

Взаємозв'язок рівня адипонектину в циркуляції з імунними показниками та коагуляційними властивостями периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки

І.П. Дунаєва,
І.В. Чернявська,
О.Г. Дорош,
Ю.І. Караченцев

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків

Резюме. Мета — вивчення імунних особливостей і коагуляційних властивостей периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) і неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) залежно від рівня адипонектину та стадії НАЖХП. **Методи.** Обстежено 122 хворих на ЦД2 із НАЖХП (62 жінки та 60 чоловіків). Хворих розподілили на 3 групи залежно від стадії НАЖХП. Рівень адипонектину визначали імуноферментним методом. Проводили дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл (відсотковий вміст Т-лімфоцитів: Т-лімфоцитів загальних (CD3⁺), Т-хелперів (CD4⁺), Т-супресорів (CD8⁺) і Т-активних лімфоцитів (CD25⁺)). **Результати.** У пацієнтів із ЦД2 із НАЖХП та ожирінням виявлено зміни імунного статусу, які характеризуються імуносупресією, збільшенням значення імунорегуляторного індексу (CD4⁺/CD8⁺) за рахунок зниження кількості CD8⁺ Т-супресорів, а також активації CD25⁺ Т-активних лімфоцитів на тлі гіпоадипонектинемії. **Висновок.** Визначено взаємозв'язки між змінами показників імунної системи, які потенціюють хронічне запалення низької інтенсивності, складовими системи коагуляції залежно від рівня адипонектину та стадій НАЖХП у пацієнтів із ЦД2, будуть сприяти вдосконаленню раннього

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© І.П. Дунаєва, І.В. Чернявська, О.Г. Дорош, Ю.І. Караченцев

Оригінальні дослідження

діагностичного алгоритму дисфункції гепатобіліарної системи, а в подальшому — зменшенню ризику розвитку макросудинних ускладнень у даної категорії хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, адипонектин, субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові, фібринолітична активність.

Вступ

Захворюваність на ЦД2 неухильно зростає [1]. Значне збільшення в популяції ЦД2 і його ускладнень є однією зі злободенних невідкладних проблем сучасної ендокринології, оскільки захворювання призводить до зниження працездатності, ранньої інвалідизації та передчасної смерті великої кількості осіб працездатного віку. Лише за останні 20 років кількість хворих на ЦД у світі збільшилася майже в 4 рази [1].

Останні десятиріччя ознаменовано значними досягненнями в галузі вивчення патофізіологічних, генетичних та імунних механізмів ЦД2. Відповідно до сучасних уявлень, ЦД2 є прогресуючим полісистемним, гетерогенним, запальним захворюванням, в етіопатогенезі якого кардинальна роль належить асоціації генетичної схильності з різними чинниками довкілля [2]. Наразі отримано переконливі дані відносно участі в патогенезі ЦД2 імунної системи, що проявляється, у першу чергу, дисфункцією цитокінового ланцюга та розвитком хронічного запалення низької інтенсивності [3-6].

Серед відомих механізмів розвитку ЦД2 сьогодні одне з провідних місць відводиться змінам в імунній системі [7]. Імунні порушення на етапі маніфестації захворювання зумовлюють характер перебігу ЦД, вираженість і специфічність його ускладнень, особливості розвитку коморбідної патології, зокрема НАЖХП [8, 9].

За сучасними уявленнями, патогенез обох захворювань (ЦД2 і НАЖХП) є багатокомпонентним, натомість головна роль належить інсулінорезистентності, а також активації глюконеогенезу, руйнуючій дії оксидативного стресу, які призводять до каскаду змін у гепатоцитах та запуску запальних процесів у печінкових клітинах [10] за безпосередньої участі імунної системи на тлі існуючого хронічного запалення низької інтенсивності та імуносупресії Т-клітинної ланки імунітету.

У результаті дослідження на мишах лінії C57B1/6, які отримували дієту з високим вмістом жирів, виявлено зниження кількості Т-лімфоцитів регуляторних, що пояснюється інгібуючим впливом дендритних клітин у паренхімі печінки та збільшенням кількості $CD8^+$ Т-лімфоцитів. Необхідно відзначити, що $CD8^+$ Т-лімфоцитів з'являються раніше, ніж тканинні макрофаги. Активність хронічного запалення зменшувалася з активацією $CD8^+$ Т-лімфоцитів. Отже, саме $CD8^+$ Т-лімфоцити за допомогою прозапальних цитокінів забезпечують проникнення макрофагів у жирову тканину, паренхіму печінки, їх активацію та підтримують запальний процес. Саме активні чинники, які секретуються макрофагами, викликають прогресування стеатозу та стеатогепатиту, погіршуючи перебіг ЦД2 і підвищуючи ризик макросудинних ускладнень (рис. 1) [11].

