

УДК 616.36-003.826

Павловський С.А.

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ З ВКЛЮЧЕННЯМ S-АДЕНОЗИЛМЕТІОНІНУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У дослідження включено 45 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на фоні ЦД 2 типу (у 20 діагноз стеатогепатоз, у 25 - стеатогепатит). Для ідентифікації діагнозу неалкогольна жирова хвороба печінки комплексно враховували дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень. Із метою впливу на перебіг неалкогольного стеатогепатиту використали S-аденозилметіонін. Результати лікування показали значне поліпшення суб'єктивного стану хворих, зменшилися скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, нудоту. За ультразвукового дослідження у групі з неалкогольним стеатогепатитом відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зі зменшенням більш важких стадій гепатозу. В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому. Показники цитокінового профілю крові виявили збільшення вмісту адипонектину в групі 1 в 1,18 раза, у групі з неалкогольним стеатогепатитом - в 1,44 раза; рівень ФНП- α - при I стадії гепатозу зменшився в 1,46 раза; у II стадії - в 1,64 раза; у III - в 1,26 раза. Вміст ІЛ-6 зменшився у хворих із відповідною I, II і III стадіями - в 1,30; 1,35 і 1,45 раза, при жировому гепатозі - в 1,06 раза. Водночас показник вмісту C-реактивного білка при I, II і III стадії зменшився в 1,26 раза; 1,24 раза і в 1,22 раза; у групі 1 - в 1,09 раза.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, лікування, адипонектин, ФНП- α , інтерлейкін-6, C-реактивний білок.

Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця "Розробка та впровадження науково обґрунтованих алгоритмів ранньої діагностики і диференційного лікування коморбідної патології органів травлення, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату з урахуванням впливу екзогенних чинників, психологічного стану та статеві-вікового аспекту", № державної реєстрації 0115U000911.

Вступ

В Україні, як і в цілому світі набуває високої поширеності неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка на початкових етапах розвитку може мати доброякісний перебіг, а при подальшому прогресуванні призводить до фіброзу і цирозу печінки, а можливо, і гепатоцелюлярної карциноми [4;23;22]. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу належить до визначних факторів розвитку цієї хвороби. Першими проявами НАЖХП є її жирова інфільтрація, яка при сприянні метаболічних порушень призводить до її переходу в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). У паренхімі печінки нагромаджуються вільні жирні кислоти, які обумовлюють запально-некротичні зміни і є потужним високоактивним субстратом ПОЛ. Останнє провокує пошкодження мембран та органел клітин з активацією печінкових макрофагів, які синтезують прозапальні цитокіни та клітин Іто з їхньою посиленою продукцією колагену - основного компоненту позаклітинного матриксу [1]. З огляду на патогенетичні особливості розвитку фіброзу дослідники стверджують, що фіброз печінки може бути результатом будь-якого захворювання печінки, залежить від різних чинників, має різну швидкість розвитку, а при НАЖХП тісно пов'язаний із гіперглікемією та інсулінорезистентністю [9]. Тому особливо важливим є питання можливого зворотного розвитку фіброзної тканини і створення умов для ефективності цього процесу і пошуку препаратів, які володіють антифібротичною дією. Великого значення при цьому набувають препарати із гепатопротекторними властивостями [7].

Мета дослідження

Вивчити цитокіновий статус хворих на НАЖХП на фоні цукрового діабету (ЦД) 2 типу та оцінити ефективність комплексного лікування з включенням ліпотропного засобу аденозинметіоніну.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включено 45 хворих на НАЖХП на фоні ЦД 2 типу. Серед хворих цієї групи в 20 встановлено діагноз жировий стеатогепатоз (група 1), у 25 - стеатогепатит (група 2). Середній вік хворих - (54,45 \pm 1,2) років. Усі хворі мали нормальну масу тіла. Група контролю становила 15 здорових осіб.

Для ідентифікації діагнозу НАЖХП комплексно враховували дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень, згідно стандартів обстеження хворих із патологією органів шлунково-кишкового тракту. До моменту обстеження хворі не отримували лікування НАЖХП за стандартними схемами. Обов'язковим діагностичним методом слугувало виконання ультразвукового дослідження з визначенням розмірів часток печінки та стадії розвитку жирового гепатозу.

