

УДК 616.36-003.826:616.36:612.11/.16

DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777

Земляніцина О.В.^{1,3}, Дунаєва І.П.⁴, Савенков В.І.^{2,3},
Сінайко В.М.², Мальцева Ю.В.³, Кравчун Н.О.¹
¹ Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³ Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна

⁴ Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, етіологія і патогенез, напрямки діагностики та терапії (огляд літератури та власні дані)

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(7):684-693. doi: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777

Резюме. У роботі наведено дані сучасної літератури щодо поширеності, етіології і патогенезу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) за наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, напрямків діагностики і терапії цих хворих. Проведено аналіз літератури щодо чинників ризику серцево-судинних захворювань та когнітивних порушень у хворих на ЦД 2-го типу за наявності НАЖХП. Показано роль інвазивних, малоінвазивних та неінвазивних методів оцінки ступеня фіброзу печінки. Наведено результати власних досліджень, а саме визначення особливостей екскреції мелатоніну із сечею та її зв'язку із ступенем фіброзу печінки у хворих на ЦД 2-го типу за наявності НАЖХП. Описано результати вивчення рівня адипонектину у даній категорії хворих та ролі нутрієнтної терапії для зниження ризику кардіоваскулярних порушень.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; неалкогольна жирова хвороба печінки; цитокіни; адипонектин; лептин; резистин; маркери фіброзу; мелатонін; огляд

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є однією з серйозних загроз для здоров'я населення всього світу. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ЦД посідає третє місце серед провідних факторів ризику передчасної смерті після артеріальної гіпертензії (АГ) та паління. Міжнародна діабетична федерація (IDF) відзначає, що в 2015 році внаслідок ЦД в світі померло 5 млн осіб. Поширеність діагнованого ЦД в світі становить 415 мільйонів, із них 215,2 мільйона чоловіків і 199,5 мільйона жінок. Поширеність ЦД в країнах Європи перевищує 59 мільйонів осіб, при цьому близько 33,1 % населення Європи мають недиагнований ЦД [1].

Проблема профілактики та лікування ЦД набуває все більш актуального значення, зважаючи на суттєвий вплив цього захворювання на медико-соціальні та демографічні показники, особливо такі як інвалідність та смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ), гангрени і пов'язаних з ними ампутацій нижніх кінцівок, ниркової недостатності, втрати зору та ін. [2].

Ці обставини спонукають на проведення постійного пошуку нових методів ранньої діагностики, більш ефективного лікування та профілактики ЦД та його ускладнень [3, 4].

Однією з важливих медико-соціальних проблем, асоційованих із інсулінорезистентністю (ІР) та ЦД

2-го типу, є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Захворювання характеризується не тільки саме ураженням печінки, але й пов'язано із збільшенням ризику розладів серцево-судинної системи, хронічної хвороби нирок, ЦД 2-го типу тощо [5, 6].

НАЖХП — поширене хронічне захворювання, що характеризується накопиченням жиру в гепатоцитах, не пов'язане із зловживанням алкоголем, об'єднує клініко-морфологічні зміни в печінці: стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) фіброз і цироз, в деяких випадках кінцевим станом НАСГ може бути гепатоцелюлярна карцинома [7–10]. Діагноз стеатозу підтверджується наявністю надлишкового накопичення ліпідів у печінці (понад 5 %), в основному тригліцеридів (ТГ). НАСГ характеризується збільшенням активності ферментів печінки в крові та морфологічними змінами органа, які розвиваються внаслідок стеатозу та запалення, морфологічно характеризується балонною дистрофією гепатоцитів, лобулярним некрозом, перичелюлярним та перивенулярним фіброзом, що майже в 25 % випадків призводить до прогресування фіброзу і цирозу [9–11].

Спільні клінічні рекомендації Європейської асоціації із дослідження печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL), Європейської організації із дослідження діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD), Європейської асоціації із дослідження ожиріння (European Association for the Study of Obesity, EASO) таким чином визначають НАЖХП: надлишкове накопичення жиру в печінці, яке асоціюється із ІР та при наявності стеатозу більше ніж в 5 % гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження або при щільності жирової фракції більше 5,6 % згідно з даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії або кількісної оцінки співвідношення жиру й води при магнітно-резонансній томографії [11].

Поняття НАЖХП містить дві морфологічні форми захворювання із різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) і НАСГ. Тяжкість захворювання при НАСГ обумовлена наявністю фіброзу, цирозу або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [11]. Діагноз НАЖХП є правомірним при виключенні вторинних причин та значного вживання алкоголю (понад 30 г на день у чоловіків та 20 г на день у жінок) [12]. В той же час слід пам'ятати, що помірне вживання алкоголю може спровокувати розвиток НАЖХП у пацієнтів із метаболічними чинниками ризику, хоча загальний вплив останніх у розвитку НАЖХП перевищує вплив малих доз алкоголю [13]. Нерідко НАЖХП розглядають як печінковий компонент метаболічного синдрому (МС), що включає абдомінальне ожиріння, ЦД 2-го типу, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, ранній атеросклероз, ішемічну хворобу серця та низку інших патологічних станів [14].

Аналіз літератури не дозволяє дійти однозначно висновку щодо поширеності НАЖХП. Згідно з одними даними, НАЖХП трапляється у 10–24 % на-

селення [15]. V. Ratziu із співавторами наводять дані щодо 30% поширеності НАЖХП серед населення [16]. Так, G. Vernon із співавторами вважають, що НАЖХП уражає від 17 до 46 % дорослого населення [21, 25]. Чоловіки страждають від НАЖХП майже вдвічі частіше, ніж жінки (30–40 і 15–20 % відповідно) [11]. Поширеність НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу досягає 50–75 % [17, 18].