До активації гуморальної ланки імунної системи в сукупності із супресією Т-клітинної ланки відбувається активація $CD25^+$ Т-лімфоцитів, які мають здібності спонтанно знешкоджувати як вірус-інфіковані, так і мутаген-трансформовані клітини. $CD25^+$ Т-лімфоцити відіграють важливу

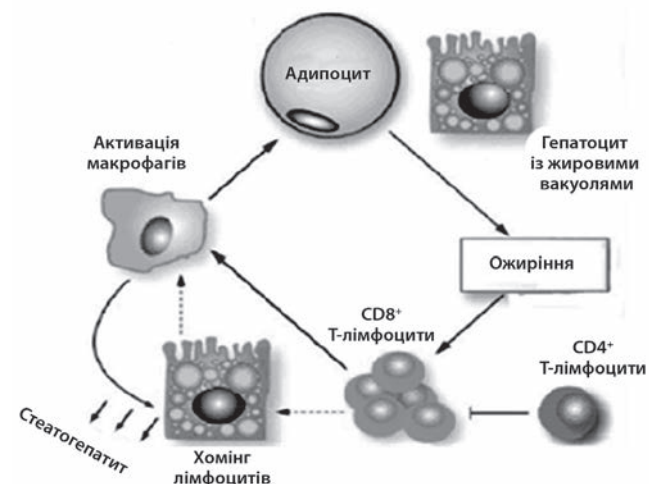


Рис. 1. Роль $CD8^+$ Т-лімфоцитів у патогенезі НАЖХП [11].

роль у формуванні автоімунітету. Неодноразово було показано, що функціональна активність CD25⁺ Т-лімфоцитів регулюється балансом між активуючими та інгібуючими сигналами, що генеруються рецепторами на поверхні печінки. За умов глютоксичності, ліпотоксичності у хворих на ЦД2 і НАЖХП та ожирінням промутагенна активність клітин посилюється на тлі імуносупресії Т-клітинної ланки, а отже, відбувається й активація гуморальної ланки, що провокує розвиток автоімунних захворювань. Існують дані, що в патогенезі інсулінорезистентності відіграє провідну роль автоімунізація до рецепторів інсуліну, але роль імунних змін у цьому процесі вивчено недостатньо.

Водночас багато питань, що стосуються імунних механізмів поєданого розвитку та перебігу ЦД2 і НАЖХП, залишаються остаточно не вирішеними.

Безсумнівно, НАЖХП — це загальнотерапевтична проблема. За НАЖХП підвищується ризик тромбоутворення, провідним патогенетичним механізмом якого є збільшення пулу прозапальних цитокінів, а також наявність проатерогенних дисліпідемій на тлі зниження вмісту адипонектину, який справляє протективну дію. Відомо, що сама по собі НАЖХП — чинник ризику серцево-судинних захворювань, у більшості пацієнтів вона тривалий час перебігає безсимптомно або малосимптомно. Виявлення захворювання часто відбувається випадково на УЗД, а також за результатами подальшого біохімічного обстеження пацієнтів, які на момент звернення не пред'являють скарг, пов'язаних із патологією печінки.

Численними дослідженнями доведено, що на першій стадії НАЖХП відбувається порушення зберігання ліпідів у жировій тканині — розвивається стеатоз печінки [12, 13]. Вміст жиру в печінці прямо корелює зі ступенем інсулінорезистентності, навіть незалежно від маси тіла хворих, а також цей зв'язок обумовлений порушенням пригнічення інсуліном ендогенної продукції глюкози. Пролонгація накопичення жиру в гепатоциті, у свою чергу, викликає появу запальної реакції, а метаболічна активність печінки знижується. Цитокіни та інші сигнальні молекули, а також ядерні рецептори, ліпіди, транскрипційні чинники та ендокринні медіатори викликають дисфунк-

цію клітин і прогресування НАЖХП від стеатозу до фіброзу [14, 15].

Гіперпродукція ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) печінкою та порушення кліренсу викликає гіпертригліцеридемію й є можливим механізмом акумуляції ліпідів у печінці, запальних реакцій, що знижують функціональну активність печінки. Продукція печінкою аполіпопротеїну (апо) В у складі ЛПДНЩ пов'язано з інсулінорезистентністю (ІР) [12, 16]. Наразі молекулярні механізми, що викликають акумуляцію жиру в печінці, остаточно не з'ясовано, але виділяють такі загальні причини: підвищення захоплення ліпідів, збільшення синтезу жирних кислот (ЖК) і зниження їх окислення, порушення синтезу або секреції ліпопротеїнів. Адипоцитокіни, такі як адипонектин, лептин, чинник некрозу пухлин α (TNF- α) тощо, відіграють важливу роль у регуляції метаболізму ліпідів, патогенезі стеатозу та фіброзу печінки [17-21].

Акумуляція вісцерального жиру викликає порушення регуляції функції адипоцитів, включаючи гіпосекрецію адипонектину. Тому саме гіпоадипонектинемія в пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП є значущим чинником ризику розвитку макросудинних катастроф.

