

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ІНСУЛІНЕМІЇ ТА СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ

О.І. Кочержат

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, ожиріння.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 3 (91). С. 41-48.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.3.91.2019.60

E-mail: oksana.

kocherzhat@gmail.com

Мета роботи — оцінити стан активності ферментів печінки, інсуліно-резистентності (ІР) та мікрозапалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) з метаболічним синдромом (МС) залежно від типу інсулінемії та ступеня ожиріння.

Матеріал і методи. Обстежено 105 хворих на НАЖХП з МС. Залежно від рівня ендogenousого інсуліну (ЕІ) в крові та ступеня ожиріння хворих розподілено на дві групи: I група — 48 осіб з нормальним рівнем ЕІ в крові та нормальною масою тіла: індекс маси тіла (ІМТ=18–24,9 кг/м²); II група — 57 осіб зі спонтанною гіперінсулінемією (ГІ) та ожирінням I—III ступеня (ІМТ>30,0 кг/м²). Контрольна група — 20 практично здорових осіб. Визначали активність аланін- (АлАТ), аспарагін-аміотрансферази (АсАТ), рівень загального білірубину, глюкози, індекс чутливості до інсуліну (ІЧІ), ЕІ та β2-рецепторів інсуліну; рівні прозапального цитокіну ФНП-α, цитокінів лептину та адипонектину.

Результати. Показник НОМА-ІR натще був достовірно підвищеним у хворих обох груп ($p<0,05$). У всіх обстежених виявили достовірне підвищення рівня β2-рецепторів інсуліну. У пацієнтів із нормальним ЕІ та зі спонтанною ГІ в крові рівень β2-рецепторів у 3 та в 5,5 раза ($p<0,05$), відповідно, достовірно перевищував показник у здорових осіб. У хворих зі спонтанною ГІ виявився в 1,8 раза вищим, ніж у хворих з нормальним показником ЕІ в крові та нормальною масою тіла ($p<0,05$).

Аналізуючи рівні АлАТ та АсАТ встановили, що в осіб I групи дані показники коливалися в межах контролю ($p>0,05$), тоді як у пацієнтів II групи рівень АлАТ у 3 рази перевищив контроль ($p<0,05$) та у 2,8 раза — показник у хворих I групи ($p<0,05$) відповідно; а рівень АсАТ — в 1,5 раза порівняно зі здоровими ($p<0,05$) та у 2 рази порівняно з показником I групи ($p<0,05$) відповідно.

Рівень лептину в пацієнтів із нормальним рівнем ЕІ в крові та нормальною масою тіла у 2,3 раза перевищив показник у контролі ($p<0,05$); у пацієнтів зі спонтанною ГІ та ожирінням I—III ступеня — у 2,3 раза порівняно зі здоровими ($p<0,05$), та у 2 рази порівняно з хворими I групи ($p<0,05$), відповідно.

Рівень ФНП-α достовірно підвищений у всіх обстежених хворих. У пацієнтів I групи даний показник на 16,0% перевищив рівень у контролі ($p<0,05$). В осіб II групи показник ФНП-α на 57,5% перевищив рівень контролю ($p<0,05$), та на 36,0% — показник у пацієнтів I групи ($p<0,05$) відповідно. Нами встановлено гіпоадипонектинемію у всіх хворих на НАЖХП на фоні МС, що найбільш виражено у пацієнтів зі спонтанною ГІ та ожирінням I—III ступеня.

Зокрема, у пацієнтів з нормальним рівнем ЕІ та нормальною масою тіла рівень адипонектину виявився вдвічі нижчим за його показник у здорових осіб ($p<0,05$). У свою чергу, в осіб зі спонтанною ГІ та ожирінням показник адипонектину був нижчим у 2,8 раза порівняно з контролем ($p<0,05$) та в 1,4 раза — від показника у пацієнтів I групи ($p<0,05$) відповідно.

Аналіз результатів дослідження системного запалення довів наявність

Оригінальні дослідження

прямого кореляційного зв'язку між спонтанною ГІ та ожирінням I — III ступеня та рівнем лептину в крові ($r=0,5381$; $p=0,0001$).

