

obtained results. In the study of the history of the disease in the examined women, it was found that in patients with concomitant hypothyroidism, all three components of the climacteric syndrome were equally significant and more pronounced. That is, in determining the severity of COP in patients with concomitant hypothyroidism, mild forms were not detected, the average and severe forms were 51 (75%) and 17 (25%) respectively. Under the influence of complex therapy with the use of physiotherapy methods, the level of TSH significantly decreased, reaching the norm after the second course of treatment. No significant dynamics of osteocalcitonin content was detected under the influence of the courses of treatment. Yet in the second group the indicator was closer to the norm. In assessing the overall effectiveness of treatment, it turned out that using base therapy, the effectiveness was 58%, with the use of complex treatment with the use of contrast baths and ultrasound therapy – 75%. In this case, the use of basic therapy in 25% of patients did not lead to objective improvement of the state, and in 17% of patients, observed a deterioration of well-being. In the group of patients who were prescribed a complex with physiotherapeutic procedures, the number of patients who completed the course of treatment without dynamics was significantly lower than 16%. Also, the number of patients with negative treatment outcomes was 9%.

**Key words:** hypothyroidism, climacteric syndrome, basic therapy, physiotherapy procedures.

*Рецензент – проф. Ліхачов В. К.*

*Стаття надійшла 21.03.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-170-175

УДК 616.36-003.826

Павловський С. А.

### ОЦІНКА ВМІСТУ ЦИТОКІНІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ЦУКРОВОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

ibolit@i.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження виконано відповідно до плану наукових робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом науково-дослідної роботи на тему: «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування» (реєстраційний номер 0115U000995).

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) включає в себе три хвороби стану: гепатоз (стеатогепатоз), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і фіброз печінки. Крім того, печінка визнана як імунний орган, що містить кілька імунних клітин, наприклад, успадковані макрофаги живих (клітини Купфера), Т-лімфоцити, регуляторні клітини Т (Tregs), мієлоїдні супресорні клітини та дендритних клітин. Ці імунні клітини секретують ряд цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини (ФНП- $\alpha$ ) та моноцитарний хемоаттрактантний білок (MCP-1), відіграють важливу роль у розвитку НАЖХП [1].

У порівнянні з контролем пацієнти з печінковим стеатозом мають більш високий рівень некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкіну 6 (IL-6) [2]. При прогресуванні НАСГ збільшується вміст С-реактивного білка,  $\gamma$ -глобуліну, IL-6 та фрагмента цитокератину-18. Особливості некротичного та запального процесу були виявлені в різних формах НАЖХП. Коли остання прогресувала, змінювався профіль цитокінів та рівня експресії генів каспаз із зміною загальної клінічної картини.

Середні сироваткові рівні TNF $\alpha$  та IL6 були підвищені в сироватці при стеатозі та в пацієнтів із НАСГ, порівняно зі здоровими [3]. Прозапальні цитокіни, такі як IL-1 $\beta$  та IL-6, були значно підвищені при НАСГ [4,5]. Водночас рівень протизапальних цитокінів знижувався [6]. У патогенезі НАЖХП відбувається складна взаємодія адипоцитокінів [7]. Рівень лептину збільшується, тоді як рівень адипонектину знижується, збільшуючи тяжкість НАЖХП [8]. Лептин і адипонектин можуть посилювати окислення жирних кислот у печінці шляхом активації суперсемеїства ядерних рецепторів факторів транскрипції, зокрема пероксисома проліфератора-активованого рецептора (PPAR)- $\alpha$ . Недавні дослідження показали зниження регуляції PPAR- $\alpha$  у випадках стеатозу печінки [9]. У пацієнтів із НАЖХП продемонстровано не тільки підвищений рівень факторів некрозу пухлини протизапальних цитокінів (TNF) - $\alpha$  та інтерлейкіну (IL-6), який корелює з запаленням [10], але й показано, що високочутливий С-реактивний білок і плазматичний пентраксин 3 пов'язані з розвитком фіброзу печінки при НАСГ. Оскільки їхня роль у пошкодженні печінки не повністю з'ясована [11], то важливо вивчати специфічні медіатори запалення.