На даний час практично відсутні дослідження взаємозв'язку рівня адипонектину в циркуляції на різних стадіях НАЖХП з імунними особливостями та коагуляційними властивостями у хворих на ЦД2.

Метою даного дослідження було вивчення низки імунних параметрів і коагуляційних властивостей периферичної крові у хворих на ЦД2 на різних стадіях НАЖХП; виявлення залежності зазначених показників від рівня адипонектину.

Матеріали та методи

До дослідження було включено 122 хворих на ЦД2 і НАЖХП, яких розподілили на 3 групи залежно від стадії НАЖХП. До I групи увійшли 69 хворих на ЦД2 і НАЖХП на стадії стеатозу; до II — 35 хворих на стадії стеатогепатиту та до III групи — 18 хворих на стадії фіброзу. Середній ІМТ в обстежених у середньому склав $31,59 \pm 0,60$ кг/м²; ОТ/ОБ — $(0,98 \pm 0,01)$.

Стадії НАЖХП встановлювали за даними УЗД і біохімічних показників за World

Оригінальні дослідження

gastroenterology organisation global guidelines (Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis), 2012: стадія стеатозу — посилення ехогенності печінки, зниження звукопровідності ультразвукового сигналу, погіршення візуалізації гілок портальної та печінкових вен, збільшення розмірів печінки; стадія стеатогепатиту — поєднання УЗД ознак жирової дистрофії печінки та лабораторних ознак гепатиту; стадія фіброзу — збільшення щільності печінкової тканини, зміни судин печінки та жовчних протоків і біохімічних параметрів. Наявність вірусного ураження печінки в анамнезі в обстежених була критерієм виключення з дослідження.

Серед обстежених було 60 чоловіків і 62 жінки. Середній вік пацієнтів склав $56,62 \pm 0,83$ року, тривалість ЦД2 — $7,92 \pm 0,61$ року.

У ході обстеження збирали скарги, вивчали анамнез захворювання, у тому числі для виключення алкогольного та медикаментозного ураження печінки. Визначали антропометричні параметри (зріст, вага, окружність талії — ОТ, окружність стегон — ОС та їх співвідношення — ОТ/ОС, ІМТ).

Рівень адипонектину досліджено імуноферментним методом у плазмі крові за допомогою набору EA2500-1 людини Адипонектин ІФА (лабораторна норма 4-16 нг/мл) на біохімічному аналізаторі Stat Fax 3200. Вміст у плазмі крові фібриногену визначали ваговим методом за Рутберг Р.А., фібрину — спектрофотометричним методом за Беліцер В.А. (нормальні показники фібриногену — 2-4 г/л, фібрину — 9-18 мг). Визначення АЧТВ, протромбінового індексу та фібринолітичної активності здійснювали розрахунковим методом.

Для вивчення стану імунної системи в пацієнтів із поєднаною патологією проведено дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл (відсотковий вміст Т-лімфоцитів: Т-лімфоцитів загальних ($CD3^+$), Т-хелперів ($CD4^+$), Т-супресорів ($CD8^+$) і Т-активних лімфоцитів ($CD25^+$). Норма для $CD3^+$ — 50-80%, $CD4^+$ — 33-46%, $CD8^+$ — 17-30% і $CD25^+$ — 12-23%. Також проводили розрахунок імуnoreгуляторного індексу супресії — $CD4^+/CD8^+$ (T_x/T_s), норма — 1,5-2,5.

Значущість відмінностей для нормально-го розподілу даних оцінювали за критерієм

Стьюдента (t). Отримані результати в таблицях і тексті наведено як відносні величини — (%), а також як $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$, де \bar{x} — середнє арифметичне значення, $S_{\bar{x}}$ — статистична похибка середнього арифметичного. Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (r_s). Відмінності вважали значущими за $p < 0,05$. Базу даних сформовано в ліцензійній програмі Excel. Розрахунки проведено за допомогою програми Statistica 6.

Результати та їх обговорення

В обстежених із ЦД2 та ожирінням залежно від стадії НАЖХП встановлено, що рівень адипонектину знижувався із прогресуванням НАЖХП. Тобто, найнижчим рівень адипонектину в сироватці крові був саме на стадії фіброзу (рис. 2).

Отримані дані підтверджуються й результатами досліджень інших авторів [22]. Опубліковано праці, які показали, що в пацієнтів із НАЖХП та ожирінням рівень адипонектину значно нижчий, ніж у хворих з аналогічним ІМТ без НАЖХП.

Відомо, що фібриноген є не лише найважливішим білком прокоагуляційної системи, а й джерелом утворення фібринопептидів, які мають протизапальну активність.