У хворих із зайвою масою тіла та ожирінням поширеність різних клінічних форм НАЖХП значно вище, ніж у загальній популяції, та становить 70–93 %, причому при морбідному ожирінні частота НАЖХП збільшується до 100 % [11, 15]. Проте є дані, що близько 18 % осіб із нормальною масою тіла також страждають від НАЖХП, причому у 11 % з них діагностовано НАСГ. «НАЖХП худих людей» частіше спостерігається в осіб молодого віку, жінок та має меншу ймовірність зв'язків із ІР або гіперліпідемією [25]. Ці дані свідчать про складний характер захворювання, неоднозначну роль багатьох чинників у його розвитку.

Останніми роками у зв'язку з поліпшенням рівня і способу життя, змінами дієти і зниженням фізичної активності спостерігається збільшення кількості пацієнтів з НАЖХП, а симптоми захворювання проявляються у більш молодому віці. Таким чином, НАЖХП стає глобальною суспільною проблемою. Висококалорійна їжа, надлишкове вживання насичених жирів, рафінованих вуглеводів, підсолоджених напоїв, високе вживання фруктози сприяють розвитку НАЖХП. Надмірне споживання калорійної їжі і малорухливий спосіб життя призводять до ожиріння, ІР та інших метаболічних порушень, пов'язаних не тільки з кардіоваскулярними факторами, але й з порушенням зберігання ліпідів у жировій тканині, сприяючи розвитку НАЖХП. Акумуляція жиру в печінці знижує її чутливість до інсуліну, викликає запальні реакції і призводить до зниження метаболічної активності цього органа. Це, в свою чергу, сприяє порушенню експресії відомих адипоцитокінів, стимуляція або пригнічення яких в складних взаємодіях одне з одним призводить або до прогресування власне змін в печінці (стеатоз — НАСГ — фіброз), або до каскаду метаболічних подій. Розуміння ролі адипокінів дозволить найближчим часом розробити засоби на основі речовин адипоцитарного походження, за допомогою яких стане можливим впливати на різні ланки патогенезу НАЖХП [22–24].

На сьогодні патогенез НАЖХП не до кінця з'ясований. Визначають цілу низку чинників, що сприяють розвитку інсулін-окисного стресу. Серед них вільні жирні кислоти (ВЖК), реактивний окисний стрес, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін (ІЛ)-6, які є причиною ІР, накопичення жиру в гепатоцитах і клітинного пошкодження та беруть участь у патологічних процесах НАЖХП [25]. Інший сигнальний шлях, який пов'язаний з ІР, окисним стресом і фіброзом, містить: ядерний фактор κB (NF- κB), АМР-активовану протеїнкіназу (АМРК), рецептори

активатора проліферації пероксисом (PPARs, фосфатидилінозитол-3-кіназа/протеїнкіназа (PI3K/Akt), Toll-подібний рецептор (TLR)). Доведено, що блокування лише одного з зазначених вище шляхів не є ефективним у профілактиці та лікуванні НАЖХП [26–28].

Згідно з теорією «двох ударів» (two-hits model), в основі НАЖХП лежить ІР, яка призводить до компенсаторного вироблення інсуліну, в результаті чого гепатоцити накопичують апопротеїн В-100 («перший удар»). Це робить їх більш уразливими перед радикалами кисню, інтерлейкіну, ФНП-α («другий удар») [29]. При ожирінні, особливо вісцеральному, збільшується надходження у печінку ВЖК та розвивається стеатоз печінки. Високі концентрації ВЖК стають субстратом для формування атерогенних ліпопротеїнів, перешкоджають зв'язуванню інсуліну з гепатоцитами, що призводить до гіперінсулінемії та потенціює розвиток ІР. Водночас виникає окислювальний стрес із розвитком запалення та НАСГ [29, 30].

Останніми роками на зміну даній теорії прийшла концепція «множинного удару», яка розглядає одночасний вплив комплексу факторів на розвиток НАЖХП: жировий метаболізм, ліпотоксичність, ІР, мітохондріальна дисфункція, стрес ендоплазматичного ретикулу, ознаки запалення, активація інфламасом, дисфункція жирової тканини, генетичні детермінанти, епігенетичні фактори, дієтичні фактори, роль мікробіоти [31, 32].

Генетичні чинники відіграють важливу роль у розвитку НАЖХП. Вважають, що поліморфізм генів у пацієнтів з НАЖХП асоційований з великою кількістю субстанцій, які беруть участь у метаболізмі жирів і вуглеводів в печінці [33]. Вивчено однонуклеотидні послідовності в гені, який кодує ізофермент печінки карнітин-пальмітоїлтрансферазу, що регулює транспорт довголанцюгових жирних кислот в мітохондріях. Проводяться дослідження щодо ролі генетичних чинників у зменшенні продукції або зміни функцій молекули адипокінів чи їх рецепторів, що, таким чином, може пояснити їх вплив на розвиток ІР та хронічних ушкоджень печінки, які часто асоційовані з цим метаболічним порушенням [34, 35].

Усе більше робіт присвячено вивченню ролі адипокінів, які секретуються жировою тканиною, в патогенезі НАЖХП [24, 36]. Відкладення жирової тканини за абдомінальним типом вважається маркером системного запалення, а жирова тканина та її гормони відіграють важливу роль як у патогенезі НАЖХП, так і у подальшому розвитку серцево-судинних ускладнень [37].

Одним із регуляторів метаболізму ВЖК є лептин — цитокіноподібний гормон з широким спектром біологічних функцій. Виявлено, що у значної кількості хворих із абдомінальним ожирінням має місце феномен лептинорезистентності [38]. Надлишок лептину призводить до пригнічення секреції інсуліну, сприяє розвитку ІР. Підвищення рівня ВЖК у крові призводить до розвитку запальних

процесів та метаболічних розладів [30, 39]. Наявність ІР та збільшення вмісту ВЖК у сироватці крові є провідним чинником розвитку атерогенної дисліпідемії, пов'язаної з абдомінальним ожирінням [40, 41].