Висновки. Особливостями неалкогольної жирової хвороби печінки та метаболічного синдрому є тяжкість перебігу та формування інсуліно-резистентності зі спонтанною гіперінсулінемією та ожирінням I — III ступеня. Це характеризується зростанням рівня лептину, $\beta 2$ -рецепторів інсуліну, активності АЛАТ, АсАТ та гіпоадипонектинемією.

Ключевые слова:

неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, инсулино-резистентность, гиперинсулинемия, ожирение.

Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 3 (91). С. 41-48.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИНСУЛИНЕМИИ И СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ

О.И. Кочержак

Цель работы — оценить состояние активности ферментов печени, инсулинорезистентности (ИР) и микровоспаления у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с метаболическим синдромом (МС) в зависимости от типа инсулинемии и степени ожирения.

Материал и методы. Обследовано 105 больных НАЖБП с МС. Больных распределено на две группы: I группа — 48 больных с нормальным уровнем эндогенного инсулина (ЭИ) в крови и нормальной массой тела (ИМТ = 18–24,9 кг/м²); II группа — 57 больных со спонтанной гиперинсулинемией (ГИ) и ожирением I–III степени (ИМТ > 30,0 кг/м²). Контрольная группа — 20 практически здоровых лиц. Определяли активность трансаминаз, уровень общего билирубина, глюкозы, индекса чувствительности к инсулину (ИЧИ), эндогенного инсулина (ЭИ), $\beta 2$ -рецепторов инсулина, ФНО- α , лептина и адипонектина.

Результаты. У больных с нормальным ЭИ и со спонтанной ГИ в крови уровень $\beta 2$ -рецепторов в 3 и в 5,5 раза ($p < 0,05$), соответственно, достоверно превышал показатель у здоровых лиц. У пациентов II группы уровень АЛАТ в 3 раза превысил контроль ($p < 0,05$) и в 2,8 раза — показатель у больных I группы ($p < 0,05$) соответственно; а уровень АсАТ — в 1,5 раза по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$) и в 2 раза по сравнению с показателем I группы ($p < 0,05$) соответственно. Уровень лептина у больных I группы в 2,3 раза превысил показатель в контроле ($p < 0,05$); у пациентов II группы — в 2,3 раза по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$), и в 2 раза по сравнению с больными I группы ($p < 0,05$) соответственно. У пациентов I группы уровень ФНО- α на 16,0% превысил уровень в контроле ($p < 0,05$). У больных II группы показатель ФНО- α на 57,5% превысил уровень контроля ($p < 0,05$), и на 36,0% — показатель у больных I группы ($p < 0,05$) соответственно. Установлено гипoadипонектинемия у всех больных, что было наиболее выражено у пациентов II группы. Выявлено наличие прямой корреляционной связи между спонтанной ГИ, ожирением I–III степени и уровнем лептина в крови ($r=0,5381$, $p=0,0001$).

Выводы. Особенности неалкогольной жировой болезни печени и метаболічного синдрому являются тяжесть течения и формирования инсулинорезистентности со спонтанной гиперинсулинемией и ожирением I–III степени. Это характеризуется ростом уровня лептина, $\beta 2$ -рецепторов инсулина, активности АЛАТ, АсАТ и гипoadипонектинемией.

Keywords: *nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, obesity.*

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 3 (91). P. 41-48.

CLINICAL-FUNCTIONAL FEATURES OF THE NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON TYPE OF INSULINEMIA AND CLASS OF OBESITY

O. I. Kocherzhat

The aim was to evaluate the activity of liver enzymes, insulin resistance (IR) and micro-inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and with metabolic syndrome (MS), depending on the type of insulinemia and the degree of obesity.