В усіх обстежених із поєднаною патологією підтверджено ознаки мезенхімального запалення та за результатами дослідження коагуляційних властивостей крові виявлено збіль-

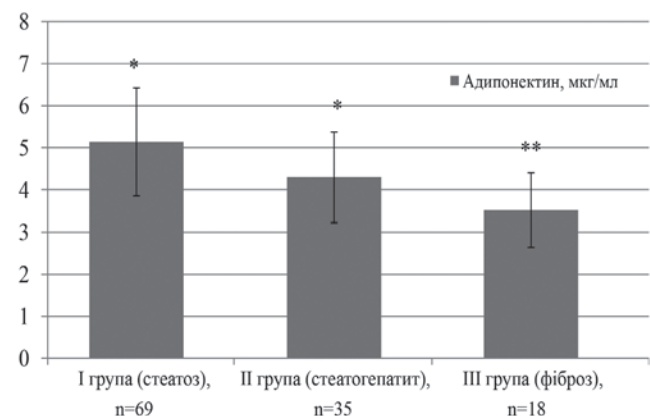


Рис. 2. Рівень адипонектину у хворих на ЦД2 і НАЖХП залежно від її стадії: * — вірогідна різниця з показником I групи ($p < 0,05$); ** — вірогідна різниця з показником III групи ($p < 0,001$).

шення фібринолітичної активності, надто на стадіях стеатозу та стеатогепатиту (табл. 1).

Отже, виявлені зміни вказують на інформативність даного показника коагулограми, оскільки з його збільшенням виникає ризик тромбоутворення в зонах стази крові в ділянці синусоїду та термінальних вен із прогресуванням процесу фіброзу внаслідок підвищення тиску в печінкових венах із наступним розвитком перисинусоїдального набряку з порушенням трофіки гепатоцитів. Вказані патологічні зміни можуть призвести до некрозу гепатоцитів. Раннє виявлення коагуляційних порушень крові з визначенням саме фібринолітичної активності є важливим компонентом діагностики прогресування НАЖХП у хворих на ЦД2.

У Т-клітинній ланці імунітету у хворих на ЦД2 і НАЖХП виявлено збільшення кількості CD4⁺ Т-клітин, які визначають спрямованість імунопатологічної реакції (підвищення вмісту інтерферону- γ , зниження — ІЛ-4, зміна підтримки CD25⁺ Т-активних лімфоцитів) на активацію гуморальної ланки імунної системи, разом із тим кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів була стабільною незалежною від стадії НАЖХП (табл. 2).

Відомо, що CD4⁺ Т-клітини — індуктори імунної відповіді організму на чужорідний антиген, контролюють сталість внутрішнього середовища (антигенний гомеостаз). Підвищення кількості CD4⁺ Т-клітин свідчить про наявність і вираженість хронічного запалення низької інтенсивності та дизрегуляцію адаптивного імунітету на тлі метаболічних порушень.

Таблиця 1. Показники коагулограми у хворих на ЦД2 і НАЖХП ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Група та кількість обстежених		
	I (стеатоз, n=69)	II (стеатогепатит, n=35)	III (фіброз, n=18)
АЧТВ, с	28,04 \pm 0,49	28,08 \pm 0,86	26,36 \pm 0,57 $p_{1-3} < 0,05$
Протромбіновий індекс, %	94,20 \pm 0,73	95,03 \pm 1,4	95,22 \pm 1,07
Фібриноген, г/л	3,00 \pm 0,1	2,77 \pm 0,11	2,84 \pm 0,15
Фібрин, мг	13,36 \pm 0,44	12,45 \pm 0,51	12,82 \pm 0,70
Фібринолітична активність, хв.	262,53 \pm 4,11	238,00 \pm 6,52 $p_{1-2} < 0,01$	244,12 \pm 8,71 $p_{1-3} < 0,01$

Примітка: p — вірогідність різниці за t -критерієм Стьюдента.

Встановлено, що кількість CD8⁺ Т-лімфоцитів була клінічно значуще низькою на стадіях стеатозу та стеатогепатиту, на стадії фіброзу вміст CD8⁺ Т-лімфоцитів підвищувався. На тлі хронічного низькоградієнтного запалення в пацієнтів, хворих на ЦД2 і НАЖХП та ожирінням саме на стадіях стеатозу та стеатогепатиту активність запального процесу в паренхімі печінки була вищою. Наявні метаболічні зміни, висока прозапальна цитокінова активність в умовах поєднання ЦД2, НАЖХП та ожиріння ініціюють активне залучення з крові лімфоцитів до паренхіми печінки.