**Мета дослідження** – оптимізація лікування хворих на НАЖХП, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу шляхом патогенетичного підходу, залежно від особливостей перебігу цього захворювання.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на 25 хворих на НАЖХП, поєднану з цукровим діабетом типу 2 у стадії НАСГ. Вік пацієнтів ста-

новив (56,2±2,05) років. Контрольну групу становили 20 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.

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), ферментного (аспартатаміно-трансферази, АСТ), аланінаміно-трансферази, АЛТ), лужної фосфатази, гамма-глутаміл-транспептидази та рівня глюкози в крові натще; загальний аналіз крові.

Вміст адипонектину визначали імуноферментним методом (метод ELISA, аналізатор і тест-система Mediagnost GmbH, Germany). Визначення вмісту інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) проводили в супернатанті з лімфоцитів периферійної крові, який отримували після безкисневої інкубації та центрифугування, параметри оцінювали методом ECLIA (Cobas Roche) та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ , метод імунохімічний із хемілюмінесцентною детекцією, Immulite 100, Siemens AG, Німеччина). Вміст у крові С-реактивного білка визначали в сироватці крові за допомогою латекс турбідиметричного методу – «Cobas 6000 (с 501 модуль; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Лікування НАСГ здійснювали згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України 06 листопада 2014 року № 826) [12]. Діагноз НАСГ встановлювали на основі симптомів, результатів візуалізації (УЗД печінки), результатів лабораторного та фізикального обстеження. Були виконані всі обов'язкові дії.

Оскільки цукровий діабет 2 типу є фактором ризику НАСГ лікування цих хворих було спрямоване на запобігання розвитку фіброзу та цирозу. Пацієнтам зі 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 дієтотерапії було рекомендовано підсилити регулярними фізичними навантаженнями, відмовою від паління та вживання алкоголю [13].

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 неодно-

значна, то прийнято рішення коригувати лікування хворих на НАСГ комплексом препаратів, які діють на патогенетичні фактори захворювання.

Із метою впливу на перебіг цукрового діабету використали комбінований підхід, а саме: діабетон (гліклазид, 60-120 мг) – для корекції вмісту глюкози в крові – пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонілсечовини, який знижує рівень глюкози в плазмі крові за рахунок стимуляції секреції інсуліну В-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози та піоглітазон (досередини, 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі [14,15]. Початкова доза складала 15 чи 30 мг, за необхідності її ступінчасто збільшували до 45 мг. За призначення глітазонів досягається зниження показників глікозильованого гемоглобіну в середньому на 0,5-1,5%, що відповідає зменшенню середньої глікемії на 1-3 ммоль/л. Нині ці препарати рекомендуються до застосування з метою зниження показників глікемії в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в режимі комбінованої цукрознижувальної терапії в поєднанні з метформіном, похідними сульфонілсечовини як із кожним з них окремо, так і на фоні комбінованого їхнього призначення. Термін спостереження – 1 міс.

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

**Результати дослідження та їх обговорення.** При застосуванні комплексного лікування з комбінованою цукрознижувальною терапією (діабетон і піоглітазон) результати лікування показали значне поліпшення суб'єктивного стану хворих на НАСГ. Так, зменшилися скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, гіркоту в роті, метеоризм, нудоту і запаморочення.

Больовий синдром залишився відчутним у 10 хворих (40%, в 1,4 раза менше, ніж до лікування); диспепсичний синдром – у 12 хворих (48%, зменшився в 1,7 раза), зниження апетиту – у 12 хворих (48%, зменшення в 1,7 раза), астеновегетативний синдром – у 13 хворих (52%, зменшення в 1,3 раза).

Об'єктивно виявлено: субіктеричність склер зменшилась в 1,5 раза; нальот язика – в 2 рази; печінка залишилася збільшеною в 14 хворих (44%, зменшення в 1,3 раза), болючість печінки при пальпації збереглася в 11 хворих (32%, зменшення в 1,4 раза); ущільнення паренхіми печінки спостерігали – у 10 хворих (40%, зменшення в 1,5 раза). Печінка виступала з-під реберної дуги у 14 хворих на (1,35±0,0) см.

