

Role of metabolic and proinflammatory cytokines in fibrosis development in patients with non alcoholic fatty liver disease

A. ZHURAVLYOVA

Summary. The results of researches which allowed to reveal at patients with non alcoholic fatty liver disease of feature of violations of a functional condition of a liver, the lipids and carbohydrate exchanges, the most expressed at patients with non alcoholic steatohepatosis are presented in article. It is established that the current of non alcoholic fatty liver disease is accompanied by activation pro-inflammatory cytokines and factors of the system inflammatory answer that is an additional factor of progressing liver apoptosis. It is set the increase of activity of early sharp phase reaktant of IL-1 β , TNF- α , acute phase proteins of a production sharing agreement and fibronectin and noted that testifies to activation of processes fibrogenesis and transformations in non alcoholic steatohepatosis . It is noted that the metabolic and haemodynamic violations, peculiar non alcoholic steatohepatosis, promote early formation of a metabolic syndrome that is caused by a dislipidemia, a hyperinsulinemia, an insulin resistense and development of a system inflammation.

Key words: non alcoholic fatty liver disease, metabolic disorders, fibrosis of liver.

УДК 616.379-008.64:616.36-003.826:612.359:612.018:575.21

Вплив адіпокінів на морфофункціональний стан печінки у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки та цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипу

Л.В. ЖУРАВЛЬОВА, О.В. ОГНЄВА

Резюме. Було обстежено 70 хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу з нормальнюю масою тіла і ожирінням та 20 практично здорових осіб. Установлено зв'язок рівня лептину, резистину і фактора некрозу пухлин альфа з показниками морфофункціонального стану печінки у цих хворих. Відмічено достовірне збільшення плазмового рівня лептину, резистину і фактора некрозу пухлин альфа у хворих з даною коморбідною патологією.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, лептин, резистин, фактор некрозу пухлин альфа.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) являє собою спектр печінкових розладів, таких як простий стеатоз різного ступеня вираженості («жирна печінка», жировий гепатоз, жирова інфільтрація печінки), неалкогольний стеатогепатит (характеризується пошкодженням гепатоцитів, запаленням та фіброзом печінки) та цироз печінки [3].

НАЖХП може бути самостійною патологією, але у більшості випадків це захворювання асоційовано з ожирінням та інсулінорезистентністю (ІР) [1].

Останнім часом вивчають нові аспекти патогенезу НАЖХП на тлі метаболічних порушень, особливо цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ожиріння. Активно розглядають ендокринну функцію жирової тканини, а саме систему гормонів – адипоцитокінів (адипокінів), які вона виробляє [1, 5]. Гормони жирової тканини, такі як лептин, резистин, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α) мають багато ефектів, що впливають на формування метаболічних розладів в організмі, а крім цього, можуть погіршувати морфофункціональний стан печінки [5, 6, 8]. Наприклад, лептин – один з адипокінів, які найбільше вивчають, є продуктом жирової тканини, що нормальну функціонує, але при ожирінні розвивається ІР та формується компенсаторна лептинерезистентність, що посилює метаболічні порушення [1, 8]. Численні наукові дані підтверджують його участь у процесах ангіогенезу в печінці та в активації клітин печінки, що мають профіброгенний потенціал [1]. Інший адипокін – резистин – розглядають у літературі як патогенний фактор, що збільшує розвиток ожиріння та ІР, він функціонує як сигнал до зниження інсулін-стимульованого захвату глюкози [10], його також згадують як «внутрішньопечінковий цитокін» [6], який впливає на біологію та створює прозапальну дію в зірчастих клітинах печінки, ключових модуляторів фіброзу [6, 8]. Існують підтвердження того, що ІР та ФНП- α є компонентами запального процесу, що пов’язує ожиріння із ЦД [8, 10]. Проведені дослідження свідчать про те, що цей адипокін бере участь у регуляції обміну вуглеводів та ліпідів, індукує ІР у жировій тканині та м’язах, у жировій тканині ФНП- α пригнічує гени, задіяні в процесі засвоєння та депонування неестерифікованих жирних кислот і глюкози та підвищує експресію генів, що беруть участь у транскрипції факторів ліпо- і адипогенезу [10]. Вплив ФНП- α на функцію печінки здійснюється за рахунок його здатності проявляти цитотоксичну дію та стимулювати процеси апоптозу [7].

