектинемія у хворих на діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки / Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. — 2013. — Т. 18, №2. — С.18—25.
4. Орловський В.Ф. Хронічне запалення при неалкогольній жировій хворобі печінки / В.Ф. Орловський, Н.О. Муренець // Патологія. — 2010. — Т. 7, №3. — С. 99—101.
5. Сивкова А.А. Патогенетическое значение цитокинов в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / А.А. Сивкова, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — №4. — С. 56—58.
6. Стилиди Е.И. Роль фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 в патогенезе неалкогольного стеатогепатита / Е.И. Стилиди // Крымський терапевтичний журнал. — 2012. — №1. — С. 91—98.
7. Adipocytokines and nonalcoholic steatohepatitis / C. Lăcătușu, B. Mihai, C. Cijevschi-Prelipean [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 2008. — Vol. 112 (4). — P. 882—889.
8. Association of adiponectin with hepatic steatosis: a study of 1349 subjects in a random population sample / M. Flechtner-Mors, S.N. George, S. Oeztuerk [et al.] // BMC Res Notes. — 2014. — Vol. 7. — P. 207.

9. Carter-Kent C. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment / C. Carter-Kent, N.N. Zein, A.E. Feldstein // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103 (4). P. — 1036—1042.
10. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / F.V. Diehl, Z.P. Li, H.Z. Lin [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 303—306.
11. Das S.K. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease / S.K. Das, V. Balakrishnan / *Indian J. Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 26 (2). — P. 202—229.
12. Inflammatory Mediators of Hepatic Steatosis / T. Hijona, L. Hijona, J.-I. Arenas [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2010. — Mar. 16, 837419.
13. Mykhal'chyshyn H.P. Correlation of adiponectin in patients with type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease depending on transaminases level // H.P. Mykhal'chyshyn, P.M. Bodnar, N.M. Kobylak // *Lik. Sprava.* — 2014. — № (5—6). — P. 130—138.
14. Nouredin M. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma / M. Nouredin, M.E. Rinella / *Clin. Liver Dis.* — 2015. — Vol. 19 (2). — P. 361—379.
15. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease / V. Brauersreuther, G.L. Viviani, F. Mach [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18 (8). — P. 727—735.
16. Schäffler A. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in nonalcoholic fatty liver disease / A. Schäffler, J. Schölmerich, C. Büchler // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 2 (6). — P. 273—280.
17. Tilg H. Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis / H. Tilg // *Curr. Pharm. Des.* — 2010. — Vol. 16 (17). — P. 1893—1895.

S.A. PAVLOVSKYI

*Bogomolets National Medical University, Dental Faculty, Department of Internal Medicine, Kyiv*

#### ADIPONECTIN AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN THE SOWING WITH DIABETES TYPE 2

The study was performed on 36 patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of type 2 diabetes and 23 patients with nonalcoholic fatty liver disease without a combination of diabetes (a control group of 15 healthy individuals). Methods of research: clinical analysis; biochemical indicators of pigmentary, lipid, protein metabolism: ultrasound examination of the abdominal cavity; secretory protein of adipose tissue – adiponectin; Proinflammatory cytokines – FNP- $\alpha$ , IL-6 and C-reactive protein. Non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes and without clinically overwhelming asymptomatic with periodic complaints of discomfort in the right hypochondrium, general weakness, dizziness. The content of adiponectin was determined by the immune enzyme method (ELISA method, analyzer and test system, Mediagnost GmbH, Germany). Determination of the content of interleukin-6 (IL-6) was carried out in a supernatant from peripheral blood lymphocytes, which was obtained after oxygen-free incubation and centrifugation, parameters were evaluated using ECLIA (Sobas Roche) and tumor-alpha necrosis factor (FNT- $\alpha$ , immunochemical method with chemiluminescent detection, Immulite 100, Siemens AG, Germany). The content of C-reactive protein in blood was determined in blood serum using latex turbidimetric method – «Cobas 6000 (with 501 module; Roche Diagnostics» (Switzerland). Ultrasound diagnosis in the group of patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes is found in 22,2% of patients with stage I, 24,9% – with stage II and 52,9% – with the third stage of fatty liver disease; without combination with diabetes – 43,5% of patients with stage I, 43,5% – with stage II and 13,0% – with stage III fatty liver disease. Reduced adiponectin content is more pronounced in patients with CNS associated with type 2 diabetes. For patients with non-alcoholic fatty liver disease, against the background of diabetes mellitus is characterized by a violation of antioxidant properties, signaled by elevated levels of FNT- $\alpha$ , IL-6 and C-reactive protein is more than that of patients with NAFLD, not associated with diabetes mellitus.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, adiponectin, anti-inflammatory cytokines

Стаття надійшла до редакції: 26.06.2017 р.