Безпосередній контакт мутагенного чинника, антитіла із CD8⁺ Т-лімфоцитами супроводжується активацією CD8⁺ Т-лімфоцитів та їх атакою на гепатоцити (пряме Т-клітинне ушкодження), що маніфестує появу гепатиту, підйом активності АЛАТ, цитокінів, у т.ч. і виділення купферовськими клітинами TNF- α . За супутньої гіпоадипонектиемії, в умовах зниження протекторного потенціалу клітини, швидко прогресує НАЖХП і прискорюється перехід до стадії фіброзу. На цій стадії активність запалення в паренхімі печінки знижується, відповідно знижується і рекрутування лімфоцитів у печінку та підвищується кількість CD8⁺ Т-лімфоцитів у плазмі крові. Проте в плазмі крові кількість CD8⁺ Т-лімфоцитів залишається нижчою від нормативних значень, що обумовлено імуносупресією Т-клітинного ланцюга та, відповідно, активацією гуморальної ланки. Зниження кількості, а отже і функціональної активності CD8⁺ Т-лімфоцитів

Таблиця 2. Імунні показники у хворих на ЦД2 і НАЖХП, ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Група та кількість обстежених		
	I (стеатоз, n=69)	II (гепатит, n=35)	III (фіброз, n=18)
ЦІК, Од.	63,33 \pm 8,21	64,00 \pm 3,86	67,67 \pm 1,07
CD3 ⁺ (Т-лімфоцити), %	67,50 \pm 3,46	64,91 \pm 1,80	67,00 \pm 2,15
CD4 ⁺ (Т-хелпери), %	52,25 \pm 4,26	49,27 \pm 3,09	46,80 \pm 2,79
CD8 ⁺ (Т-супресори), %	14,00 \pm 1,33	13,45 \pm 1,80	18,20 \pm 0,86 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
CD25 ⁺ (Т-активні лімф.), %	47,50 \pm 1,73 $p_{1-2} < 0,05$	41,73 \pm 1,60	42,60 \pm 3,22
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (Тх/Тс)	4,42 \pm 0,79	4,36 \pm 0,76	2,60 \pm 0,28 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примітка: ЦІК — циркулюючі імунні комплекси; p — вірогідність різниці за t -критерієм Стьюдента.

Оригінальні дослідження

призводить до стимулюючого впливу $CD4^+$ Т-лімфоцитів, які продукують цитокіни та посилюють активність гуморального ланцюга.

Провідне значення в оцінці стану імунної системи має співвідношення $CD4^+$ Т-лімфоцитів і $CD8^+$ Т-лімфоцитів ($CD4^+/CD8^+$) — імунорегуляторний індекс, його значення $>2,5$ відповідає гіперактивності імунної відповіді. Встановлено підвищення імунорегуляторного індексу в пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП на стадіях стеатозу та стеатогепатиту, але за рахунок збільшення кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів і зниження $CD8^+$ Т-лімфоцитів, що підтверджує активність і напругу імунної відповіді гуморального ланцюга на тлі супресії Т-клітинної ланки імунітету.

За результатами кореляційного аналізу зв'язків рівня проєктивного цитокіну адипонектину з показниками Т-клітинної ланки імунітету встановлено вірогідний негативний зв'язок із $CD25^+$ Т-активними лімфоцитами на стадії стеатогепатиту та фіброзу НАЖХП у хворих на ЦД2, що засвідчує збільшення цитотоксичної активності з прогресуванням захворювання печінки та зниженням протективних властивостей захисного цитокіну — адипонектину (рис. 3).

Вказаних змін на стадії стеатозу не відбувалося, що можна пояснити відсутністю запальних змін на даній стадії та наявністю лише структурних змін в архітектоніці печінки за

даними УЗД. Причому рівень адипонектину на даній стадії може залишатися нормальним або мати тенденцію до незначного зниження.

Проведене дослідження засвідчує протекторну роль адипонектину на тлі низькоградієнтного запалення та існуючої імуносупресії Т-клітинної ланки імунітету у хворих на ЦД2 і НАЖХП та ожирінням. За умов гіпоадипонектинемії на тлі імунної напруги в гуморальному ланцюзі відбуваються зміни фібринолітичних властивостей крові, надто на стадії фіброзу.

Отже, з'ясування патогенетичних взаємозв'язків імунної відповіді та коагуляційних властивостей крові у хворих на ЦД2 і НАЖХП та ожирінням на тлі гіпоадипонектинемії є необхідним для проведення ранньої діагностики дисфункції гепатобіліарної системи, запобігання ризику фібротичних змін печінки внаслідок запалення в гепатоциті, кровотеч і розвитку макросудинних ускладнень.

З метою встановлення ролі адипоцитів як ресурсу імунітету та їх потенційної властивості впливу на імунні реакції та загальний метаболізм необхідні подальші наукові дослідження.

Висновки

1. У хворих на ЦД2, НАЖХП та ожиріння на стадіях стеатозу та стеатогепатиту на підставі зниження кількості $CD8^+$ Т-лімфоцитів і підвищення $CD4^+$ Т-лімфоцитів виявлена активність гуморального ланцюга імунної системи з супресією Т-клітинної ланки.
2. Визначено ризик автоімунного ушкодження клітинних структур, надто на стадіях стеатозу та стеатогепатиту, на підставі підвищення значення імунорегуляторного індексу за рахунок збільшення кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів і зниження — $CD8^+$ Т-лімфоцитів.
3. Встановлено, що на стадії фіброзу кількість $CD8^+$ Т-лімфоцитів клінічно значуще підвищується, що засвідчує максимальну реалізацію цитотоксичної дії в гепатоциті за умов гіпоадипонектинемії.
4. Проведений кореляційний аналіз між показниками рівнів Т-активних лімфоцитів ($CD25^+$) та адипонектину у хворих на ЦД2 і НАЖХП дозволив встановити протективну роль цитокіну — адипонектину на стадіях стеатогепатиту та фіброзу.