Пошук загальних молекулярно-генетичних механізмів між розвитком НАЖХП та метаболічними розладами дасть можливість виявити додаткові джерела для діагностики цієї коморбідної патології.

Мета роботи – оцінити вплив лептину, резистину та ФНП- α на морфофункціональний стан печінки у хворих із НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з різним фенотипом.

Матеріали і методи

В умовах гастроenterологічного та ендокринологічного відділень обласної клінічної лікарні м. Харкова було обстежено 70 хворих із НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу віком від 40 до 62 років. Хворі були

розділені на 2 підгрупи: 1-у підгрупу складали 20 осіб з НАЖХП, ЦД 2-го типу та нормальнюю масою тіла, 2-у підгрупу – 50 хворих із НАЖХП, ЦД 2-го типу з ожирінням. Верифікацію патологічних станів здійснювали згідно з класифікаціями МКХ-10 та ВООЗ. У всіх хворих визначали показники функціонального стану печінки та індекс маси тіла (ІМТ).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Для верифікації діагнозу ЦД 2-го типу застосовували біохімічні методи дослідження, які дали змогу оцінити стан вуглеводного обміну за допомогою стандартних загальноприйнятих методик [2].

Згідно з індексом Кетле, нормальна маса тіла була констатована при ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м², діагноз «ожиріння» виставляли хворим при $\text{IMT} \geq 30 \text{ кг/м}^2$.

Діагноз НАЖХП формулювали відповідно до класифікації МКХ-10 (К 76.0. Жирова дегенерація печінки). Установлення та верифікацію діагнозу НАЖХП проводили на підставі результатів комплексного клініко-лабораторного, біохімічного (із застосуванням наборів реактивів «Dac spectroMed», Молдова) та інструментального (ультразвукове дослідження печінки) обстеження відповідно до стандартів обстеження хворих з гастроентерологічною патологією. Усі обстежені хворі не мали перенесених раніше вірусних гепатитів, наявність алкоголізму було виключено.

Білоксинтезувальну функцію печінки оцінювали, визначаючи загальний білок сироватки спектрофотометричним біуретовим методом, білкові фракції – турбометричним методом. Для дослідження ферментного обміну визначали амінотрансферази (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ) сироватки крові кінетичним УФ-методом. Визначали коефіцієнт співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт Де Рітіса), що є маркером пошкодження та некрозу гепатоцитів. Пігментний обмін (рівень вмісту загального білірубіну та його фракцій) досліджували за допомогою методу Йендрашика та Гроффа з кофеїновим реагентом. Лужну фосфатазу (ЛФ) у сироватці крові визначали кінетичним методом з дієтаноламіном.

За допомогою ультразвукової діагностики визначали розміри печінки (косий вертикальний розмір правої частки (КВР), краніо-каудальний розмір лівої частки (ККР), товщину правої та лівої часток) [4].

Рівень лептину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів «DRG» (Німеччина), резистину – імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів «BioVendor» (Чехія), ФНП-α – імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Вектор-бест» (Росія).

Статистичне оброблення результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакетів програм BIOSTAT версія 4.03 і STATISTICA версія 6.1.

Результати та їх обговорення

Згідно з отриманими даними (табл. 1), рівень лептину, резистину та ФНП- α значно підвищувався у хворих з НАЖХП та ЦД 2-го типу і був максимально високим у хворих за наявності ожиріння. Дисперсійний аналіз виявив високу ($p < 0,001$) достовірність різниці між показниками даних адипокінів між усіма дослідженими групами.

Таблиця 1

Стан адипокінів у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу залежно від індексу маси тіла

Група	Рівень лептину, нг/мл	Рівень резистину, нг/мл	Рівень ФНП- α , пкг/мл
Контрольна група	5,02 ± 0,16	4,87 ± 0,11	24,19 ± 1,06
1-а підгрупа	12,76 ± 0,51*	8,06 ± 0,23*	86,4 ± 1,21*
2-а підгрупа	21,02 ± 0,32**/***	10,0 ± 0,11**/***	96,65 ± 0,72**/***

Примітки. * $p < 0,001$ порівняно з групою контролю; ** $p < 0,001$ порівняно з 1-ю підгрупою.