Біохімічне дослідження крові включало: визначення показників білкового (вмісту загального білка, тимолову пробу), ліпідного (вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності), пігментного обміну (загальний білірубін), рівня глюкози в крові натще; загальний аналіз крові.

Вміст адипонектину визначали імунофермен-

тним 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- α , 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).

Лікування НАЖХП здійснювали згідно "Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит" (Наказ МОЗ України 06 листопада 2014 року № 826) [11]. Діагноз НАСГ встановлювали на основі симптомів, результатів візуалізації (УЗД печінки), результатів лабораторного та фізікального обстеження. Були виконані усі обов'язкові дії.

Оскільки ЦД 2 типу є фактором ризику НАСГ лікування цих хворих було спрямоване на запобігання розвитку фіброзу та цирозу. Пацієнтам із НАЖХП надані відповідні рекомендації по зміні способу життя та харчової поведінки. У першу чергу, для корекції НАЖХП рекомендовано збалансоване харчування: кількість білків у межах фізіологічної норми (у середньому 1 г/кг маси тіла); зменшення добової кількості жирів до 70 г і вуглеводів, обмеження кількості калорій (1200 ккал - для жінок і 1500 ккал - для чоловіків). Для досягнення ефективності дієтотерапію було рекомендовано підсилити регулярними фізичними навантаженнями, відмовою від паління та вживання алкоголю.

Згідно уніфікованого клінічного протоколу, призначали базову терапію з включенням метаболічного препарату з доведеною ефективністю мільгама, який містить активні інгредієнти - вітаміни В1, В6, В12 протягом 1 міс. Оскільки думка вчених про використання медикаментозних середників неодноразова, то прийнято рішення коригувати лікування хворих на НАСГ комплексом препаратів, які діють на патогенетичні фактори захворювання. Із метою впливу на перебіг НАСГ використали S-аденозилметіонін (гептрал) протягом 8 тижнів. S-аденозилметіонін - це ліпотропна сполука, яка необхідна для утворення нових клітин в організмі як донатор лабільних метильних груп. Бере участь у синтезі медіаторів, сприяє утилізації нейтрального жиру з печінкових клітин, нормалізує ліпідний обмін, попереджує фіброзування і циротичні зміни, позитивно впливає на функцію детоксикації. Водночас поліпшує відкладання глюкози у вигляді глікогену і при ЦД знижує її рівень у крові, підтримуючи печінкові клітини. Для корекції вмісту глюкози в крові хворим призначали діабетон (гліклазид) - пероральний цукрознижуючий препарат, похідне суль-

фонілсечовини, який знижує рівень глюкози в плазмі крові за рахунок стимуляції секреції інсуліну В-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми Statistica 6.1.

Результати досліджень та їхнє обговорення

Результати проведеного лікування оцінювали за динамікою суб'єктивного і об'єктивного статусу пацієнтів. Типовими скаргами в хворих групи 1 і 2 до лікування були загальна слабкість, почащений сечопуск, втомлюваність, головні болі, у більш як половини пацієнтів підвищений артеріальний тиск, який у середньому становив $(144,91 \pm 1,99 / 89,84 \pm 1,50)$ мм рт. ст. При тривалості захворювання до 5 років до загальних скарг приєднувалися гіркота в роті, дискомфорт у животі, періодичні болі в правому верхньому квадранті живота, пов'язані зі збільшенням печінки, яка виступала з-під реберної дуги на 0, 5 – 2,5 см. У цих хворих більш частими були коливання гіперглікемії, при захворюваності 1-12 років (12 пацієнтів) ці скарги були більш вираженими. Зі збільшенням терміну захворювання скарг у пацієнтів ставало більше.

Пальпаторно виявлено, що одним із симптомів ураження печінки було її збільшення – виступання на $(1,54 \pm 0,09)$ см із-під краю реберної дуги (від 1,0 до 3,0 см) у 38 пацієнтів (63,3%). Вірогідної різниці між хворими групи 1 і групи 2 не виявлено.

Ультразвукове дослідження виявило ознаки жирової дистрофії печінки – стеатогепатоз (дистальне затихання сигналу, дифузна гіперехогенність тканини печінки, порівняно з нирками, та нечіткість контуру судинного малюнка). При уточненні ультрасонографічної картини печінки в групі 1, за сукупністю ознак (незначне підвищення ехогенності, візуалізація стінки вен середнього і крупного калібру) у 25,0% випадків встановлено I стадію жирового гепатозу. Помірне підвищення ехогенності печінки, візуалізація лише часткових і сегментарних вен, що відповідало II стадії гепатозу, виявлено в 40,0% випадків. У 35,0% ехогенність печінки була підвищена в значному ступені, стінки внутрішньопечінкових вен не візуалізувалися – III стадія жирового гепатозу. При НАСГ I стадію гепатозу спостерігали в 15% випадків, II - у 50%, III у 35%.