Таким чином, рівні адипокінів можуть бути використані як біомаркери для оцінки ризику патологічних станів, асоційованих з абдомінальним ожирінням [24, 42].

Печінка є не тільки органом-мішенню, але й сама посилює метаболічні порушення при ІР. Доведено, що адипокіни беруть участь у патогенетичних механізмах розвитку стеатозу печінки, а за їх рівнем у сироватці крові можна передбачити стадію НАЖХП. На сьогодні активно вивчається роль гормонів жирової тканини (адипокінів), в першу чергу адипонектину, в метаболічних змінах та розвитку і прогресуванні серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу, якому притаманні множинні біологічні ефекти, такі як антиатерогенні, протизапальні та антионкогенні, що верифіковані переважно експериментально [43].

Зростання концентрації лептину плазми крові можна вважати чинником зниження гальмівної дії інсуліну на процеси глюконеогенезу. Також встановлено наявність тісного зв'язку між рівнем лептину сироватки крові та розвитком фіброзу печінки. Все вищевикладене дає підстави вважати лептинорезистентність не лише додатковим незалежним компонентом МС, а й, можливо, патогенетичним чинником у розвитку НАЖХП [44].

Отримано неоднозначні дані щодо зв'язків рівня резистину зі ступенем компенсації ЦД 2-го типу із НАЖХП. Згідно з даними Н.В. Скрипник (2007), збільшений рівень резистину в плазмі крові може розглядатися як маркер МС та свідчити про зниження чутливості печінкової тканини до інсуліну. З іншого боку, нами не було виявлено вірогідних змін рівня резистину залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну, маси тіла та стадії НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу [45–47].

За останніми даними, прогресування НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу багато в чому обумовлене фіброгенними ефектами лептину, надлишком інсуліну та порушенням обміну ліпідів, однак оцінка цих показників, імовірно, потребує розробки спеціальних лабораторних методів обстеження [48].

Інформативними маркерами розвитку локального запалення жирової тканини і системного низькоінтенсивного запалення в організмі слід вважати хемокін фракталін [49], секреторний пептид кластерин [50], адипокіни васпін та оментин [51, 52].

Хоча патогенез НАЖХП повністю не з'ясований, складна взаємодія між адипокінами та цитокінами, які продукуються адипоцитами, скоріше за все, відіграє важливу роль в розвитку як НАЖХП, так і судинних ускладнень. Не виключено, що за рівнем концентрації адипокінів взагалі можна прогнозувати стеатоз і ступінь тяжкості НАЖХП. У даний час збільшуються докази того, що НАЖХП, особливо

за наявності ЦД 2-го типу, може бути пов'язана зі збільшеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, незалежно від інших класичних чинників ризику [24, 53, 54].

Слід відзначити клінічні дані, що повідомляють про зв'язок НАЖХП із підвищеною частотою специфічних мікросудинних уражень у хворих на ЦД 2-го типу, а саме ретинопатією та нефропатією [55]. Гіперліпідемія трапляється у 20–80 % пацієнтів із НАЖХП [56].

У даний час доведена роль дисфункції ендотелію в прогресуванні серцево-судинних захворювань. Основне значення в патогенезі дисфункції ендотелію мають окислювальний стрес, продукція потужних вазоконстрикторів (ендопероксидів, ендотеліну, ангіотензину II), а також цитокінів і ФНП- α , які пригнічують продукцію оксиду азоту [24, 57, 58].

Останніми роками проводяться наукові дослідження щодо ролі фіброзних змін у печінці у розвитку цирозу та формуванні ССЗ [59–61].

Виявлено, що ризик діастолічної дисфункції лівого шлуночка та ремоделювання пропорційний ступеню НАЖХП; встановлено порушення розслаблення міокарда лівого шлуночка та збільшення відносної товщини його стінки у хворих на НАЖХП порівняно з групою контролю [62].

Таким чином, слід вважати за доцільне виявлення симптомів НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2-го типу для своєчасного проведення відповідної терапії з метою зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Одним із показників, що можуть суттєво вплинути на якість життя хворих на ЦД 2-го типу та НАЖХП, є стан когнітивних функцій пацієнтів. Згідно із сучасними даними, НАЖХП пов'язана зі зниженням рівня пізнавальної діяльності хворих незалежно від наявності кардіоваскулярних порушень [63]. Виявлено також наявність зворотних кореляційних зв'язків когнітивної дисфункції із ступенем фіброзу та відсутність таких кореляцій із ступенем гепатостеатозу та наявністю МС [64].

Ознаки лише стеатозу печінки при НАЖХП можуть сприйматись як доброякісний стан, але раннє виявлення хворих на ЦД 2-го типу, які мають чинники ризику фіброзу печінки, може суттєво поліпшити результати лікування пацієнтів [6].

Саме фіброз є ключовою ланкою в розвитку патологічного процесу в тканині печінки, а ступінь фіброзу — досить чутливий неспецифічний маркер патологічних змін у печінці під впливом різних етіологічних факторів.

Розрізняють інвазивні, малоінвазивні та неінвазивні методи визначення фіброзу печінки [65, 66]. Попри впровадження деяких клінічних неінвазивних маркерів НАЖХП, золотим стандартом для визначення особливостей захворювання залишається біопсія печінки [65, 67–70]. Біопсія печінки дозволяє одночасно оцінити індекс гістологічної активності НАЖХП, індекс стеатозу та стадію фіброзу печінки [71]. Міжнародні вимоги до морфологічної

оцінки фіброзу печінки передбачають визначення за METAVIR стадії фіброзу та ступеня активності [72]. Для оцінки ступеня фіброзу використовують метод морфометрії. Цей метод ґрунтується на розрахунку відсоткового співвідношення площі фіброзної тканини до площі всього біоптату. Біопсія печінки дозволяє визначити стадію, ступень та індекс фіброзу, виявити ураження жовчних протоків, некроз і дистрофію гепатоцитів, наявність запального інфільтрату [23, 73].