Material and methods. *The study involved 150 patients with NAFLD and MS. Depending on the level of endogenous insulin (EI) in the blood and the degree of obesity patients were divided into two groups: I group — 48 patients with normal level of EI in blood and normal body weight (BMI = 18–24,9 kg/m²); II group — 57 patients with spontaneous hyperinsulinemia (SH) and class I – III obesity (BMI > 30,0 kg/m²). Control group — 20 practically healthy persons. The activity of alanine (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, glucose, index of insulin sensitivity, EI and β 2-receptor of insulin, proinflammatory cytokine TNF- α , leptin cytokines and adiponectin levels were determined.*

Results. *The HOMA-IR was significantly increased in both groups ($p < 0,05$). All patients showed a significant increase in insulin β 2-receptors. In patients with normal EI and with SH blood glucose levels, β 2-receptor levels in 3 and 5,5 times ($p < 0,05$), respectively, were significantly increased compared with control. In patients with spontaneous hyperinsulinemia it was 1,8 times higher than in patients with normal EI in blood and body weight ($p < 0,05$).*

Analyzing the levels of ALT and AST, it was found that in patients of Group I, the data varied within the control ($p > 0,05$), whereas in patients of Group II, ALT levels in 3 times exceeded control ($p < 0,05$) and in 2,8 times — the level in patients of Group I ($p < 0,05$) respectively; and the level of AST was greater in 1,5 times than in control ($p < 0,05$) and in 2 times compared with Group I ($p < 0,05$).

The level of leptin in patients with normal levels of EI in the blood and normal body mass exceeded this index in the control in 2,3 times ($p < 0,05$). In patients with SH and class I – III obesity — in 2,3 times compared with control group ($p < 0,05$), and in 2 times compared with patients of group I ($p < 0,05$).

The level of TNF- α was significantly increased in all patients. In patients of Group I, this indicator exceeded the control level by 16,0% ($p < 0,05$). In patients of Group II, the TNF- α was greater compared with control group on 57,5% ($p < 0,05$) and on 57,5% compared with patients of Group I ($p < 0,05$).

We have established hypoadiponectinemia in all patients with NAFLD in the background of MS, which was most pronounced in patients with spontaneous HI and class I – III obesity.

In particular, in patients with normal levels of EI and normal body weight, the level of adiponectin was twice lower than in healthy persons ($p < 0,05$). In patients with spontaneous hyperinsulinemia and obesity, the adiponectin was in 2,8 times lower than in control ($p < 0,05$) and in 1,4 times compared with patients in Group I ($p < 0,05$).

A direct correlations between spontaneous hyperinsulinemia, class I – III obesity and the level of leptin ($r = 0,5381$; $p = 0,0001$) were found.

Conclusions. *The features of NAFLD and MS are the severity of the course and the formation of IR with spontaneous hyperinsulinemia and class I – III obesity. It is characterized by an increase in the level of leptin, β 2-receptors of insulin, activity of ALT, AST and hypoadiponectinemia.*

Оригінальні дослідження

Вступ. Проблема розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на теперішній час є однією з найбільш важливих і актуальних проблем внутрішньої медицини [1, 2].

У розвинених країнах НАЖХП є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки і трапляється від 17–33%, а неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) виявляється у 2–3% загальної популяції [3]. За даними ряду авторів, при первинному обстеженні хворих вже у 30–40% осіб з НАСГ виявляється фіброз печінки [2]. Упродовж 5–10 років 20–25% випадків НАСГ може прогресувати до цирозу печінки, з них 30–40% пацієнтів помирають від його ускладнень [4, 5].

НАЖХП може бути самостійною патологією, але в більшості випадків це захворювання асоціюється з ожирінням та інсулінорезистентністю (ІР) [6, 7].

Серед порушень метаболізму при ожирінні, що сприяють розвитку неалкогольного жирового захворювання печінки, основними є ІР, збільшення запасів жирних кислот у печінці, дисліпідемія [8].

Патогенетичною основою НАЖХП є феномен ІР і зміна профілю гормонів – регуляторів жирового обміну (лептину, адипонектину та ін.). Зниження чутливості периферичних тканин, перш за все м'язів і білої жирової тканини до інсуліну – периферична ІР – супроводжується розвитком гіперглікемії і/чи гіперінсулінемії. Ожиріння, ІР, порушення ліпідного та вуглеводного обмінів характерне для МС [9, 10, 11]. За цих умов може формуватись простий стеатоз печінки або НАСГ.