Біохімічно функціональний стан печінки залишався задовільним. Білковий обмін характеризувався показниками в референтних межах показника здорових осіб: вміст білка становив $(72,46 \pm 1,3)$ г/л. У жінок проявилися більш виражені ознаки мезенхімально-запального синдрому: у середньому, тимолова проба у чоловіків - $(1,70 \pm 0,32)$ од, у жінок - $(3,89 \pm 0,64)$ од. Рівень загального холестерину становив $(5,46 \pm 0,21)$ ммоль/л, у чоловіків - $(5,33 \pm 0,28)$ од, у жінок - $(5,66 \pm 0,19)$ од, тобто близько верхньої межі норми. Наявність цитолітичного синдрому підтвер-

дилася значним зростанням вмісту АЛТ - до $(0,67 \pm 0,23)$ ммоль/ч.л (у групі 1) і до $(1,41 \pm 0,05)$ ммоль/ч.л (у групі 2) та; АСТ - до $(0,72 \pm 0,22)$ ммоль/ч.л (у групі 1) та $(1,63 \pm 0,06)$ ммоль/ч.л (у групі 2). Вміст тригліцеридів, у середньому, перевищував верхню референтну межу норми - $(3,70 \pm 0,61)$ ммоль/л, у чоловіків - $(3,68 \pm 0,85)$ од, у жінок - $(2,61 \pm 0,35)$ од, тобто в жінок їхній рівень був вірогідно меншим. При цьому вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності складав $(1,27 \pm 0,25)$ ммоль/л. Вміст холестерину низької щільності в цих пацієнтів досягав $(3,14 \pm 0,23)$ ммоль/л (умовний ризик), а високої щільності - $(2,86 \pm 0,57)$ ммоль/л (високий ризик).

Встановлено, що вміст адипонектину до лікування у хворих із НАЖХП становив група 1 - $(4,06 \pm 0,19)$ мкг/мл, у групі 2 зі НАСГ - був значно нижчим, ніж при стеатогепатозі - $(2,78 \pm 0,11)$ мкг/мл, здорові особи - $(6,24 \pm 0,48)$ мкг/мл, $P < 0,05$, що узгоджується з даними, отриманими Н.Р. Мухал'чущин et al. [18] та Flechtner-Mors M. et al. [14]. На думку Г.П. Михальчишин та ін. [5], зниження адипонектину нижче 4,6 мкг/мл можна використовувати в якості діагностичного маркера НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу. Зменшення вмісту адипонектину засвідчує ослаблення протизапальних можливостей організму хворих на НАЖХП, більш виражене при НАСГ.

У хворих на НАСГ із I стадією жирової інфільтрації печінки вміст ФНП- α становив $(26,82 \pm 0,67)$ пг/мл; із II стадією - $(39,66 \pm 1,06)$ пг/мл; із III стадією - $(58,46 \pm 0,72)$ пг/мл, у хворих на стеатогепатоз - $(21,62 \pm 0,18)$ пг/мл, тоді як у здорових осіб - $(10,45 \pm 0,47)$ пг/мл. Між показниками з I, II і III стадією різниця вірогідна. Підвищений рівень ФНП- α як прозапального цитокіну відображує стан запальних процесів у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, який корелює зі стадією жирового гепатозу. Цим фактом підтверджується думка про активацію шкідливих проатерогенних шляхів під час переходу від клінічно доброякісного жирового гепатозу печінки до його більш важкої форми - неалкогольного стеатогепатиту. Зокрема ФНП- α 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 збільшення захворюваності на гепатоцелюлярну карциному [19].