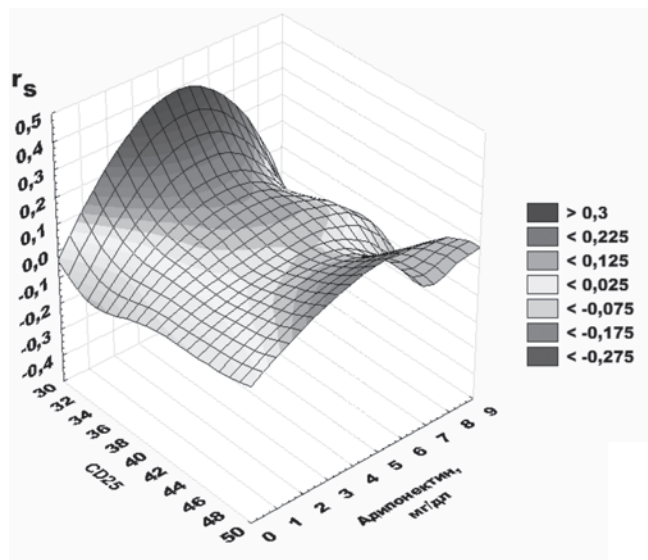


Рис. 3. Математична модель кореляційних зв'язків за Спірманом показників рівня Т-активних лімфоцитів та адипонектину у хворих із різними формами ураження печінки (стеатогепатит, фіброз).

5. Визначено протективна роль адипонектину щодо підвищення можливого ризику кардіальних подій у пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП та ожирінням на підставі встановлення кореляційних взаємозв'язків між його рівнем і фібринолітичною активністю крові.
6. У пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП виявлено підвищення ризику розвитку макросудинних ускладнень на різних її стадіях за умов гіпоадипонектинемії, а саме — зниження фібринолітичної активності крові на стадії фіброзу та підвищення активності цитотоксичної дії лімфоцитів шляхом реалізації дії прозапальних цитокінів, що поглиблює ендотеліальну дисфункцію на стадіях стеатозу та стеатогепатиту. Тому саме наявність НАЖХП є ризиком макросудинних ускладнень за рахунок інтенсивного прогресування атеросклерозу.