Важлива роль механізмів – прозапального цитокіну ФНП- α , цитокінів лептину та адипонектину. Проте патогенетичні механізми взаємозв'язків β 2-рецепторів інсуліну, ФНП- α , лептину, адипонектину та ІР і ожиріння залишаються не до кінця вивченими [12, 13].

Тому проблема вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу НАЖХП з МС на фоні ІР та ожиріння є актуальною для внутрішньої медицини.

Мета роботи. Оцінити стан активності ферментів печінки, ІР, та мікрозапалення у хворих на НАЖХП з МС залежно від типу інсулінемії та ступеня ожиріння.

Матеріал і методи. Обстежено 105 хворих на НАЖХП (63 чоловіки, 42 жінки), віком (67,11 \pm 3,11) років. Залежно від рівня ендogenous інсуліну (ЕІ) у крові та ступеня ожиріння пацієнтів розподілено на дві групи. До I групи з нормальним рівнем ЕІ в крові та нормальною масою тіла: індекс маси тіла (ІМТ)=18-24,9 кг/м²) увійшли 48 хворих на НАЖХП з МС. До II групи зі спонтанною гіперінсулінемією (ГІ) та ожирінням I-III ступеня (ІМТ>30,0 кг/м²) – 57 хворих на НАЖХП з МС. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України №826 від 06.11.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [14], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [15], Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації

з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [13]. Діагноз МС встановлювали за критеріями The National Cholesterol Education Program (NCEP) [4], на основі наявності будь-яких трьох або більше із наступних критеріїв: 1) наявність абдомінального ожиріння за величиною окружності талії (ОТ) ОТ >102 см у чоловіків, >88 см у жінок; 2) рівень тригліцеридів у сироватці крові \geq 1,7 ммоль/л; 3) рівень АТ \geq 130/85 мм рт.ст.; 4) рівень ліпопротеїдів високої щільності <1,04 ммоль/л у чоловіків, <1,29 ммоль/л у жінок; 5) рівень глюкози в сироватці крові \geq 6,1 ммоль/л.

Критеріями виключення із дослідження були наявність позитивних сироваткових маркерів вірусних гепатитів, зловживання етанолом, тяжкі хронічні захворювання легень, нирок, цукровий діабет, інфаркт міокарда менш ніж за 6 місяців до початку дослідження, серцева недостатність ПБ-III стадії, ФК III-IV (NYHA), захворювання системи крові, системні захворювання сполучної тканини.

Усім хворим проведено загальноклінічне фізикальне обстеження (скарги, анамнез хвороби та життя, аналіз об'єктивного статусу), визначення антропометричних показників (зріст, маса тіла, ОТ, ІМТ).

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю ферментів цитолізу (аланін- (АлАТ), аспарагін-амінотрансферази (АсАТ)) та рівень загального білірубіну згідно зі стандартними лабораторними методиками.

Про ступінь ІР судили за показниками глюкози, індексом чутливості до інсуліну (ІЧІ) – глюкозооксидазним методом, ЕІ та β 2-рецепторів інсуліну – імуноферментним методом за допомогою набору «Elisa», Німеччина та показник НОМА-ІР за формулою:

НОМА-ІР = інсулін натще (мкОд/мл) · глюкоза натще (ммоль/л)/22,5.

Наявність системного запалення визначали за рівнем прозапального цитокіну ФНП- α , цитокінів лептину та адипонектину – імуноферментним методом на аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic Pasteur, France) з використанням наборів фірми Human Sex-depend test, тести «Elisa», Німеччина.

Отримані результати обробляли статистично за допомогою програмного забезпечення — табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica 10.0 (StatSoft, США). Розраховували основні статистичні параметри: середню арифметичну (М) та її середню похибку ($\pm m$), коефіцієнт достовірності (р). Проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – r.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено чіткі клінічні, лабораторні та інструментальні характеристики МС у хворих на НАЖХП, залежно від рівня ЕІ в крові та ІМТ. Для хворих на НАЖХП і МС були властиві найвищі показники ІМТ, ОТ та функціонального стану печінки.