ІЛ-6 вважається медіатором гострої фази запалення. Дані про вміст ІЛ-6 у хворих НАЖХП суперечливі. У хворих на НАСГ, поєднаний із ЦД 2 типу, нами встановлено збільшення вмісту ІЛ-6, залежно від стадії жирового гепатозу печінки. Так, у хворих із I стадією жирового гепатозу його вміст досягав $(19,35 \pm 0,23)$ пг/мл; із II стадією - $(23,34 \pm 0,55)$ пг/мл; із III стадією - $(32,46 \pm 0,56)$ пг/мл, у хворих на НАЖХП (група 1) - $(15,52 \pm 0,12)$ пг/мл, тоді як у здорових осіб - $(6,32 \pm 0,47)$ пг/мл. Різниця між показниками групи 1 і 2 вірогідна. 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 [10]. До того ж ефекти ІЛ-6 можуть реалізовуватися без участі інших регуляторних систем і підвищення системного рівня ФНП- α та ІЛ-6 і відображають прогресуючий характер запалення, є прогностично несприятливим фактором. А.А. Сивкова і др. [8] невелике збільшення рівня ІЛ-6 при розвитку стеатогепатиту пов'язує з низькою активністю формування фіброзу за умов НАЖХП. Н.И. Гейвандова і др. [2], 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 [13].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) індукуює розвиток резистентності до інсуліну та патогенезу ЦД 2 типу шляхом генерації запалення шляхом контролю диференціації, міграції, проліферації та апоптозу клітин. Наявність ІЛ-6 у тканинах є нормальним станом, але його нерегулярне виробництво та тривалий синтез призводять до розвитку запалення, що викликає резистентність до інсуліну та явний ЦД 2 типу. Існує механістичне співвідношення між стимуляцією ІЛ-6 і резистентністю до інсуліну. ІЛ-6 викликає резистентність до інсуліну через погіршення фосфорилування рецептора інсуліну та рецептора інсуліну субстрату-1, індуюючи експресію SOCS-3, потенційного інгібітора сигналізації інсуліну. Тому профілактика запальних порушень шляхом блокування сигналізації ІЛ-6 та ІЛ-6 може бути ефективною стратегією для лікування резистентності до інсуліну та ЦД 2 типу.

ІЛ-6 здатний індукувати синтез багатьох гострофазних 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 [3]. У хворих на НАСГ, поєднаний із ЦД 2 типу, до лікування нами встановлено збільшення вмісту С-реактивного білка, залежно від стадії жирового гепатозу печінки. Так, у хворих із I стадією жирового гепатозу його вміст досягає $(16,26 \pm 0,12)$ пг/мл; із II стадією - $(24,08 \pm 0,19)$ пг/мл; із III стадією - $(34,63 \pm 0,22)$ пг/мл, у хворих на НАЖХП - $(12,38 \pm 0,12)$ пг/мл, у здорових осіб - $(5,84 \pm 0,27)$ пг/мл. Різниця між показниками вірогідна. Підвищені рівні С-реактивного білка свідчать за ознаки системного запалення [6] 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 НАСГ, особливо, у хворих на НАЖХП, поєднану з ЦД 2 типу.

Результати лікування показали значне поліпшення суб'єктивного стану хворих, особливо при застосуванні комплексної терапії з ліпотропним препаратом. Так, зменшилися скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, нудоту і запаморочення. За ультразвукового дослідження у групі 2 I стадія гепатозу визначена в 52,9% хворих (збільшення в 3,5 рази), II стадія – у 24,9% (зменшення в 2 рази), III стадія – у 22,2% (зменшення в 1,5 рази), тобто відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зі зменшенням більш важких стадій гепатозу.

В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, що підтверджує позитивну мембранотропну дію аденозинметіоніну на мембранні структури гепатоцитів і засвідчує протизапальну, гепатопротекторну і регенераторну дію препарату.

Показники цитокінового профілю крові виявили збільшення вмісту адипонектину в групі 1 в 1,18 рази, у групі 2 - в 1,44 рази. Нині відомо, що адипонектин відіграє ключову роль як протизапальний гормон [21;16] і його включено в панель біомаркерів для раннього виявлення НАЖХП [22;15;20;12]. Адипонектин, ФНП- α , прозапальні цитокіни та С-реактивний білок беруть участь в інсулінорезистентності [17,14]. Їхні зміни можуть сигналізувати про сумарний ризику ускладнення перебігу як НАЖХП, так і ЦД 2 типу.