Використовуються як прямі, так і непрямі малоінвазивні методи визначення фіброзу печінки. Прямі маркери фіброзу: гіалуронова кислота, металопротеїнази-1, ламінін. Встановлено, що відношення рівня ламініну до рівня металопротеїнази-1 є чутливим біомаркером для встановлення стадії фіброгенезу: значення коефіцієнта від 1 до 2 відповідають початковим стадіям фіброзу, вище 2 — свідчать про цироз печінки [22, 23].

Неінвазивні тести можуть застосовуватись для скринінгу клінічно значущого фіброзу печінки у хворих на ЦД. Еластографія печінки і функціональні тести демонструють співставні результати щодо виявлення цирозу печінки [23, 74, 75].

Із урахуванням наявних чинників ризику розвитку клінічно значущого фіброзу печінки (вік старше 50 років, виражений стеатоз, високий рівень печінкових трансаміназ, ожиріння) необхідно виявляти групи пацієнтів із ЦД для їх подальшого обстеження та спостереження. Хворі, у яких виявлено стадію фіброзу F4, повинні бути ретельно обстеженими для оцінки конкуруючих захворювань та проведення пункційної біопсії печінки [6, 59–61, 76].

Маркером НАЖХП може бути вміст у сироватці крові фрагментів білка-філаменту цитокератину-18 (CK18-Asp396), які виникають при його розщепленні активованими каспазами із гепатоцитів при апоптозі. Підвищення рівнів фрагментів цитокератину-18 є специфічним для стеатогепатиту та дозволяє диференціювати його від стеатозу. Специфічність й чутливість даного методу становлять 99,9 та 85,7 % відповідно [77]. Рівень фрагментів цитокератину-18 вірогідно зростає при стеатогепатиті порівняно з показником при стеатозі, корелюючи із традиційними лабораторними та гістологічними маркерами запалення клітин печінки. Цей показник може використовуватись для диференційної діагностики стеатозу та стеатогепатиту [78].

У прогресуванні НАЖХП та розвитку фіброзу печінки беруть участь різні чинники росту, що стимулюють хронічне запалення та фіброгенез шляхом підсилення виникнення колагену й сполучної тканини у печінці: трансформуючий фактор росту β (TGF- β), інсуліноподібний фактор росту (IGF-1), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) [75, 79].

За останніми даними, прогресування НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу багато в чому обумовлене фіброгенними ефектами лептину, надлишком ін-

суліну та порушенням обміну ліпідів, однак оцінка цих показників, імовірно, потребує розробки спеціальних лабораторних методів обстеження. Прогресування НАЖХП погіршувало перебіг МС та ЦД 2-го типу, сприяло розвитку пізніх ускладнень [56, 80]. Показано роль гіпергомоцистеїнемії в негативній дії на ендотелій, посиленні перекисного окиснення ліпідів, активації проліферації гладком'язових клітин та накопиченні колагену в стінках судин. Проведені дослідження показали різні порушення вмісту мікро- та макроелементів. Глибина цих порушень залежить від активності патологічного процесу в печінці, стадії захворювання та функціонального стану органа. Показано, що комбінована терапія із використанням препаратів альфа-ліпоевої кислоти, урсодезоксихолевої кислоти та метаболітогрозних препаратів підвищувала ефективність терапії хворих на ЦД, сприяла нормалізації показників вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного та ліпідного обмінів, перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, балансу жовчних кислот і гомоцистеїну в сироватці крові у більшості хворих. Гіпергомоцистеїнемія сприяє підвищенню концентрації ІЛ-6, якому надається особлива роль гепатоцитактивуючого фактора [48, 81].

Нашими дослідженнями доведено, що використання препаратів альфа-ліпоевої кислоти в комплексній терапії хворих на ЦД 2-го типу із НАЖХП сприяло поліпшенню показників вуглеводного й ліпідного обмінів, а також зменшувало виразність НАЖХП шляхом впливу на прояви мезенхімально-запального синдрому. Препарати есенціальних фосфоліпідів, тіотриазолін, адеметіонін, L-орнітин-L-аспартат сприяли поліпшенню показників вуглеводного обміну та зниженню активності мезенхімально-запального синдрому при НАЖХП. Із всіх досліджених препаратів необхідно виділити тіотриазолін, який також впливав на показники ліпідного обміну, тим самим знижуючи атерогенність та перешкоджаючи розвитку й прогресуванню судинних ускладнень [82].

При терапії хворих на НАЖХП слід віддавати перевагу препаратам групи метформіну й тіазолідиніонів, а також альфа-токоферолу, оскільки вони зменшують ІР [83–85]. Показано ефективність поєднаного застосування вищевказаних препаратів із гепатопротекторами, а саме з урсодезоксихолевою кислотою [86, 87]. Серед засобів медикаментозної корекції НАЖХП виправданим є призначення засобів, які мають пряму цитопротекторну дію. Актуальним є використання препаратів, що містять есенціальні фосфоліпіди, які є основними в структурі оболонки клітинних органел печінки [88, 89]. Для корекції дисліпідемії у хворих на НАЖХП доцільно використовувати статини, зважаючи на відсутність доказів щодо високого ризику ураження печінки у цієї категорії пацієнтів [83, 90].