Аналіз показників стану ІР (табл. 1) показав, що у всіх обстежених осіб рівень глюкози в крові натще коливався в межах норми (р>0,05). Рівень ЕІ дозво-

лив поділити всіх обстежених хворих на дві групи. У пацієнтів I групи рівень ЕІ в крові натще коливався на рівні контролю ($p > 0,05$). У пацієнтів II групи виявився достовірно підвищеним: у 5,5 раза порівняно зі

здоровими ($p < 0,05$) та в 5,8 раза – з особами I групи ($p < 0,05$) відповідно.

Показник НОМА-IR натще був достовірно підвищеним у пацієнтів обох груп ($p < 0,05$). В осіб із нормаль-

Таблиця 1
Показники стану інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з метаболічним синдромом залежно від типу інсулінемії та ступеня ожиріння

Показники	Контроль (n =20)	Хворі з нормальним рівнем ЕІ в крові та нормальною масою тіла I група (n=48)	Хворі зі спонтанною ГІ та ожирінням I-III ст. II група (n=57)
Глюкоза, ммоль/л	4,21 ± 0,17	4,35±0,12	4,62 ± 0,13
ЕІ, мкОд/мл	10,60± 2,40	9,87 ± 2,12	56,87±9,61* §
НОМА-IR	1,73 ± 0,26	2,77 ± 0,12*	6,05 ± 1,11* §
ІЧІ натще	0,015±0,005	0,014±0,002	0,005±0,002
β2-рецептори інсуліну, нг/мл	4,53 ± 1,63	14,22±3,05*	25,11±5,17* §

Примітки: 1. * – достовірність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$);

2. § – достовірність різниці порівняно з хворими I групи ($p < 0,05$).

ним ЕІ в крові та нормальною масою тіла НОМА-IR в 1,6 раза перевищував рівень здорових ($p < 0,05$), що свідчить про вираженість ІР в умовах натще й відображає відповідь β-клітин підшлункової залози на енергетичний стрес.

У пацієнтів зі спонтанною ГІ та ожирінням індекс НОМА-IR у 3,5 раза перевищував показник у контролі ($p < 0,05$), та у 2,2 раза порівняно з особами I групи ($p < 0,05$) відповідно, що розцінювалося нами як формування ІР при наявності ожиріння.

Встановлено, що в осіб I групи показник ІЧІ натще відповідав показнику в контролі ($p > 0,05$). При спонтанній ГІ та ожирінні I-III ступеня рівень ІЧІ був нижчим у 3 рази порівняно з показником у здорових ($p < 0,05$) та в 2,8 раза порівняно з показником у пацієнтів з нор-

мальним рівнем ЕІ та нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Аналіз індивідуальних показників рівня β2-інсулінових рецепторів. У всіх обстежених осіб виявили достовірне підвищення рівня β2-рецепторів інсуліну.

В осіб із нормальним ЕІ та зі спонтанною ГІ в крові рівень β2-рецепторів у 3 та в 5,5 раза ($p < 0,05$), відповідно, достовірно перевищував показник у здорових осіб. У пацієнтів зі спонтанною ГІ виявився в 1,8 раза вищим, ніж в осіб із нормальним показником ЕІ в крові та нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

З метою вивчення відповіді печінки на підвищення рівня ЕІ в крові та ожиріння при МС проведено аналіз показників функціонального стану печінки залежно від типу інсулінемії (табл. 2).

Нами встановлено, що у групі осіб із нормальними

Таблиця 2
Показники функціонального стану печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з метаболічним синдромом залежно від типу інсулінемії та ступеня ожиріння

Показники	Контроль (n =20)	Хворі з нормальним рівнем ЕІ в крові та надмірною масою тіла I група (n=48)	Хворі зі спонтанною ГІ та ожирінням I-III ст. II група (n=57)
Загальний білірубін, ммоль/л	9,50±1,02	10,20±1,03	13,15±1,11*§
АЛАТ, ммоль/л	0,30±0,06	0,33±0,13	0,94±0,05*§
АсАТ, ммоль/л	0,35±0,08	0,36±0,11	0,71±0,21*§

Примітки: 1. * – достовірність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$);

2. § – достовірність різниці порівняно з хворими I групи ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

рівнями ЕІ та маси тіла показник загального білірубину в крові коливався в межах норми ($p > 0,05$), у пацієнтів зі спонтанною ГІ та ожирінням на 38,4% перевищив рівень у контролі та показник у хворих І групи ($p < 0,05$) відповідно.