Печінка, виступала з-під реберної дуги, у середньому, на (2,32±0,12) см, що менше, порівняно зі станом до лікування ( $p<0,05$ ). За ультразвукового дослідження кількість хворих із I стадією гепатозу визначена в 45,0% хворих (збільшення в 3 рази), II стадія – у 35,0% (зменшення в 1,4 раза), III стадія – у

20,0% (зменшення в 1,75 раза), тобто відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зі зменшенням більш важких стадій гепатозу, порівняно зі станом до лікування.

В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивну комбіновану дію діабетону і піоглітазону. Це можна пояснити провідною роллю піоглітазону. Інсулінові сенситайзери (тіазолідіндіони, глітазони) є групою препаратів, які підвищують чутливість до інсуліну, зменшуючи інсулінорезистентність. Застосування тіазолідіндіонів спрямовано безпосередньо на інсулінорезистентність і поліпшення функції В-клітин. Їхній механізм дії включає до себе активацію специфічних ядерних гамма-рецепторів (PPAR-g): гамма-рецептори PPAR-g, які активуються проліфератором пероксисом виявляються в жировій, м'язовій тканинах і в печінці, клітинах ендотелію. Тіазолідіндіони зв'язуються з PPAR-g, активують їх, беруть участь у регуляції експресії генів, які відповідають за продукцію низки білків, що підвищують чутливість до інсуліну [16].

Застосована комбінована цукрознижувальна терапія на тлі базової терапії позитивно вплинула на стан гепатотитів: значно зменшилась активність АЛТ до (0,71±0,04) мкмоль/л, АСТ –(1,02±0,06) мкмоль/л, лужної фосфатази – (98,13±3,1821) од/л, гаммаглутамілтранспептидази – до (67,23±1,12), (різниця між станом до і після лікування вірогідна,  $p < 0,05$ ). У раніше проведених дослідженнях беззаперечно було доведено, що серед біохімічних тестів показник АЛТ є маркером НАЖХП і може характеризувати трансформацію стеатоза печінки в НАСГ, а поєднане підвищення АЛТ і гаммаглутамілтранспептидази відображає високу активність запалення в тканині печінки і може бути використане в неінвазивній диференційній діагностиці стеатогепатоза і НАСГ.

Про зменшення проявів мезенхімально-запального синдрому засвідчило зменшення показника тимолової проби до (3,02±0,28) од. ( $p < 0,05$ ).

Біохімічно функціональний стан печінки залишався задовільним. Білковий обмін характеризувався показниками в референтних межах показника здорових осіб: вміст білка становив (69,84±1,87) г/л. Рівень загального холестерину досяг (4,42±0,23) ммоль/л. Вміст загального білірубину після лікування виявився (16,78±0,36) мкмоль/л, до лікування (18,74±0,28) мкмоль/л ( $p > 0,05$ ). Результатом лікування піоглітазоном було зменшення активності НАСГ, підтвердженого біопсією печінки [17].

У показниках гемограми не виявлено значних змін. Так, вміст гемоглобіну залишався в референтних межах норми (134,56±3,18) г/л, до лікування (136,93±2,67) г/л, кольоровий показник 0,9-1,0; вміст еритроцитів – до лікування (4,42±0,18)  $\times 10^{12}$  /л, після – (4,58±0,06)  $\times 10^{12}$  /л; вміст лейкоцитів до – (6,84±0,36)  $\times 10^9$  /л та (6,72±0,24)  $\times 10^9$  /л після лікування. Зміни в лейкоцитарній формулі були незначні.

Рівень глюкози в крові, у середньому становив після лікування (7,72±0,84) ммоль/л, проти (9,95±0,91) ммоль/л до лікування ( $p < 0,05$ ).

Цитокіновий фон у хворих під впливом лікування характеризувався наступними змінами. Рівень ФНП- $\alpha$  при запропонованому лікувальному комплексі в дослідній групі хворих при I стадії гепатозу зменшився в 1,4 раза до (19,57±0,17) пг/мл, до лікування – (26,82±0,08) пг/мл; у II стадії – в 1,52 раза (26,05±0,13) пг/мл, до лікування – (39,60±0,04) пг/мл; у III – в 1,2 раза (48,71±0,05) пг/мл, до лікування – (58,46±0,09).