У нашому дослідженні рівень ФНП- α при запропонованому лікувальному комплексі в групі 2 при I стадії гепатозу зменшився в 1,46 рази; у II стадії - в 1,64 рази; у III - в 1,26 рази. Вміст ІЛ-6 зменшився у хворих із відповідною I, II і III стадіями - в 1,30; 1,35 і 1,45 рази, при жировому гепатозі - в 1,06 рази. Водночас показник вмісту С-реактивного білка при I, II і III стадії зменшився в 1,26 рази; 1,24 рази і в 1,22 рази; у групі 1 - в 1,09 рази.

Висновки

1. Результати лікування показали значне поліпшення суб'єктивного стану хворих, зменшилися скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, нудоту і запаморочення. За ультразвукового дослідження у групі НАСГ відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зі зменшенням більш важких стадій гепатозу.

2. В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому.

3. Показники цитокінового профілю крові виявили збільшення вмісту адипонектину в групі 1 в 1,18 рази, у групі НАСГ - в 1,44 рази; рівень ФНП- α – при I стадії гепатозу зменшився в 1,46 рази; у II стадії - в 1,64 рази; у III - в 1,26 рази. Вміст ІЛ-6 зменшився у хворих із відповідною I, II і III стадіями - в 1,30; 1,35 і 1,45 рази, при жировому гепатозі - в 1,06 рази. Водночас показник вмісту С-реактивного білка при I, II і III стадії

зменшився в 1,26 рази; 1,24 рази і в 1,22 рази; у групі 1 - в 1,09 рази.

Перспектива подальших досліджень

Проведене нами дослідження з впливу S-аденозилметіоніну на перебіг неалкогольної хвороби печінки дозволить у подальшому вивчити ефективність різних гепатопротекторів у лікуванні стеатогепатозу і стеатогепатиту, поєднаних із цукровим діабетом 2 типу.

Література

1. Анохина Г.А. Патогенетические аспекты профилактики и лечения фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом. / Г.А. Анохина, В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. - №4(72). – С. 82-86
2. 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 // Мед. вестник Северного Кавказа. – 2011. - №1. – С. 9-12
3. Глушко Л.В. С-реактивный белок: диагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму. / Л.В. Глушко, Н.М. Коваль, Н.М. Павелко // Клін. імунологія Алергологія Інфектологія. – 2010. - №7. – С. 58-61
4. Звягинцева Т.Д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 3(47). С. 35-42
5. Михальшин Г.П. Гіпоадипонектиемія у хворих на діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки. / Г.П. Михальшин, П.М. Боднар, Н.М. Кобыляк // Ендокринологія. – 2013. - №18(2). – С. 18-25
6. Орловський В.Ф. Муренць Н.О. Хронічне запалення при неалкогольній жировій хворобі печінки. / В.Ф. Орловський, Н.О. Муренць // Патологія. – 2010. - № 7(3). - С. 99-101
7. Селиверстов П.В. Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. / П.В. Селиверстов, В.Г. Радченко // РЖГТК. – 2014. - №4. – С. 39-44
8. 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
9. Степанов Ю.М. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу? / Ю.М. Степанов, О.Ю. Філіппова // Гастроентерологія. – 2013. - № 2(48). – С. 97-105
10. Стилиди Е.И. Роль фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. / Е.И. Стилиди // Кримський терапевтичний журнал. – 2012. - №1. – С. 91-98
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року № 826
12. Achari A.E. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. / A.E. Achari, S.K. Jain // D Int J Mol Sci. – 2017. – V. 18(6)/ - P. 13-21
13. Diehl F.V. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. / F.V. Diehl, Z.P. Li, H.Z. Lin // Gut. – 2005. – V.54. – P. 303-306
14. Flechtner-Mors M. Association of adiponectin with hepatic steatosis: a study of 1349 subjects in a random population sample. / M. Flechtner-Mors, S.N. George Oeztuerk // S.BMC Res Notes. – 2014. – V. 7. – P. 207-210.
15. Graßmann S. Association Between Peripheral Adipokines and Inflammation Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis. / S. Graßmann, J. Wirsching, F. Eichelmann, K. Aleksandrova // Obesity (Silver Spring). – 2017. – V.25(10). – P. 1776-1785
16. Jaganathan R. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease / R. Jaganathan, R. Ravindran, S. Dhanasekaran // Can J Diabetes Dec. – 2017. – V. 8. – P. 334-339
17. Liu C. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. / C. Liu, X. Feng, Q. Li [et al.] // Cytokine. – 2016. – V.86. – P. 100-109
18. 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. – V.5-6. – P. 130-138
19. Noureddin M. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. / M. Noureddin, M.E. Rinella // Clin Liver Dis. – 2015. – V.19(2). – P. 361-379