Аналізуючи активність АЛАТ та АсАТ встановили, що в осіб І групи дані показники коливалися в межах контролю ($p > 0,05$), тоді як у пацієнтів ІІ групи активність АЛАТ у 3 рази перевищувала контроль ($p < 0,05$) та у 2,8 рази – показник у хворих І групи ($p < 0,05$) відповідно; а активність АсАТ – в 1,5 рази порівняно зі здоровими ($p < 0,05$) та в 2 рази порівняно з показником І групи ($p < 0,05$) відповідно.

Підвищення активності АсАТ, АЛАТ та рівня загального білірубину в сироватці крові свідчать про пошкодження і некроз гепатоцитів, розвиток синдрому цитолізу, особливо в пацієнтів зі спонтанною ГІ та

ожирінням І-ІІІ ступеня.

Враховуючи, що біла жирова тканина є важливим ендокринним органом, який пов'язує головний мозок з периферичною тканиною через секрецію цитокину ФНП- α , адипоцитокінів лептину та адипонектину, тому важливою патогенетичною ланкою МС вважається порушення цитокинового спектра крові.

Аналізуючи рівні адипоцитокінів та ФНП- α (табл. 3), виявили аналогічну закономірність. Для всіх обстежених хворих на НАЖХП з МС є характерним достовірне підвищення показників лептину та ФНП- α . Зокрема, рівень лептину у хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові та нормальною масою тіла у 2,3 рази перевищив показник у контролі ($p < 0,05$), а в пацієнтів зі спонтанною ГІ та ожирінням І-ІІІ ступеня – у 2,3 рази порівняно зі здоровими ($p < 0,05$), та в 2 рази порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 3

Показники системного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з метаболічним синдромом залежно від типу інсулінемії та ступеня ожиріння

Показники	Контроль (n=20)	Хворі з нормальним рівнем ЕІ в крові та надмірною масою тіла І група (n=48)	Хворі зі спонтанною ГІ та ожирінням І-ІІІ ст. ІІ група (n=57)
Лептин, нг/мл	21,08 \pm 7,48	48,12 \pm 2,11*	93,25 \pm 2,13*§
ФНП- α , пг/мл	21,73 \pm 0,45	25,17 \pm 0,31*	34,23 \pm 0,32*§
Адипонектин, мкг/мл	1,22 \pm 0,22	0,61 \pm 0,05*	0,44 \pm 0,05*§

Примітки: 1. * – достовірність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$);
2. § – достовірність різниці порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$).

Експресія ФНП- α найбільш виражена у групі хворих зі спонтанною ГІ та ожирінням, тому що ФНП- α зумовлює не тільки пошкодження гепатоцитів, але і розвиток ІР. Відомо, що при ожирінні з ліпоцитів під впливом ліпопротеїналіпази вивільняється надмірна кількість жирних кислот, які знижують чутливість печінки та інших тканин до інсуліну за рахунок порушень у пострецепторній передачі інсулінового сигналу.

Рівень ФНП- α був достовірно підвищеним у всіх обстежених хворих. У пацієнтів І групи даний показник на 16,0% перевищив рівень у контролі ($p < 0,05$). У хворих ІІ групи показник ФНП- α на 57,5% перевищив рівень контролю ($p < 0,05$), та на 36,0% – показник у пацієнтів І групи ($p < 0,05$) відповідно.

Нами встановлено гіпоадипонектинемію у всіх хворих на НАЖХП на фоні МС, що було найбільш виражено в пацієнтів зі спонтанною ГІ та ожирінням

І-ІІІ ступеня.