Вміст ІЛ-6 зменшився у хворих із відповідною I, II і III стадіями – в 1,2 раза – до (16,13±0,07) пг/мл, до лікування – (19,36±0,04) пг/мл; в 1,18 раза – до (19,78±0,04) пг/мл, до лікування – (23,34±0,05) пг/мл і в 1,41 раза – до (22,81±0,05) пг/мл, до лікування – (32,46±0,06) пг/мл.

Водночас показник вмісту С-реактивного білка при I, II і III стадії зменшився в 1,21 раза – до (13,44±0,03) пг/мл, до лікування – (16,26±0,02) пг/мл; в 1,19 раза – до (20,24±0,04) пг/мл, до лікування – (30,82±0,05) пг/мл і в 1,2 раза – до (26,68±0,03) пг/мл. Це узгоджується з думкою інших авторів, що у порівнянні з контролем пацієнти з печінковим стеатозом мають більш високий рівень некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) [2].

Показники цитокінового профілю крові виявили збільшення вмісту адипонектину в 1,44 раза до (3,78±0,06) мкг/мл, до лікування – (2,81±0,09) мкг/мл. Адипонектин включено в панель біомаркерів для раннього виявлення НАЖХП [16]. Зменшення вмісту адипонектину засвідчує ослаблення протизапальних можливостей організму хворих на НАЖХП, більш виражене при НАСГ. Підвищення рівня адипонектину свідчить за позитивний вплив використаної комплексної цукрознижувальної терапії.

Таким чином, при НАСГ були виявлені ознаки некротичного та запального процесу, які під впливом комбінованої цукрознижувальної терапії зменшувалися, що підтверджувалося зменшенням рівня ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та С-реактивного білка. Водночас збільшувався рівень протизапального цитокіну – адипонектину. Тобто наше дослідження на підставі застосування комплексної цукрознижувальної терапії показало, що використання впливу на один із патофізіологічних факторів НАСГ у поєднанні з ЦД2 призвело до позитивних наслідків в цитокіновому статусі хворих і така терапія є ефективною при НАСГ, поєднаному з цукровим діабетом 2 типу.

### Висновки

1. При застосуванні комплексного лікування з комбінованою цукрознижувальною терапією (діабетон і піоглітазон) результати лікування показали значне поліпшення суб'єктивного стану хворих на НАСГ, поєданого з цукровим діабетом 2 типу. Скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, гіркоту в роті, метеоризм, нудоту і запаморочення значно зменшилися. Больовий синдром зменшився в 1,4 раза; диспепсичний синдром – в 1,7 раза, зниження апетиту – в 1,7 раза, астенове-

гетативний синдром – в 1,3 раза. Об'єктивно субієктивність склер зменшилась в 1,5 раза; нальот язика – в 2 рази; печінка зменшення в 1,3 раза, болючість печінки при пальпації зменшилася в 1,4 раза); ущільнення паренхіми печінки зменшилося в 1,5 раза).

2. Цитокиновий фон у хворих під впливом лікування характеризувався наступними змінами: рівень ФНП- $\alpha$  зменшився в 1,4; у II стадії – в 1,52 раза; у III – в 1,2 раза. Вміст ІЛ-6 зменшився у хворих із відповідною I, II і III стадіями – в 1,2 раза; в 1,18 раза і в 1,41 раза. Показник вмісту С-реактивного білка при I, II і III стадії зменшився в 1,21 раза; в 1,19 раза і в 1,2 раза. Виявлено збільшення вмісту адипонектину в 1,44 раза.

3. В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що під-

тверджує позитивну ліпідотропну дію комплексного впливу діабетону і піоглітазону на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності і поліпшення функції В-клітин.

4. Наше дослідження на підставі застосування комплексної цукровознижувальної терапії показало, що використання впливу на один із патофізіологічних факторів НАСГ у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу призвело до позитивних наслідків у цитокиновому статусі хворих і така терапія є ефективною при НАСГ, поєднаному з цукровим діабетом 2 типу.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження застосування комплексної терапії НАСГ щодо використання впливу на один із патофізіологічних факторів НАСГ у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу надасть підстав для використання такої терапії для підвищення ефективності лікування НАСГ, поєданого з цукровим діабетом 2 типу.