В експериментальних дослідженнях виявлено, що інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (НГЛТ-2) не тільки сприяють зниженню

рівня глікемії, призводять до зниження маси тіла, збільшують діурез, сприяючи помірному зменшенню артеріального тиску, але й проявляють антифіброзну активність при НАЖХП. В експерименті на тваринах було доведено зниження маркерів системного запалення (пригнічення активності маркерів ендоплазматичного ретикулярного стресу, вмісту ФНП- α , активності макрофагів і Т-клітин у білій жировій тканині та печінці) [91]. Водночас слід відзначити, що досвід застосування препаратів цієї групи для зниження ступеня фіброзу у людей, хворих на ЦД 2-го типу із НАЖХП, є обмеженим. У даний час представлені лише дані поодиноких досліджень щодо позитивного впливу препаратів групи НГЛТ-2 на перебіг НАЖХП та їх антифібротичного ефекту у хворих на ЦД 2-го типу [92, 93].

Останніми роками збільшилась кількість публікацій щодо можливості застосування мелатоніну для попередження дисциркуляторних уражень печінки, профілактики фіброзних змін при хронічному запаленні [94]. Проводили дослідження застосування мелатоніну для корекції морфофункціональних порушень печінки при аліментарному ожирінні [95].

Для вивчення особливостей екскреції мелатоніну з сечею у хворих на ЦД 2-го типу і НАЖХП із проявами фіброзу та виявлення його взаємозв'язку із деякими метаболічними та імунологічними показниками нами було обстежено 23 хворих на ЦД 2-го типу із НАЖХП, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Ступінь фіброзу у цих пацієнтів було діагностовано на підставі результатів проведення статичної еластографії та вивчення непрямих маркерів фіброзу.

Ми дійшли висновку про пряму кореляційну залежність між стадією фіброзу печінки за METAVIR та рівнем екскреції мелатоніну у сечі хворих. Було також виявлено прямий зв'язок між рівнем екскреції мелатоніну та деякими показниками ендотеліальної дисфункції, а саме вмісту гомоцистеїну у сироватці крові та альбуміну у сечі [96].

З метою вивчення адипонектину в циркуляції та асоційованих факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП та встановлення ролі нутрієнтної (харчової) терапії в корекції виявлених порушень було обстежено 149 хворих на ЦД 2-го типу. При визначенні рівня адипонектину встановлено більш низькі значення у хворих на ЦД 2-го типу незалежно від наявності або відсутності НАЖХП порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Доведено, що рівень адипонектину вірогідно зменшувався у обстежених хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП з прогресуванням останньої від стадії стеатозу до стадії фіброзу — з $5,14 \pm 0,24$ мкг/мл до $4,30 \pm 0,28$ мкг/мл та $3,52 \pm 0,28$ мкг/мл ($p < 0,05$ та $p < 0,001$) відповідно.

Таким чином, встановлено, що порушення секреції адипонектину відбувається паралельно з прогресуванням змін у тканині печінки (стеатоз —

неалкогольний стеатогепатит — фіброз) і запуском каскаду метаболічних подій з формуванням та посиленням дисліпідемії та ІР. Встановлено клінічно вірогідне підвищення рівня адипонектину ($4,65 \pm 0,38$ та $6,13 \pm 0,29$ мкг/мл, $p < 0,01$) при включенні нутрієнтної корекції до стандартного алгоритму лікування, що засвідчує високу специфічність впливу споживання обмеженої кількості кінцевих продуктів глікування на показники ПОЛ: зменшення дієнових кон'югат ($p < 0,001$), трієнових кон'югат ($p < 0,001$), оксидієнових кон'югат ($p < 0,001$), тетраєнових кон'югат ($p < 0,001$). Одночасно визначено вірогідне зниження рівня ТГ ($p < 0,05$). Рекомендується обов'язкове комплексне обстеження хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП з визначенням рівня адипонектину, що дозволить прогнозувати стадійний перебіг НАЖХП та розвиток серцево-судинних ускладнень. Хворим на ЦД 2-го типу з НАЖХП необхідно проводити нутрієнтну корекцію, що буде сприяти запобіганню розвитку оксидативного стресу та зниженню ризику кардіоваскулярних ускладнень [98].

Результати проведеного аналізу літератури дозволяють зробити висновок, що МС і ЦД 2-го типу мають спільні ланки патогенезу із НАЖХП. Неоднозначним є трактування ролі цього захворювання або як причини, або вже як прояву МС, проте факт більшої поширеності НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу порівняно із загальною популяцією потребує зосередження зусиль науковців та лікарів практичної охорони здоров'я на питаннях ранньої діагностики цього захворювання.

Ця проблема вимагає проведення подальших комплексних досліджень, спрямованих на встановлення ранніх діагностичних маркерів НАЖХП, визначення ступеня фіброзу із застосуванням переважно комплексу неінвазивних методів, які за своїми діагностичними можливостями не поступаються біопсії печінки. Важливим є також розробка новітніх методів лікування НАЖХП з урахуванням визначених чинників патогенезу захворювання.

Першочергову увагу слід приділяти антидіабетичним препаратам, що не тільки не погіршують стан печінки, але й можуть проявляти антифіброзну активність, мають належний профіль безпеки щодо виникнення кардіоваскулярних ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. World Health Organization. *Global report on diabetes*. Geneva: WHO Press; 2016. 88 p.
2. Mankovsky BN. *Actual issues of diabetology in Ukraine*. *Diabetologija, Tyreoi'dologija, Metabolichni rozlady. Zdorov'ja Ukrai'ny*. 2011;(15):6-7. (in Russian).
3. Biryukova EV, Rodionova SV. Type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease are modern diseases. *Medi-*

cal Almanac. 2017;(51):130-135. doi: 10.21145/2499-9954-2017-6-130-135. (in Russian).

4. Shipovskaia AA, Laryna NA, Kurbatova YV, Dudanova OP. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga* 2016;(3-4):M23-M24. (in Russian).

5. LaBrecque D, Abbas Z, Anania F, et al. World Gastroenterology Organization Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jul;48(6):467-73. doi: 10.1097/MCG.000000000000116.

6. Bakulin IG, Sandler YG, Vinnitskaya EV, Keiyan VA, Rodionova SV, Rotin DL. Diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: the verges of contingency. *Ter Arkh*. 2017;89(2):59-65. doi: 10.17116/terarkh201789259-65. (in Russian).