У пацієнтів із нормальним рівнем ЕІ та нормальною масою тіла рівень адипонектину виявився вдвічі нижчим за його показник у здорових осіб ($p < 0,05$). У свою чергу, в осіб зі спонтанною ГІ та ожирінням показник адипонектину був нижчим у 2,8 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$) та в 1,4 рази – від показника у пацієнтів І групи ($p < 0,05$) відповідно.

Аналіз результатів дослідження системного запалення довів наявність прямого кореляційного зв'язку між спонтанною ГІ та ожирінням І – ІІІ ступеня та рівнем лептину (рис.) у крові ($r=0,5381$; $p=0,0001$).

Встановлено, що при ожирінні має місце лептино-резистентність, яка створює порочне коло: гіперлептинемія – гіперінсулінемія / лептинорезистентність – інсулінорезистентність.

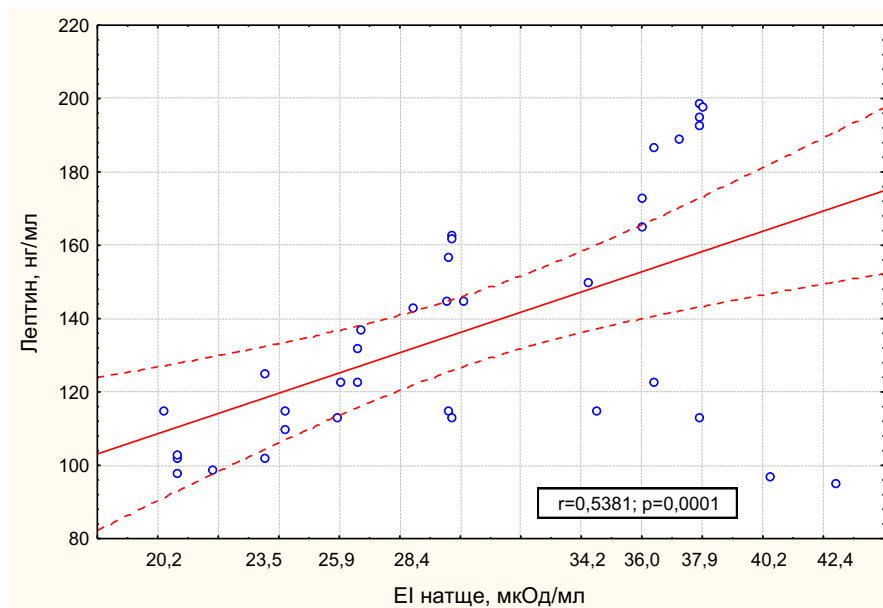


Рис. Кореляційна залежність між спонтанною гіперінсулінемією і ожирінням I-III ступеня та лептином

Висновки. Клініко-функціональними особливостями неалкогольної жирової хвороби печінки та метаболічного синдрому є тяжкість перебігу та формування інсулінорезистентності зі спонтанною гіперінсулінемією та ожирінням I-III ступеня, що характеризується зростанням рівня лептину, $\beta 2$ -рецепторів інсуліну, активності АЛат, АсАт та гіпоадипонектинемією. Враховуючи, що гіперінсулінемія є предиктором інсулінорезистентності, гіпоадипонектинемія може бути її маркером. Підвищення активності АЛат, АсАт та рівень загального білірубину є чутливими рутинними маркерами інсулінорезистентності особливо в осіб зі спонтанною гіперінсулінемією та ожирінням. Зростання активності АЛат і АсАт > 2 , вважається ознакою тяжкого перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та розглядаються як предиктори прогресування метаболічного синдрому.

Перспективи подальших досліджень. Аналіз показників системного запалення у хворих на НАЖХП у поєднанні з МС під впливом лікування залежно від типу інсулінемії та ступеня ожиріння.

Список літератури

1. Ткач СМ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;1:60–71.
2. Stål P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. World J Gastroenterol. 2015; 21(39): 11077–87. doi:10.3748/wjg.v21.i39.11077.
3. Hurjui DM, Nita O, Graur LI, Micalache L. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi. 2012;116(3):692–99.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA: The J. of the American Med. Assoc. 2001;285(19):2486–97.
5. Dulai P, Sirlin C, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive

quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. J. of Hepatology. 2016;65(5):1006–16.

6. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. Hepatology. 2015;62(6):1723–30.
7. Koroglu E, Canbakan B, Atay K. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease. The Turkish J. of Gastroenterology. 2016;27(4):361–66.
8. Яринич ЮМ. Маркери функціонування гепатоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію, ожиріння та метаболічний синдром. Буковинський медичний вісник. 2016;20(1):188–92.
9. Амбросова ТМ. Метаболічний синдром: адипокінова теорія патогенезу. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013;13(4):215–20.
10. HJ Li, CP Li, Zhang C. Association of Adiponectin gene polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease. Int J Clin Experim Med. 2015;16(10):601–09.
11. Бабак ОЯ, Курінна ОГ. Вплив немедикаментозного лікування на антропометричні показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням. Сучасна гастроентерологія. 2016;6(92):18–23.
12. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA. 2015; 313:2263–73. doi: 10.1001/jama.2015.5370.
13. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Diabetologia. 2016; 59: 1121–40.
14. Наказ міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «неалкогольний стеатогепатит». Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf.
15. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки», 2014. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf.

References

1. Ткач СМ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія [Non-alcoholic fatty liver disease: prevalence, natural course, modern approaches to diagnosis and treatment]. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;1:60–71. (in Ukrainian).

Оригінальні дослідження

2. Stål P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(39): 11077–87. doi:10.3748/wjg.v21.i39.11077.
3. Hurjui D, Nita O, Graur L, Micalache L. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi.* 2012;116(3):692–99.
4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Med Association.* 2001;285(19):2486–97.
5. Dulai P, Sirlin C, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J. of Hepatology.* 2016;65(5):1006–16.
6. Younossi Z, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology.* 2015;62(6):1723–30.
7. Koroglu E, Canbakan B, Atay K, Hatemi I, Tuncer M, Dobrucali A. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease. *The Turkish J. of Gastroenterology.* 2016;27(4):361–66.
8. Yarynych YuM. Markery funktsionuvannya hepatotsytiv u khvorykh na arterialnu hipertenziiu, ozhyrinnia ta metabolichnyi syndrom [Markers of hepatocyte function in patients with arterial hypertension, obesity and metabolic syndrome]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 2016;20(1):188–92. (in Ukrainian).
9. Ambrosova TM. Metabolichnyi syndrom: adypokinova teoriia patohenezu [Metabolic Syndrome: Adipokin Theory of Pathogenesis]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny.* 2013;13(4):215–20. (in Ukrainian).
10. Zhou Y, Zhang Z, Nie Y, Cao J, Cao C, Li Y. Association of adiponectin gene variation with progression of nonalcoholic fatty liver disease: A 4-year follow-up survey. *J. of Digestive Diseases.* 2015;16(10):601–9.
11. Babak Ola, Kurinna OH. Vplyv nemedykamentoznoho likuvannya na antropometrychni pokaznyky patsientiv iz nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky ta ozhyrinniam [Influence of non-medicated treatment on anthropometric indices of patients with non-alcoholic fatty liver disease and obesity]. *Suchasna gastroenterologhiia.* 2016; 6 (92): 18–23. (in Ukrainian).
12. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313:2263–73. doi: 10.1001/jama.2015.5370.
13. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. of Hepatology.* 2016;64(6):1388–1402.
14. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 06 lystopada 2014 roku № 826 «Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy “nealkoholnyi steatohepatyt»». Rezhym dostupu: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf.
15. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh “Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky”, 2014. Rezhym dostupu: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf.

Відомості про автора:

Кочержат Оксана Ігорівна — к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М. М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

Сведения об авторе:

Кочержат Оксана Игоревна — к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины стоматологического факультета имени профессора М. Н. Бережницкого Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск, Украина.

Information about the author:

Kocherzhat Oksana Igorivna — Ph.D., Associate Professor, Department of Internal Medicine of the Faculty of Dentistry named after Professor MM Berezhnitsky, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

*Надійшла до редакції 03.05.2019
Рецензент — проф. Волошин О.І.
© О.І. Кочержат, 2019*