### Література

1. Bao Y. The progress of studying the mechanisms of immune cells in the regulation of non-alcoholic fatty liver diseases. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2017 Jul 20;25(7):553-6.
2. Kurbatova IV, Dudanova OP. Features of a necrotic and inflammatory process in different forms of nonalcoholic fatty liver disease. Ter Arkh. 2017;89(2):52-8.
3. Coulon S, Francque S, Colle I, Verrijken A, Blomme B, Heindryckx, et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Cytokine. 2012 Aug;59(2):442-9.
4. Nelson JE, Handa P, Aouizerat B, Wilson L, Vemulakonda LA, Yeh MM, et al. NASH Clinical Research Network. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Dec;44(11-12):1253-64.
5. Polyzos SA, Kountouras J, Polymerou V, Papadimitriou KG, Zavos C, Katsinelos P. Vaspin, resistin, retinol-binding protein-4, interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-6 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2016 Sep-Oct;15(5):705-14.
6. Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. Indian J Clin Biochem. 2011 Apr;26(2):202-9.
7. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Mar 1;27(5):412-21.
8. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2016 Aug;65(8):1062-79.
9. Stojavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014 Dec 28;20(48):18070-91.
10. Fierbinteanu-Braticević C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. World J Gastroenterol. 2010 Oct 14;16(38):4784-91.
11. Lana JP, Martins LB, Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Yamada LT, Vieira LQ, et al. TNF and IL-18 cytokines may regulate liver fat storage under homeostasis conditions. Appl Physiol Nutr Metab. 2016 Dec;41(12):1295-302.
12. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy. Nealkoholnyy steatohepatyt. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy № 826. [in Ukrainian].
13. Dynnyk NV, Svintsits'kyi AS, Solovyova HA, Bohomaz VM. Metod modyfykatsiyi sposobu zhyttya v patsiyentiv iz nealkohol'noyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky. Praktykuyuchy lykar. 2016;5:6-8. [in Ukrainian].
14. Man'kovskyy BN. Tyazolydyndyony (hlytazony) – mesto v terapiyu bol'nykh sakharnym dyabetom 2-ho typu. Terapia. Ukrayins'kyi medychnyy visnyk. 2008;1:22. [in Russian].
15. Rizos CV, Kei A, Elisaf MS. The current role of thiazolidinediones in diabetes management. Arch Toxicol. 2016 Aug;90(8):1861-81.
16. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. Dig Liver Dis. 2015 Mar;47(3):181-90.
17. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016 Sep 6;165(5):305-15.

### ОЦІНКА ВМІСТУ ЦИТОКІНІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ЦУКРОВОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Павловський С. А.

**Резюме.** Мета дослідження – оптимізація лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із цукровим діабетом 2 типу шляхом патогенетичного підходу, залежно від особливостей перебігу захворювання. Дослідження проведено на 25 хворих. Вік пацієнтів становив (56,2 $\pm$ 2,05) років (контрольна група – 20 здорових осіб). Термін спостереження – 1 місяць.

При застосуванні комплексного лікування з комбінованою цукрознижувальною терапією (діабетон і піоглітазон) результати лікування показали значне поліпшення суб'єктивного стану хворих. Цитокиновий фон у хворих під впливом лікування характеризувався наступними змінами: рівень ФНП- $\alpha$  зменшився в 1,4; у II стадії – в 1,52 і в III – в 1,2 раза. Вміст ІЛ-6 зменшився у хворих із відповідною I, II і III стадіями – в 1,2; в 1,18 і

в 1,41 раза. Показник вмісту С-реактивного білка при I, II і III стадії зменшився в 1,21; в 1,19 і в 1,2 раза. Виявлено збільшення вмісту адипонектину в 1,44 раза. В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивну ліпідотропну дію комплексного впливу діабетону і піоглітазону на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності і поліпшення функції В-клітин.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, комбінована терапія, цитокіни.

### ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, СОЧЕТАННЫЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Павловский С. А.

**Резюме.** Цель исследования – оптимизация лечения больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа путем патогенетического подхода в зависимости от особенностей протекания заболевания. Исследование проведено на 25 больных. Возраст пациентов составлял (56,2±2,05) лет (контрольная группа – 20 здоровых). Срок наблюдения – 1 месяц.