7. Drapkina OM, Smirin VI, Ivashkin VT. Non-alcoholic fatty liver disease – a modern look at the problem. *Lechaschii Vrach*. 2010;5(5):57-61. (in Russian).

8. Hall AR, Dhillon AP, Green AC, et al. Hepatic steatosis estimated microscopically versus digital image analysis. *Liver Int*. 2013 Jul;33(6):926-35. doi: 10.1111/liv.12162.

9. Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell G. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;25(4):672-90. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06253.x.

10. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1820-32. doi: 10.1002/hep.23594.

11. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

12. Ratziu V, Bellentani S, Cortes-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.

13. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000 Jan 18;132(2):112-7.

14. World Health Organization. *Obesity and overweight*. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: February 16, 2018.

15. Yan E, Durazo F, Tong M, Hong K. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, identification, progression, and management. *Nutr Rev*. 2007 Aug;65(8 Pt 1):376-84.

16. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Aug;34(3):274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.

17. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008 Nov;28(4):339-50. doi: 10.1055/s-0028-1091978.

18. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an up-

date. *Obes Rev.* 2010 Jun;11(6):430-45. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x.

19. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore).* 2012 Nov;91(6):319-27. doi: 10.1097/MD.0b013e3182779d49.

20. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patient with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014 Feb;18(1):91-112. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.009.

21. Chiu S, Sievenpiper IL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Apr;68(4):416-23. doi: 10.1038/ejcn.2014.8.

22. Filippova AYU. Changes of direct markers of liver fibrosis in patients with steatohepatitis nonalcoholic and alcoholic genesis on the background of obesity and pathology of the biliary tract. *Zaporozskij medicinskij zurnal.* 2017;(101):168-171. doi: 10.14739/2310-1210.2017.2.95682. (in Ukrainian).

23. Didenko VI. Modern methods for determining liver fibrosis. *Gastroenterologia.* 2013;(48):28-35. doi: 10.22141/2308-2097.2.48.2013.86150. (in Russian).

24. Bobronnikova LR, Belovol AN. The metabolic effects and the influence of adipocikines in patients with associated clinical variants of nonalcoholic fatty liver disease and diabetes type 2. *Evrasijskij souz ucenyh.* 2016;(28-1):15-17. (in Russian).

25. Kodama Y, Brenner DA. c-Jun N-terminal kinase signaling in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: Multiple roles in multiple steps. *Hepatology.* 2009 Jan;49(1):6-8. doi: 10.1002/hep.22710.

26. Park KG, Min AK, Koh EH, et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways. *Hepatology.* 2008 Nov;48(5):1477-86. doi: 10.1002/hep.22496.

27. Aleman G, Torres N, Tovar AR. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in obesity and insulin resistance development. *Rev Invest Clin.* 2004 May-Jun;56(3):351-67. (in Spanish).

28. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 2002 May 31;296(5573):1655-7. doi: 10.1126/science.296.5573.1655.

29. Kosobyan EP, Smyrnova OM. Current concepts of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Sakharni Diabet.* 2010;(31):55-64. (in Russian).

30. Guenther B. Obesity and Free Fatty Acids (FFA). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Sep;37(3):635-46, viii-ix. doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.007.

31. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016 Aug;65(8):1038-48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.

32. Altinbas A, Sowa JP, Hasenberg T, Canbay A. The diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015 Sep;61(3):159-69.

33. Topchieva LV, Kurbatova IV, Dudanova OP, Sokolovskaya AA, Shipovskaya AA. Gene polymorphism of proinflammatory cytokines (TNF, IL6) and their receptors

(TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL6R): implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Trudy Karel'skogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk.* 2017;(5):3-22. doi: 10.17076/eb568. (in Russian).

34. Tyzhnenko TV, Gorshunska MJu, Cherniaieva AO, et al. Single-nucleotide polymorphism -308G/A tumor necrosis factor- α (TNF) gene in type 2 diabetes mellitus patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Problemi endokrinnoi patologii.* 2015;(4):44-52. (in Ukrainian).

35. Karachentsev Y, Gorshunska M, Kravchun N, et al. Association between +276 G>T polymorphism of the adiponectin gene (ADIPOQ) and insulin resistance in Ukrainian patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Endocrine Abstracts.* 2015;(37):EP346. doi: 10.1530/endoabs.37.EP346.

36. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Non-invasive monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology.* 2007 Aug;46(2):582-9. doi: 10.1002/hep.21768.

37. Shvartz V. Adipose tissue inflammation. Part I. Morphological and functional manifestations. *Problemi Endocrinologii.* 2009;55(4):44-9. (in Russian).

38. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 May;115(5):911-9; quiz 920. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.023.

39. Kusminski CM, Shetty S, Orci L, Unger RH, Scherer PE. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis.* 2009 Dec;14(12):1484-95. doi: 10.1007/s10495-009-0352-8.

40. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Fernandez-Garcia D, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ, Cardona F. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One.* 2011;6(9):e24783. doi: 10.1371/journal.pone.0024783.

41. Klop B, Jukema JW, Rabelink TJ, Castro Cabezas M. Physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: The etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy. *Panminerva Med.* 2012 Jun;54(2):91-103.

42. Asrih M, Jornayvaz R. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Endocrinol.* 2013 Aug 28;218(3):R25-36. doi: 10.1530/JOE-13-0201.

43. Abiru S, Migita K, Maeda Y, et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2006 Feb;26(1):39-45. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01191.x.

44. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptine resistance. *Annu Rev Physiol.* 2008;70:537-56. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707.

45. Skrypnyk NV. The role of resistin in the formation of diabetic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes with metabolic syndrome. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2007;3(20):61-63. (in Ukrainian).