Список використаної літератури

1. Diabetes Atlas Seventh Edition [Text] / International Diabetes Federation (IDF). — 2015. — 142 p.
2. Зак К.П., Маньковский Б.Н., Кондрацкая И.Н., Попова В.В., Саенко Я.А., Липская О.Е., Семионова Т.А., Афанасьева В.В. Иммуитет у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим метаболическим синдромом / ожирением. Сообщение 1. Лейкоцитарный состав крови, иммунофенотип лимфоцитов и ультраструктура нейтрофилов // *Эндокринология*. — 2013. — Т. 18, № 1. — С. 27-36. (Zak K.P., Man'kovskiy B.N., Kondratskaya I.N., Popova V.V., Sayenko Ya.A., Lipskaya O. Ye., Semionova T.A., Afanas'yeva V.V. Immunity in patients with type 2 diabetes, and concomitant metabolic syndrome / obesity. Communication 1. Leukocytic blood content, immunophenotype of lymphocytes and neutrophils ultrastructure // *Endokrynolohiya*. — 2013. — Т. 18, № 1. — P. 27-36).
3. Кравчун Н.А., Земляничина О.В., Чернявская И.В. Сравнительный анализ показателей иммунного статуса у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и пациентов с полиэндокринопатиями (СД 1 и 2 типов в сочетании с АИТ) // *Питання експеримент. та клін. медицини*. — 2009. — Т. 2, вип. 13. — С. 45-51. (Kravchun N.A., Zemlyanitsyna O.V., Chernyavskaya I.V. Comparative analysis of the immune status indices in type 1 and type 2 diabetic patients and 2 patients with polyendocrinopathies (type 1 and type 2 in conjunction with AIT) // *Pitannya eksperiment. ta klin. medytyny*. — 2009. — Т. 2, вип. 13. — P. 45-51).
4. Кравчун Н.О., Чернявська І.В., Алексеева І.І. Порівняльний аналіз показників тиреоїдного статусу та рівня інтерлейкіну-4 у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів з аутоімунним тиреоїдитом // *Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Дев'яті Данилевські читання): матеріали наук.* — практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 2-3 берез. 2010 р.). — Харків, 2010. — С. 59-60. (Kravchun N.O., Chernyavs'ka I.V., Aleksëeva I.I. A comparative analysis of thyroid status parameters and level of interleukin-4 in patients with types 1 and 2 diabetes and autoimmune thyroiditis // *Dosyahnennya ta perspektvy eksperymental'noyi ta klinichnoyi endokrynolohiyi (Dev'yati Danyilevski chytannya): materialy nauk.* — prakt. konf. z mizhnar. uchastyu (Kharkiv, 2-3 berez. 2010 r.). — Kharkiv, 2010. — P. 59-60).
5. Кравчун Н.О., Чернявська І.В. Дослідження показників клітинної ланки імунної системи та рівнів інтерлейкіну-6 і лептину у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом // *Перший міжнародний конгрес «Профілактика. Антиейджинг»: матеріали конгресу (Київ, 12-13 жовт. 2011 р.)*. — К., 2011. — С. 42-43. (Kravchun N.O., Chernyavs'ka I.V. Research of indicators in cellular link of immune system and levels of interleukin-6 and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with autoimmune thyroiditis // *Pershyi mizhnarodnyy konhres «Profilaktyka. Antyeidzhynh»: materialy konhresu (Kyiv, 12-13 zhovt. 2011 r.)*. — К., 2011. — P. 42-43).
6. Кравчун Н.О., Чернявська І.В., Земляничина О.В., Темнікова О.А. Активність лептину та інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу в сполученні з аутоімунним тиреоїдитом // *Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали. наук.* — практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 27-28 жовт. 2011 р.). — Харків, 2011. — С. 55-56. (Kravchun N.O., Chernyavs'ka I.V., Zemlyanitsyna O.V., Tyemnikova O.A. The activity of leptin and interleukin-6 in the blood serum of patients with type 2 diabetes in combination with autoimmune thyroiditis // *Endokrynna patolohiya u vikovomu aspekti: materialy. nauk.* — prakt. konf. z mizhnar. uchastyu (Kharkiv, 27-28 zhovt. 2011 r.). — Kharkiv, 2011. — P. 55-56).
7. Кондратюк Е.А., Боднар П.Н., Лисяный Н.И., Бельская Л.Н., Потапова А.И. Цитокиновый статус и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени // *Эндокринология*. — 2015. — Т. 20, № 1. — С. 401-407. (Kondratyuk E.A., Bodnar P.N., Lysanyy N.Y., Bel'skaya L.N., Potapova A.Y. Cytokine status and subpopulation content of lymphocytes in peripheral blood of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease // *Endokrinolohiya*. — 2015. — Vol. 20, № 1. — P. 401-407).
8. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото С.Х., Сенцова Т.Б., Плотнокова О.А., Алексеева Р.И., Шарафетдинов Х.Х., Семенченко И.Ю., Кузнецов В.Д. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением // *Вопросы питания*. — 2012. — Т. 81, № 5. — С. 60-65. (Trushina E.N., Mustafina O.K., Soto S. Kh., Sentsova T.B., Plotnikova O.A., Alekseyeva R.I., Sharafetdinov Kh.Kh., Semenchenko I. Yu., Kuznetsov V.D. Subpopulations content of peripheral blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes and obesity // *Voprosy pitaniya*. — 2012. — Vol. 81, № 5. — P. 60-65).
9. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // *РЖГГН*. — 2007. — № 4. — С. 35-39. (Mamayev S.N., Bagomedova N.V., Bogomolov P.O. Cytokine system in nonalcoholic steatohepatitis // *RZhGGN*. — 2007. — № 4. — P. 35-39).
10. Тронько Н.Д., Зак К.П., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины. — К.: Книга-плюс, 2015. — 488 с. (Tron'ko N.D., Zak K.P., Popova V.V., Butenko A.K. Diabetes. Immunity. Cytokines. — К.: Kniga-plyus, 2015. — 488 p.).
11. Nielsen J.S., Nelson B.H. Tumor-infiltrating B cells and T cells: Working together to promote patient survival // *Oncoimmunology*. — 2012. — Vol. 1, № 9. — P. 1623-1625.
12. Kim C.H., Younossi Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome // *Clev. Clin. J. Med.* — 2008. — Vol. 75, № 10. — P. 721-728.
13. Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V., Czech M.P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 367-377.
14. Wallace T.M., Utzsecneider K.M., Tong G., Carr D.B., Zraika S., Bankson D.D., Knopp R.H., Kahn S.E. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat // *DiabetesCare*. — 2007. — Vol. 30, № 10. — P. 2673-2678.
15. Ran J., Hirano T., Fukui T., Saito K., Kageyama H., Okada K., Adachi M. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance // *Metabolism*. — 2006. — Vol. 55, № 4. — P. 478-488.
16. Bloomgarden Z.T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 1518-1523.
17. Tarantino G., Savastano S., Colao A. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, № 38. — P. 4773-4783.