При использовании комплексного лечения с комбинированной сахароснижающей терапией (диабетон и пиоглитазон) результаты лечения показали значительное улучшение субъективного состояния больных. Цитокиновый фон у больных под влиянием лечения характеризовался следующими изменениями: уровень ФНП-α уменьшился при I стадии – в 1,4; во II стадии – в 1,52; в III стадии – в 1,2 раза. Содержание ИЛ-6 уменьшилось у больных соответственными I, II и III стадиями – в 1,2; в 1,18 и в 1,41 раза. Показатель содержания С-реактивного белка при I, II и III стадии снизился в 1,21; в 1,19 и в 1,2 раза. Выявлено увеличение содержания адипонектина в 1,44 раза. У всех больных достоверно уменьшились показатели цитоліза, мезенхімно-воспалительного синдрома, улучшились показатели гемограммы, стабилизировались показатели белкового и липидного обмена, что подтверждает положительное липидотропное действие комплексного влияния диабетона и пиоглитазона на функциональное состояние гепатоцитов и свидетельствует об уменьшении проявлений инсулинорезистентности и улучшении функции В-клеток.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, комбинированная терапия, цитокины.

### EVALUATION OF CONTENT OF CITOKINS IN PATIENTS' BLOOD WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS COMBINED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 UNDER THE INFLUENCE OF COMBINED SUCTIONAL THERAPY

Pavlovskiy S. A.

**Abstract.** The purpose of the study is to optimize the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with diabetes type 2 by pathogenetic approach, depending on the specifics of the course of the disease. Object and methods of research: the study was conducted on 25 patients. Patients' age was (56.2 ± 2.05) years (control group – 20 healthy individuals). The observation time is 1 month. In order to identify the diagnosis of NASH complex the data of clinical, laboratory, biochemical and instrumental studies were taken into consideration, according to the standards of examination of patients with pathology of organs of the gastrointestinal tract. By the time of the examination, the patients did not receive NASH treatment according to standard procedures. A mandatory diagnostic method was the implementation of an ultrasound study to determine the size of the particles of the liver. The biochemical blood test included: determination of protein (total protein content, thymol test), lipid (total cholesterol, triglycerides, high, low and very low density lipoprotein), pigmentary metabolism (total bilirubin), enzyme (aspartate aminotransferase, AST), alanine aminotransferase, ALT), alkaline phosphatase, gamma-glutamyl-transpeptidase, and glucose levels in the onset of blood; general blood test.

The content of adiponectin was determined by the immune enzyme method (ELISA method, analyzer and test system, Mediagnost GmbH, Germany). Determination of the content of interleukin-6 (IL-6) was carried out in a supernatant from peripheral blood lymphocytes, which was obtained after oxygen-free incubation and centrifugation, parameters were evaluated using ECLIA (Sobas Roche) and tumor necrosis factor-alpha (FNP-α, immunochemical method with chemiluminescent detection, Immulite 100, Siemens AG, Germany). The content of C-reactive protein in blood was determined in blood serum using latex turbidimetric method – “Cobas 6000 (with 501 module; Roche Diagnostics (Switzerland)).

Treatment of NASH was carried out in accordance with the “Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical aid. Non-alcoholic steatohepatitis” (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 06, 2014, No. 826).

In the application of integrated treatment with combined hypoglycemic therapy (diabetes and pioglitazone), the results of treatment showed a significant improvement in the subjective state of patients. Complaints about the feeling of discomfort in the right hypochondrium, general weakness, bitterness in the mouth, flatulence, nausea and dizziness have decreased significantly. Pain syndrome decreased by 1.4 times; dyspepsia syndrome – 1.7 times, loss of appetite – 1.7 times, astenovegetative syndrome – 1.3 times. Objectively, the subcategory of sclera has decreased

by 1.5 times; tongue bursts – 2 times; liver decrease in 1,3 times, pain of the liver during palpation decreased by 1,4 times); the compaction of the liver parenchyma decreased by 1.5 times).