Виявлене підвищення досліджених адипокінів у хворих із НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу і зростання їх при підвищенні ІМТ дає можливість говорити про імовірну участь лептину, резистину та ФНП- α у формуванні НАЖХП у поєднанні з порушенням вуглеводного обміну і прогресуванням за наявності ожиріння [5, 8, 9].

Оцінюючи дані з табл. 2, можна констатувати, що у хворих із НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу показники пігментного та ферментного обмінів, а також показники, що відображують білоксинтезувальну функцію печінки, погіршувалися. При дисперсійному аналізі було виявлено високо достовірну ($p < 0,001$) різницю при порівнянні обох груп із групою контролю, а також достовірну відмінність більшості цих показників при порівнянні між 1-ю та 2-ю підгрупами хворих. Найбільш виражені показники порушення пігментного, ферментного та білкового обмінів спостерігали у хворих з НАЖХП, ЦД 2-го типу за наявності ожиріння.

Аналіз отриманих результатів демонструє підвищення вмісту адипокінів, які вивчали, разом з погіршенням показників функціонального стану печінки при НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з максимальними їх рівнями у хворих за наявності ожиріння.

Відмічено значний кореляційний вплив адипокінів, які вивчали, на деякі показники функціонального стану печінки у 2-ї підгрупі. Кореляційний аналіз виявив зворотню кореляційну залежність лептину з

Таблиця 2

**Показники ферментного, пігментного та білкового обмінів
у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки
у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипу**

Показник	Контрольна група (n = 20)	1-а підгрупа (n = 20)	2-а підгрупа (n = 50)
АЛТ, ммоль/л	0,46 ± 0,01	0,81 ± 0,01*	0,86 ± 0,01**
АСТ, ммоль/л	0,41 ± 0,01	0,67 ± 0,01*	0,73 ± 0,01**
АСТ/АЛТ	0,98 ± 0,01	0,76 ± 0,01*	0,72 ± 0,01**
ЛФ, ВО	1,72 ± 0,06	4,79 ± 0,11*	6,50 ± 0,07**
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,37 ± 0,15	14,19 ± 0,20*	16,12 ± 0,09**
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	2,47 ± 0,09	6,05 ± 0,17*	7,94 ± 0,1**
Загальний білок, г/л	74,8 ± 0,62	63,21 ± 0,12*	61,94 ± 0,14**
Альбуміни, %	56,25 ± 0,47	50,78 ± 0,27*	50,48 ± 0,09*
Альфа-1-глобулін, %	7,81 ± 0,18	8,82 ± 0,13*	9,08 ± 0,06*
Альфа-2-глобулін, %	8,68 ± 0,21	9,22 ± 0,13***	9,35 ± 0,07*
Бета-глобулін, %	9,29 ± 0,09	11,14 ± 0,24*	11,37 ± 0,15*
Гамма-глобулін, %	16,38 ± 0,21	18,92 ± 0,19*	20,07 ± 0,09**
Коефіцієнт А/Г	1,26 ± 0,01	1,03 ± 0,01*	1,02 ± 0,003*

Примітки. * p < 0,001 порівняно з групою контролю; ** p < 0,001 порівняно з 1-ю підгрупою; *** p < 0,05 порівняно з групою контролю.