Оригінальні дослідження

18. Xiaokun D., Neeraj K.S., Songbai L. The roles of leptin and adiponectin. A novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology // *Am. J. Pathol.* — 2005. — Vol. 166, № 6. — P. 1655-1679.
19. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., Eto K., Akanuma Y., Froguel P., Foufelle F., Ferre P., Carling D., Kimura S., Nagai R., Kahn B.B., Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1288-1295.
20. Полторак В.В., Горшунська М.Ю., Красова Н.С. Адипонектин та цукровий діабет 2-го типу (патогенетичні аспекти як підґрунтя для оптимізації антидіабетичної фармакотерапії) // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 5. — С. 95-104. (Poltorak V.V., Horshuns'ka M. Yu., Krasova N.S. Adiponectin and type 2 diabetes mellitus (pathogenic aspects as a basis for optimizing the antidiabetic drug therapy) // *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* — 2014. — № 5. — P. 95-104).
21. Горшунська М.Ю. Загальний та високої молекулярної ваги адипонектин у хворих на цукровий діабет 2 типу з урахуванням статі, глікемічного контролю та ступеня інсулінорезистентності // Проблеми ендокринної патології. — 2012. — № 2. — С. 91-107. (Horshuns'ka M. Yu. General and high molecular weight adiponectin in patients with type 2 diabetes on the basis of gender, degree of glycemic control and insulin resistance // *Problemy endokrynnoi patolohiyi.* — 2012. — № 2. — P. 91-107).
22. Harwood H.J. Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis // *Neuropharmacology.* — 2011. — Vol. 17. — P. 543-556.

(Надійшла до редакції 23.01.2017 р.)

Взаимосвязь уровня адипонектина в циркуляции с иммунными показателями и коагуляционными свойствами периферической крови у больных сахарным диабетом 2-го типа с неалкогольной жировой болезнью печени

И.П. Дунаева, И.В. Чернявская, А.Г. Дорош, Ю.И. Карачентцев

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Резюме. Цель — изучение иммунологических особенностей и коагуляционных свойств периферической крови у больных СД2 с НАЖБП в зависимости от уровня адипонектина и стадии НАЖБП. **Методы.** Обследовано 122 больных СД2 с НАЖБП (62 женщины и 60 мужчин). Больных разделили на 3 группы в зависимости от стадии НАЖБП. Уровень адипонектина определяли иммуноферментным методом. Проводили исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови иммунопероксидантным методом с помощью моноклональных антител (процентное содержание Т-лимфоцитов: Т-лимфоцитов общих (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), Т-супрессоров (CD8⁺) и Т-активных лимфоцитов (CD25⁺). **Результаты.** У пациентов с СД2, НАЖБП и ожирением выявлены изменения иммунного статуса, которые характеризуются иммуносупрессией, увеличением иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺) за счет снижения количества CD8⁺ Т-супрессоров, а также активации CD25⁺ Т-активных лим-

фоцитов на фоне гипoadипонектинемии. **Выводы.** Определены взаимосвязи между изменениями показателей иммунной системы, которые потенцируют хроническое воспаление низкой интенсивности, и составляющими системы коагуляции в зависимости от уровня адипонектина и стадий НАЖБП у пациентов с СД2, что будет способствовать совершенствованию раннего диагностического алгоритма дисфункции гепатобилиарной системы, а в дальнейшем — уменьшению риска развития макросудистых осложнений у данной категории больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, адипонектин, субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, фибринолитическая активность.

Association of circulating adiponectin level with immunological indices and peripheral blood coagulation properties in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease

I.P. Dunaeva, I.V. Chernyavskaya, A.G. Dorosh, Yu.I. Karachentsev

State Institution «V. Danilevskiy Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

Abstract. Aim — to study immunological peculiarities and peripheral blood coagulation properties in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) depending on adiponectin level and NAFLD stage. **Methods.** 122 patients with type 2 DM and NAFLD (62 females and 60 males) were examined. All patients were divided into 3 groups depending on NAFLD stage. Adiponectin levels were determined by immunoassay technique. Peripheral blood lymphocyte subpopulation subsets were determined by immune peroxidation method with monoclonal antibodies (percentage content of T-lymphocytes: total T-lymphocytes (CD3⁺), helper T-lymphocytes (CD4⁺), suppressor T-lymphocytes (CD8⁺) and active T-lymphocytes (CD25⁺). **Results.** Type 2 diabetic patients with NAFLD and obesity demonstrated immune status alterations which are characterized with immune suppression, increased value of immune regulation index (CD4⁺/CD8⁺) due to reduced number of CD8⁺ T-suppressors, and as well CD25⁺ active T-lymphocytes activation at the background of hypoadiponectinemia. **Conclusions.** The association between changes in the immune system potentiating low intensity chronic inflammation, and coagulation system indices depending on adiponectin level, and NAFLD stages in type 2 diabetics will contribute to the improvement of early diagnostic algorithm for hepatobiliary system dysfunction — reducing the risk of the development of macrovascular complications in this cohort of patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, adiponectin, peripheral blood lymphocyte subpopulation subset, fibrinolytic activity.