20. Polyzos S.A. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. / S.A. Polyzos, J. Kountouras, C.S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2016. – V. 65(8). – P. 1062-1079
21. 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. – V.2(6). – P. 273-280
22. Sharma D.L. Investigating Molecular Connections of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Associated Pathological Conditions in West Virginia for Biomarker Analysis. / D.L. Sharma, H.V. Lakhani, R.L. Klug, B. Snoad, R. El-Hamdani, J.I. Shapiro [et al.] // *J. Clin Cell Immunol*. – 2017. – V.8(5). – P. 523-526.
23. Wong C.R. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. / C.R. Wong, M.H. Nguyen, J.K. Lim // *World J Gastroenterol*. – 2016. – V.22(37). – P. 8294-8303

Реферат

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА

Павловский С.А.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, лечение, адипонектин, ФНП- α, интерлейкин-6, С-реактивный белок.

В исследование включено 45 больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне сахарного диабета 2 типа (у 20 диагноз стеатогепатоз, у 25 - стеатогепатит, НАСГ). Для идентификации диагноза комплексно учитывали данные клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных исследований. С целью влияния на протекание НАСГ использовали S-аденозилметионин. Результаты лечения показали значительное улучшение субъективного состояния больных, уменьшились жалобы на чувство дискомфорта в правой подреберной области, общую слабость, тошноту. При ультразвуковом исследовании в группе с НАСГ состоялось перераспределение количества больных в сторону уменьшения количества более тяжелых стадий гепатоза. У всех больных достоверно уменьшились показатели цитолиза, мезенхимально-воспалительного синдрома. Показатели цитокинового профиля крови выявили увеличение содержания адипонектина в группе 1 в 1,18 раза, в группе с НАСГ - в 1,44 раза; уровень ФНП- α – при I стадии гепатоза уменьшился в 1,46 раза; II стадии - в 1,64 раза; III - в 1,26 раза. Содержание ИЛ-6 уменьшилось у больных с соответствующими I, II и III стадиями - в 1,30; 1,35 и 1,45 раза, при стеатогепатозе - в 1,06 раза. Одновременно показатель содержания С-реактивного белка при I, II и III стадии НАСГ уменьшился в 1,26 раза; 1,24 раза и в 1,22 раза; в группе стеатогепатоза - в 1,09 раза.

Summary

CYTOKINE STATUS OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND COMORBID DIABETES MELLITUS TYPE 2 DURING INTEGRATED TREATMENT INCLUDING S-ADENOSYLMETHIONINE

Pavlovskiy S.A.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, treatment, adiponectin, FNP-α, interleukin-6, C-reactive protein.

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming higher, but at its initial stages of development it can be characterized by having a benign course. With progressing and left untreated, this disease leads to fibrosis and cirrhosis of the liver and possibly to hepatocellular carcinoma. This study included 45 patients with NAFLD and comorbid diabetes mellitus type 2 (20 cases of steatohepatosis, 25 cases of steatohepatitis). In order to identify the diagnosis of NASH, clinical laboratory, biochemical and instrumental studies were applied. The results of the treatment showed a significant improvement in the subjective state of patients, decreased complaints of discomfort in the right hypochondrium, general weakness, and nausea. The following ultrasound study of the NASH patients revealed the redistribution of the number of patients towards the decrease of severity stages of hepatoses. All the patients showed that cytolysis, mesenchymal inflammatory syndrome significantly decreased. Indicators of the cytokine profile revealed an increase in the adiponectin content in the group 1 in 1.18 times, and in the group of NASH patients in 1.44 times; the level of FNP-α - at stage I of hepatosis decreased in 1.46 times; and in the II stage - in 1,64 times; in III - in 1.26 times. The content of IL-6 decreased in the patients with the corresponding stages I, II and III - in 1,30; 1.35 and 1.45 times respectively, with fatty hepatoses – in 1.06 times. At the same time, the index of content of C-reactive protein at stages I, II and III decreased in 1.26 times, in 1.24 times and 1.22 times; while in the group 1 – in 1,09 times. Thus, the application of S-adenosylmethionine in the treatment of patients with non-alcoholic fat liver disease has demonstrated high efficiency towards the normalization of the cytokine blood profile.