46. Gorshuns'ka MJu, Karachentsev JuI, Krasova NS, et al. Resistin levels in the circulation of type 2 diabetic patients: relation to the components of metabolic syndrome. *Problemi endokrinnoi patologii.* 2007;(1):5-14. (in Ukrainian).

47. Zemlianitsyna OV, Romanova IP, Cherniavskaya IV, Dunayeva IP, Kravchun NA. Relationship between serum

resistin with clinical, metabolic and immunological parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe*. 2016;(5):85-91. (in Russian).

48. Ogneva OV. Correlation of metabolic indices with plasma leptin level in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2012;(43):15-7. (in Ukrainian).

49. Zhuravlyova LV, Lopina NA. Fractalkine level and its importance in forecasting presence and severity of coronary atherosclerosis. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2016;(4):62-66. (in Russian).

50. Won JC, Park CY, Oh SW, Lee ES, Byung-Soo Y, Min-Seon K. Plasma clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One*. 2014 Jul 30;9(7):e103351. doi: 10.1371/journal.pone.0103351.

51. Wang XH, Dou LZ, Gu C, Wang XQ. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Asian Pac J Trop Med*. 2014 Jan;7(1):55-62. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60192-3.

52. Mm WQ, Fan J, Khor S, Song M, Hong W, Dai X. Serum vaspin levels and vaspin mRNA expression in subcutaneous adipose tissue in women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Nov;182:98-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.008.

53. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabet Med*. 2007 Jan;24(1):1-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02025.x.

54. Kravchun NA, Dunaeva IP. Hyperhomocysteinemia, cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Zdorov'ja Ukrai'ny*. 2012;(4):52-53. (in Russian).

55. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008 Mar;51(3):444-50. doi: 10.1007/s00125-007-0897-4.

56. Babak OIa. Reasons and metabolic consequences of non-alcoholic fatty liver disease. *Modern Gastroenterology*. 2010;(54):8-16. (in Russian).

57. Badal SS, Danesh FR. Strategies to reverse endothelial dysfunction in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2012 Dec;82(11):1151-4. doi: 10.1038/ki.2012.306.

58. Cheng H, Wang H, Fan X, Paueksakon P, Harris RC. Improvement of endothelial nitric oxide synthase activity retards the progression of diabetic nephropathy in db/db mice. *Kidney Int*. 2012 Dec;82(11):1176-83. doi: 10.1038/ki.2012.248.

59. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histological features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389-97.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.

60. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1547-54. doi: 10.1002/hep.27368.

61. Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients

with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2013 Oct;58(10):3017-23. doi: 10.1007/s10620-013-2743-5.

62. Jung JY, Park SK, Ryoo J-H, et al. Effect of Non-alcoholic fatty liver disease on left ventricular diastolic function and geometry in Korean general population: NAFLD, left ventricular diastolic dysfunction. *Hepatol Res*. 2017 May;47(6):522-532. doi: 10.1111/hepr.12770.

63. Seo SW, Gottesman RF, Clark JM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults. *Neurology*. 2016 Mar 22;86(12):1136-42. doi: 10.1212/WNL.0000000000002498.

64. Celikbilek A, Celikbilek M, Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;30(8):944-950. doi: 10.1097/MEG.0000000000001131.

65. Ichino N, Osakabe K, Nishikawa T, et al. A new index for non-invasive assessment of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2010 Oct 14;16(38):4809-16. doi: 10.3748/wjg.v16.i38.4809.

66. Ternovoy SK, Abdurakhmanov DT, Shiryayev GA. Diagnostic value of proton magnetic resonance spectroscopy of liver in the evaluation of treatment of steatosis and stetohepatitis. *Kardiologicheskii vestnik*. 2014;9(3):105-110. (in Russian).

67. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846-54. doi: 10.1002/hep.21496.

68. Prosolenko KO, Kolesnikova OV. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gostri ta nevidkladni stany u praktyci likarja*. *Zdorov'ja Ukrai'ny*. 2009;(19):53-56. (in Ukrainian).

69. Bedel'baeva GG, Nurmakhanova ZhM, Erdash BE. Non-alcoholic fatty liver disease: markers of early diagnosis of fibrosis. *Meditsina (Almaty)*. 2017;(183):99. (in Russian).

70. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015 May;62(5):1148-55. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.

71. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson L, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meaning. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):810-20. doi: 10.1002/hep.24127.

72. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007 Oct;47(4):598-607. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.006.

73. Pentjuk NO. Metabolic predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. *Experimental and Clinical Medicine*. 2011;(50):134-138. (in Ukrainian).

74. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50.

75. Sheptulina AF, Shirokova EN, Ivashkin VT. Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers. *Rossiiskij zurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015;25(2):28-40. (in Russian).

76. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
77. Feldstein AE, Wieckowska AE, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study steatohepatitis. *Hepatology*. 2009 Oct;50(4):1072-8. doi: 10.1002/hep.23050.
78. Kurbatova YV, Dudanova OP, Topchieva LV, Shipovskaya AA. Comparative analysis of biochemical and molecular genetic parameters of apoptosis in healthy donors and patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) of different activity. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2017;(1):87-87a. (in Russian).
79. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Oct;15(10):1667-72.
80. Shipovskaya AA, Larina NA, Kurbatova IV, Dudanova OP. Clinical features of non-alcoholic fatty liver disease associated with type 2 diabetes. *Journal of Biomedical Technologies*. 2016;(1):41-47. (in Russian).
81. Hvorostinka VM, Vlasenko AV. The influence of fatty liver dystrophy in combination with metabolic syndrome on the peculiarities of diabetes mellitus. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2007;(11):65-70. (in Ukrainian).
82. Kravchun NO, Zemlyanitsyna OV, Dorosh OG, Chernyavskaya IV. A differentiated approach to the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2013;2(43):47-55. (in Ukrainian).
83. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762.
84. Pankiv VI. Diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease. The effects of metformin. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2013;(53):55-63. doi: 10.22141/2224-0721.5.53.2013.84493. (in Russian).
85. Dudanova OP, Shipovskaya AA, Larina NA, Kurbatova IV. Nuclear receptor agonists in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2017;(1):77-78. (in Russian).
86. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose Ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011 May;54(5):1011-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
87. Kurbatova IV, Dudanova OP, Shipovskaya AA. Features of changes in blood biochemical parameters in patients with non-alcoholic steatohepatitis during therapy with ursodeoxycholic acid. *Prioritetnye nauchnye napravleniia: ot teorii k praktike*. 2016;(22):35-40. (in Russian).
88. Urbanovych AM. Non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a modern view of the problem. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2009;(20):38-42. (in Ukrainian).
89. Kolesnikova EV. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: possible risks, developmental mechanisms and methods of correction. *Zdorov'ja Ukraїny*. 2010;(1):42. (in Russian).
90. Mayevskaya MV, Morozova MA. Options of dyslipidemia treatment at non-alcoholic fatty liver disease. *Rossijskij žurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;26(4):55-61. (in Russian).
91. Hayashizaki-Someya Y, Kurosaki E, Takasu T, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol*. 2015 May 5;754:19-24. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.009.
92. Koutsovasilis A. Effectiveness of dapagliflozin in nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes patients compared to sitagliptin and pioglitazone. Available from: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/effectiveness-of-dapagliflozin-in-non-alcoholic-fatty-liver-disease-in-type-2-diabetes-patients-compared-to-sitagliptin-and-pioglitazone-1a7b221c-047b-4b67-8fa3-0abaa554da5e>. Accessed: September 12, 2017.
93. Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, Kinoshita Y. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017 Jul 8;87:13-19. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.07.002.
94. Zhurakovskiy IP, Arkhypov SA, Pustovetova MG, Kunts TA, Bitkhaeva MV, Marinkin IO. Antifibrotic effect of melatonin during the combine dystrophic and degenerative pathology development in local chronic inflammatory process. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2011;(69):30-33. (in Russian).
95. Michurina SV, Vasendin DV, Ishchenko IYu. Structural-functional changes in the liver of Vistar rats with experimental obesity and correction of melatonin. *Izvestia Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye nauki*. 2014;1(1):291-299. (in Russian).
96. Zemlianitsyna O, Polozova L, Karachentsev YuI, Sinaiko V, Kravchun N. Features of excretion of melatonin in urine in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease with manifestations of fibrosis and its relationship with certain metabolic and immunological indicators. *Georgian medical news*. 2018;(274):103-107.
97. Wexler R, Pleister A, Raman SV, Borchers JR. Therapeutic lifestyle changes for cardiovascular disease. *Phys Sportsmed*. 2012 Feb;40(1):109-15. doi: 10.3810/psm.2012.02.1957.
98. Dunajeva IP. Adyponektynemija ta asociovani faktory kardiovaskuljarnogo ryzyku u hvoryh na cukrovyyj diabet 2 typu z nealkogol'noju zhyrovoju hvoroboju pechinky ta i'h nutrijentna korekcija. *Diss. kand. med. nauk [Adiponectinemia and associated cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease and their nutritional correction. PhD diss.]*. Kyiv; 2017. 26 p. (in Ukrainian).

Отримано 28.09.2018 ■

Земляниціна О.В.^{1,3}, Дунаєва І.П.⁴, Савенков В.І.^{2,3}, Синайко В.М.², Мальцева Ю.В.³, Кравчун Н.А.¹

¹ ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», г. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, г. Харків, Україна

³ Освітньо-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, г. Харків, Україна

⁴ Харківська медична академія післядипломної освіти, г. Харків, Україна

Неалкогольна жирова хвороба печінки: распространенность, этиология и патогенез, направления диагностики и терапии (обзор литературы и собственные данные)

Резюме. В статье представлены данные современной литературы о распространенности, этиологии и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) при сахарном диабете (СД) 2-го типа, направлениях диагностики и терапии этих больных. Проведен анализ литературы о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений у больных СД 2-го типа при НАЖБП. Показана роль инвазивных, малоинвазивных и неинвазивных методов оценки степени фиброза печени. Приведены результаты собственных исследований, а

именно определение особенностей экскреции мелатонина с мочой и ее связи со степенью фиброза печени у больных СД 2-го типа при НАЖБП. Описаны результаты изучения уровня адипонектина у данной категории больных и роли нутриентной терапии для снижения риска сердечно-сосудистых нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; неалкогольная жировая болезнь печени; цитокины; адипонектин; лептин; резистин; маркеры фиброза; мелатонин; обзор

O.V. Zemlianiitsyna^{1,3}, I.P. Dunaeva⁴, V.I. Savenkov^{2,3}, V.M. Sinaiko², Yu.V. Maltseva³, N.O. Kravchun¹

¹State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Educational Scientific Medical Center "University Clinic" of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁴Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Non-alcoholic fatty liver disease: prevalence, etiology, pathogenesis, approaches to the diagnosis and therapy (literature review and own data)

Abstract. The article presents the modern literature data about the prevalence, etiology, pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus, approaches to the diagnosis and therapy of these patients. The analysis of literature on the risk factors for cardiovascular diseases and cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus in non-alcoholic fatty liver disease has been carried out. The role of invasive, minimally invasive and non-invasive methods for assessing the degree of liver fibrosis is shown. The results of own researches, namely

determining the features of melatonin excretion in urine and its correlation with the degree of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the presence of non-alcoholic fatty liver disease, are given. The results of studying the level of adiponectin in these patients and the role of nutrient therapy to reduce the risk of cardiovascular disorders are presented.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; non-alcoholic fatty liver disease; cytokines; adiponectin; leptin; resistin; fibrosis markers; melatonin; review