загальним білком ($r = -0,51$; $p < 0,05$), АСТ/АЛТ ($r = -0,45$; $p < 0,05$), пряму середньої сили кореляційну залежність з АСТ ($r = 0,59$; $p < 0,05$), АЛТ ($r = 0,42$; $p < 0,05$), загальним білірубіном ($r = 0,56$; $p < 0,05$) та кон'югованим білірубіном ($r = 0,68$; $p < 0,05$), сильну пряму кореляційну залежність лептину з ЛФ ($r = 0,82$; $p < 0,05$). Виявлено середньої сили зворотну кореляційну залежність між ФНП- α та загальним білком ($r = -0,59$; $p < 0,05$), з АСТ/АЛТ ($r = -0,42$; $p < 0,05$), пряму залежність середньої сили між цим показником та АСТ ($r = 0,58$; $p < 0,05$) з АЛТ ($r = 0,47$; $p < 0,05$), загальним білірубіном ($r = 0,59$; $p < 0,05$) і кон'югованим білірубіном ($r = 0,59$; $p < 0,05$), сильну кореляційну залежність між ФНП- α та ЛФ ($r = 0,77$; $p < 0,05$). Виявлено середньої сили зворотну кореляційну залежність між резистином та загальним білком ($r = -0,52$; $p < 0,05$), з АСТ/АЛТ ($r = -0,39$; $p < 0,05$), пряму залежність середньої сили між цим показником та АСТ ($r = 0,57$; $p < 0,05$), АЛТ ($r = 0,49$; $p < 0,05$), загальним білірубіном ($r = 0,59$; $p < 0,05$), сильну кореляційну залежність між резистином і кон'югованим білірубіном ($r = 0,71$; $p < 0,05$) та ЛФ ($r = 0,82$; $p < 0,05$). Кореляційні залежності між

цими показниками у 1-й підгрупі були більш слабкими, що дає підставу вважати, що при ожирінні активуються та поглиблюються механізми впливу вивчених адипокінів на функцію печінки.

З даних табл. 3 видно, що показники розмірів печінки в обох підгрупах хворих високо достовірно ($p < 0,001$) відрізнялися від даних показників у групі контролю і були максимально високими в 2-й підгрупі хворих, хоча при порівнянні показників 1-й та 2-й підгрупи достовірність не була виявлено.

Таблиця 3
Показники розмірів печінки у хворих
із неалкогольною жировою хворобою печінки
у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипу

Група	КВР, мм	KKP, мм	Товщина лівої частки, мм	Товщина правої частки, мм
Контрольна група	$134,8 \pm 0,95$	$89,85 \pm 0,61$	$52,6 \pm 0,38$	$121,4 \pm 0,39$
1-а підгрупа	$154,4 \pm 0,87^*$	$103,1 \pm 0,60^*$	$63,25 \pm 0,55^*$	$127,8 \pm 0,44^*$
2-а підгрупа	$155,2 \pm 0,64^*$	$104,1 \pm 0,35^*$	$63,86 \pm 0,39^*$	$128,3 \pm 0,32^*$

Примітка. * $p < 0,001$ порівняно з групою контролю.

При кореляційному аналізі відзначено вплив лептину, резистину та ФНП- α на деякі показники розмірів печінки у 2-й підгрупі. Виявлено слабку пряму кореляційну залежність між лептином та КВР ($r = 0,20$; $p < 0,05$), KKP ($r = 0,11$; $p < 0,05$), товщиною правої частки печінки ($r = 0,25$; $p < 0,05$); пряму кореляційну залежність середньої сили між резистином та КВР ($r = 0,36$; $p < 0,05$), слабку залежність між резистином та товщиною лівої ($r = 0,22$; $p < 0,05$) та середньої сили залежність між цим показником та товщиною правої частки печінки ($r = 0,37$; $p < 0,05$); пряму слабку кореляційну залежність між ФНП- α та КВР ($r = 0,27$; $p < 0,05$), товщиною лівої ($r = 0,12$; $p < 0,05$) та правої часткою печінки ($r = 0,21$; $p < 0,05$). Кореляційний вплив адипокінів на розміри печінки у 1-й підгрупі зберігався, але був більш слабким. Імовірно, що за наявності ожиріння механізми впливу лептину, резистину та ФНП- α на процеси розвитку гепатомегалії підсилюються.

Висновки

Слід вважати, що підвищення рівнів лептину, резистину та ФНП- α у крові, а також прямий вплив цих адипокінів на показники морфофункціонального стану печінки можуть поглиблювати метаболічні порушення у печінці,

прискорюючи та посилюючи процеси цитолізу, холестазу, порушення синтетичної функції печінки, розвитку гепатомегалії та фіброгенезу у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу, особливо за наявності ожиріння.