The cytokine background in patients under the influence of treatment was characterized by the following changes: the level of FNP- $\alpha$  decreased by 1.4; in the II stage – in 1,52 and in the third – in 1,2 times. The content of IL-6 decreased in patients with the corresponding stages I, II and III – in 1,2; in 1.18 and 1.41 times. The content of C-reactive protein content at stages I, II and II decreased by 1.21; in 1.19 and 1.2 times. An increase in the content of adiponectin was found to be 1.44 times. In all patients, the cytolysis, mesenchymal-inflammatory syndrome, cytology, hemograms, and lipid metabolism have stabilized, which confirms the positive lipotrophic effect of the complex effects of diabetes and pioglitazone on the functional state of hepatocytes, and indicates a decrease in insulin resistance and improved B-cell function.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2, combination therapy, cytokines.

*Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.  
Стаття надійшла 23.03.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-175-179

УДК 616.12-005.5-056.257-092-078:577.121.083.3:546.18:546.41

*Пасієшвілі Л. М., Іванова К. В.*

### РОЛЬ КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

[dr.kvivanova@gmail.com](mailto:dr.kvivanova@gmail.com)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження виконано в контексті науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-генетичні, біохімічні і імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями і шляхи їх медикаментозної корекції», № державної реєстрації: 0116U004987.

**Вступ.** За даними всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) стабільна ішемічна хвороба серця (СІХС) посідає перше місце серед причин інвалідизації та смертності у всьому світі. Майже у 75% випадків смертність від СІХС реєструється в країнах із низьким та середнім рівнем доходу [1]. І хоча на даний час розроблено успішні методи діагностики та лікування різних форм СІХС, відсутність підтвердження єдиної теорії формування атеросклерозу, незріла система імплементації профілактичних заходів та коморбідний перебіг захворювань, не дозволяє значно скоротити кількість хворих на СІХС. Другою, не менш значущою проблемою сучасного суспільства є ожиріння, яке по праву називають неінфекційною епідемією 21 сторіччя. За статистикою ВООЗ лише з 1975 року кількість осіб, які страждають на ожиріння, зросла більш ніж у три рази [1].

Сучасне наукове суспільство відносить надлишкову масу тіла та ожиріння до складних багатофакторних, мультигенних розладів, які тісно пов'язані з особливостями соціально-культурного середовища [2,3]. Встановлено, що серед дорослого населення Європи в 35% випадків ожиріння є причиною розвитку СІХС [4]. Аналіз структури хвороб, що перебігають на тлі надлишкової ваги, доводить її негативний вплив на розвиток гіпертонічної хвороби, ішемічного інсульту, остеоартриту, раку молочної залози та ен-

дометрію. Але одним із позитивних аспектів наявності ожиріння вважають його протективний ефект щодо розвитку остеопорозу (ОП). Цей факт спростовується у деяких наукових працях, але в ряді клінічних досліджень було доведено зв'язок між ступенем ожиріння, проявами атеросклерозу та мінеральною щільністю кісткової тканини (МКЩТ) [5].

Існує припущення, що певна подібність між механізмами розвитку ОП та атеросклерозу обумовлена процесами, які перебігають за участю мононуклеарних клітин. Означена структурна одиниця при атеросклерозі диференціюється в судинній стінці в макрофагоподібні «пінисті» клітини, а при ОП – в остеокласти [6,7,8]. У розвитку атеросклеротичного ураження судин важливу роль грає також гіперпродукція пропульсивних, ростових факторів, які, в свою чергу, індукують резорбцію кісткової тканини [9]. Також було встановлено гістологічну подібність атеросклеротичної бляшки та кісткової тканини [10]. В такому разі можна припустити, що протективний ефект жирової тканини при остеопенічних станах є предиктором прискорення формування атеросклеротичних бляшок. Це припущення й стало науковою гіпотезою, для перевірки якої було проведено дане дослідження.

**Мета роботи** – визначення показників мінерального і ліпідного обміну та встановлення зв'язку виразності остеопенічного синдрому у хворих на СІХС та ожиріння.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 98 осіб на СІХС, в тому числі – 79 із супутнім ожирінням (основна група), 19 з нормальною вагою (група порівняння). Середній вік хворих основної групи дорівнював  $52,4 \pm 1,44$  роки, групи порівняння –  $51,8 \pm 1,94$  роки. Тривалість анамнезу СІХС складала  $2,9 \pm 1,2$  та  $2,4 \pm 1,6$  років відповідно. Гендерні співвідношення відпо-