Література

1. Бабак О.Я. Роль адіпокінов в розвитку фіброза печени при неалкогольній жировій болезні / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 5–11.
2. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л.В. Беркало [и др.] // за ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – С. 320.
3. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клинич. персп. гастроэнтерол. и гепатол. – 2009. – № 1. – С. 3–8.
4. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков [и др.] // под редакцией В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. – М. : Видар-М, 2005. – Т. 5. – С. 360.
5. Adipokine Serum Levels Are Related to Liver Histology in Severely Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery / M. Argentou [et al.] // Obesity Surgery. – 2009. – Vol. 19 (9). – P. 1313–1323.
6. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells / C. Bertolani [et al.] // Am J Pathol. – 2006. – № 169 (6). – P. 2042–2053.
7. Adipophilin affects the expression of TNF-alpha, MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages / F.L. Chen [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2010. – № 337 (1–2). – С. 193–199.
8. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome / M. Gnacinska [et al.] // Endokrynol. Pol. – 2010. – № 61 (1). – P. 36–41.
9. Non-invasive markers of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis panel and exploring simple markers / I. Guha [et al.] // Hepatology. – 2007. – № 47. – P. 455–460.
10. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance / M. F. Hivert [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2008. – Vol. 93. – P. 3165–3172.

Влияние адипокинов на морфофункциональное состояние печени у больных с неалкогольной жировой дистрофией печени и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от фенотипа

Л.В. ЖУРАВЛЕВА, Е.В. ОГНЕВА

Резюме. Было обследовано 70 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела и ожирением и 20 практически здоровых лиц. Установлена связь уровня лептина, резистина и фактора некроза опухолей альфа с показателями морфофункционального состояния печени у этих больных. Отмечено достоверное увеличение плазменного уровня лептина, резистина и фактора некроза опухолей альфа у больных с данной коморбидной патологией.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, лептин, резистин, фактор некроза опухолей альфа.

Influence of adypokines on morpho-functionsl liver state in patients with nonalcoholic fatty liver in combination with type 2 diabetes mellitus depending on phenotype

L. ZHURAVLEVA, O. OGNEVA

Summary. There were examined 70 patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus with normal weight and obesity and 20 healthy individuals. It was established the relationship between the levels of leptin, resistin, tumor necrosis factor-alpha and morpho-functional state of liver in these patients. It was noted the significant increase in plasma levels of leptin, resistin, tumor necrosis factor-alpha in patients with this comorbid pathology.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, leptin, resistin, tumor necrosis factor-alpha.

УДК 616.12-008.318.1

Можливості електрокардіографії 4-го покоління у функціональній діагностиці найбільш поширених захворювань серця

А.П. КАЗМІРЧУК, І.А. ЧАЙКОВСЬКИЙ, Г.В. МЯСНИКОВ,
С.В. СОФІЄНКО, К.В. РИХЛІК

Резюме. Проаналізовано етапи розвитку електрокардіографічної діагностики. Подано визначення електрокардіографії 4-го покоління. На основі власного досвіду проаналізовано можливості різних сучасних методів аналізу електрокардіограми.

Ключові слова: електрокардіографія 4-го покоління, ішемія міокарда, інформаційні технології, сигнал-усереднена електрокардіограма.

Електрокардіографія (ЕКГ), незаперечно, є найдавнішим методом функціональної діагностики в кардіології. Винахідником ЕКГ зазвичай називають голландського фізіолога Вілема Ейтховена (Willem Einthoven). Менш відомо, що перша ЕКГ була зареєстрована британським лікарем і фізіологом Августом Валером (Augustus Waller) ще у 1887 р. В. Ейтховен суттєво удосконалив електрокардіограф і у 1893 р. запропонував сам термін «ЕКГ», а також сучасну номенклатуру зубців та інтервалів кардіограми [13]. У 1905 р. почалося серійне виробництво електрокардіографів (до речі, компанію очолював син Чарльза Дарвіна). Незважаючи на поважний вік, ЕКГ і на теперішній час залишається найбільш поширеним, доступним і дешевим методом об'єктивного дослідження серця.