



О.В. Огнева

Харківський національний медичний університет

## Взаємозв'язок фактора некрозу пухлин $\alpha$ й лептину та їхній вплив на функцію печінки у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

### Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, індекс маси тіла, фактор некрозу пухлин альфа, лептин.

Проблема розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) є однією з найважливіших проблем внутрішньої медицини. Вона має загальномедичне і соціальне значення. НАЖХП залишається найчастішою нозологією серед хронічних захворювань печінки в усіх країнах [4]. До найважливіших чинників ризику розвитку цієї патології належать ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет (ЦД) 2 типу [2, 9]. Існують дані про генетичні чинники виникнення цього захворювання [13]. Поширеність НАЖХП серед людей, які страждають на ожиріння та ЦД 2 типу, становить понад 90 % [4].

НАЖХП включає спектр клініко-морфологічних змін паренхіми печінки: стеатоз (жирова дистрофія), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) — запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів та фіброз, які можуть спричинити розвиток стеатогенного цирозу печінки.

Жирова тканина є органом, який виконує низку ендокринних, паракринних і аутокринних функцій [3, 9]. Адипоцитокіни (адипокіни, ліпоцитокіни) — група поліпептидних гормонів, які синтезуються клітинами жирової тканини і на центральному та периферичному рівнях регулюють функції різних органів і тканин. Доведено, що адипоцитокіни беруть безпосередню участь у патогенетичних механізмах розвитку стеатозу

печінки [11], а за їх рівнем у сироватці крові можна визначити стадію НАЖХП [4, 10, 11].

За результатами деяких досліджень встановлено наявність тісного зв'язку між рівнем лептину у сироватці крові, фактором некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ) та розвитком фіброзу печінки [8, 10]. За результатами робіт, присвячених вивченню клітинних і молекулярних механізмів, які лежать в основі профіброгенних ефектів лептину, цей адипокін чинить біологічний вплив на різні групи клітин, зокрема на клітини Купфера, синусоїдальні ендотеліоцити та міофібробластоподібні клітини. Він підсилює фагоцитарну активність і продукцію цитокінів купферівськими клітинами і макрофагами, стимулює проліферацію ендотеліоцитів [12]. Крім того, лептин чинить прямий вплив на стелатні клітини печінки. Під впливом лептину зменшується розпад фібротичного екстрацелюлярного матриксу, що також є характерним для фіброгенного процесу [7]. Вплив ФНП- $\alpha$  на функцію печінки здійснюється за рахунок його здатності виявляти цитотоксичну дію та стимулювати процеси апоптозу [5]. На тлі ожиріння ФНП- $\alpha$  посилює активність і продукцію лептину [5, 6]. Необхідні подальші дослідження для вивчення впливу зазначених чинників на властивості клітин печінки.

Мета роботи — вивчення взаємозв'язків між плазмовою концентрацією лептину і ФНП- $\alpha$  та

їхнього впливу на функціональний стан печінки у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від індексу маси тіла.

### Матеріали та методи

В умовах гастроентерологічного та ендокринологічного КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» обстежено 70 хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу віком від 40 до 62 років. Хворих розподілено на 2 підгрупи: 1 підгрупу склали 20 осіб з НАЖХП, ЦД 2 типу та нормальною масою тіла, 2 підгрупу — хворі на НАЖХП, ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням. Верифікацію патологічних станів здійснювали згідно з класифікаціями МКХ-10 та ВООЗ. У всіх хворих визначали показники функціонального стану печінки, індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, обвід талії та стегон.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, порівнянних за віком.

Для верифікації діагнозу ЦД застосовували біохімічні методи дослідження, які дають змогу оцінити стан вуглеводного обміну за допомогою стандартних загальноприйнятих методик [1].

Згідно з індексом Кетле, нормальною є маса тіла при ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, діагноз «ожиріння» встановлювали хворим при ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. У пацієнтів з ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> констатовано абдомінальне ожиріння відповідно до загальноприйнятих критеріїв (обвід талії  $> 94$  см у чоловіків та  $> 80$  см у жінок).

Для верифікації діагнозу НАЖХП використовували біохімічні (із застосуванням наборів реактивів Das spectroMed (Молдова)) та інструментальні методи дослідження функціонального стану печінки. Білоксинтезуючу функцію печінки оцінювали шляхом визначення рівня загального білка у сироватці крові спектрофотометричним біуретовим методом та білкових фракцій — турбометричним методом. Для дослідження ферментного обміну визначали активність амінотрансфераз (аспартатамінотрансферазу (АСТ), аланінамінотрансферазу (АЛТ)) у сироватці крові кінетичним УФ-методом. Пігментний обмін (рівень загального білі-

рубіну та його фракцій) досліджували за допомогою методу Єндрашика та Гроффа з кофеїновим реагентом. Вміст лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові визначали кінетичним методом з діетаноламіном.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

Рівень лептину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів DRG (Німеччина), ФНП- $\alpha$  — імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Вектор-бест» (Росія).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакетів програм Biostat і Statistica.

### Результати та обговорення

Згідно з даними, наведеними в табл. 1, рівень лептину та ФНП- $\alpha$  значно підвищувався у хворих з НАЖХП та ЦД 2 типу і був максимально високим у хворих за наявності ожиріння, що свідчило про вірогідну участь цих адипокінів у патогенезі формування НАЖХП у поєднанні з порушенням вуглеводного обміну і прогресуванням за наявності ожиріння [9, 11].

Дисперсійний аналіз виявив високу ( $p < 0,001$ ) вірогідність різниці у показниках адипокінів між усіма дослідженими групами.

У хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу показники пігментного та ферментного обмінів погіршувалися (табл. 2), при дисперсійному аналізі виявлено вірогідну ( $p < 0,001$ ) різницю при порівнянні не лише обох досліджуваних груп з групою контролю, а й між 1-ю та 2-ю підгрупами хворих. Найбільш виражені порушення пігментного та ферментного обмінів спостерігали у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням.

У хворих на НАЖХП з порушенням вуглеводного обміну та підвищенням ІМТ погіршувалися показники, які відображують білоксинтезуючу функцію печінки (табл. 3). Дисперсійний аналіз виявив вірогідну ( $p < 0,001$ ) різницю при порівнянні всіх показників білкового обміну у досліджуваних групах з такими групи контролю, а також між 1-ю та 2-ю підгрупами хворих.

Таблиця 1. Вміст адипокінів у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від ІМТ

Показник	Контрольна група (n = 20)	1-ша підгрупа (n = 20)	2-га підгрупа (n = 50)
Лептин, нг/мл	5,02 $\pm$ 0,16	12,76 $\pm$ 0,51*	21,02 $\pm$ 0,32**
ФНП- $\alpha$ , пкг/мл	24,19 $\pm$ 1,06	86,4 $\pm$ 1,21*	96,65 $\pm$ 0,72**

Примітка. \* Різниця з групою контролю статистично значуща ( $p < 0,001$ ).

\*\* Різниця з 1-ю підгрупою статистично значуща ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 2. Показники ферментного та пігментного обміну у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від ІМТ

Показник	Контрольна група (n = 20)	1-ша підгрупа (n = 20)	2-га підгрупа (n = 50)
АЛТ, ммоль/л	0,46 ± 0,01	0,81 ± 0,01*	0,86 ± 0,01**
АСТ, ммоль/л	0,41 ± 0,01	0,67 ± 0,01*	0,73 ± 0,01**
ЛФ, ВЕ	1,72 ± 0,06	4,79 ± 0,11*	6,50 ± 0,07**
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,37 ± 0,15	14,19 ± 0,20*	16,12 ± 0,09**
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	2,47 ± 0,09	6,05 ± 0,17*	7,94 ± 0,1**

Примітка. \* Різниця з групою контролю статистично значуща (p &lt; 0,001).

\* Різниця з 1-ю підгрупою статистично значуща (p &lt; 0,001).

Таблиця 3. Показники білкового обміну у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від ІМТ

Показник	Контрольна група (n = 20)	1-ша підгрупа (n = 20)	2-га підгрупа (n = 50)
Загальний білок, г/л	74,8 ± 0,62	63,21 ± 0,12*	61,94 ± 0,14**
Альбуміни, %	56,25 ± 0,47	50,78 ± 0,27*	50,48 ± 0,09*
Альфа-1-глобулін, г/л	7,81 ± 0,18	8,82 ± 0,13*	9,08 ± 0,06*
Альфа-2-глобулін, г/л	8,68 ± 0,21	9,22 ± 0,13**	9,35 ± 0,07*
Бета-глобулін, г/л	9,29 ± 0,09	11,14 ± 0,24*	11,37 ± 0,15*
Гамма-глобулін, г/л	16,38 ± 0,21	18,92 ± 0,19*	20,07 ± 0,09**
Коефіцієнт А/Г, г/л	1,26 ± 0,01	1,03 ± 0,01*	1,02 ± 0,003*

Примітка. Різниця з групою контролю статистично значуща: \* p &lt; 0,001; \*\* p &lt; 0,05.

\* Різниця з 1-ю підгрупою статистично значуща (p &lt; 0,001).

Аналіз результатів свідчить про підвищення вмісту адипокінів і показників функціонального стану печінки при НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу з максимальними значеннями у хворих з ожирінням.

Виявлено сильну кореляційну залежність між рівнями лептину та ФНП-α у плазмі крові (r = 0,83; p < 0,05 в 1-й підгрупі та r = 0,93; p < 0,05 в 2-й підгрупі). Це підтверджує дані деяких авторів про спільні шляхи утворення цих адипокінів, а саме про те, що ФНП-α запускає та активує продукцію лептину жировою тканиною, особливо за наявності поєднаної патології [5, 6]. Установлено значний кореляційний вплив цих адипокінів на деякі показники функціонального стану печінки в 2-й підгрупі. Кореляційний аналіз виявив обернено пропорційний зв'язок лептину із загальним білком (r = -0,51; p < 0,05), прямий середній кореляційний зв'язок з АСТ (r = 0,59; p < 0,05), АЛТ (r = 0,42; p < 0,05), загальним білірубіном (r = 0,56; p < 0,05) та кон'югованим білірубіном (r = 0,68; p < 0,05), сильний прямий кореляційний зв'язок лептину з ЛФ (r = 0,82; p < 0,05), середню зворотню кореляційну залеж-

ність між ФНП-α та загальним білком (r = -0,59; p < 0,05), пряму залежність середнього ступеня між цим показником та АСТ (r = 0,58; p < 0,05), АЛТ (r = 0,47; p < 0,05), загальним білірубіном (r = 0,59; p < 0,05) і кон'югованим білірубіном (r = 0,59; p < 0,05), сильну кореляційну залежність між ФНП-α та ЛФ (r = 0,77; p < 0,05). Кореляційні зв'язки між цими показниками у 1-й підгрупі були слабшими, що дає підставу вважати, що при ожирінні активуються та поглиблюються механізми впливу досліджених адипокінів на функцію печінки.

### Висновки

Підвищення рівня ФНП-α та лептину в крові, їхня пряма взаємодія, а також безпосередній вплив цих адипокінів на показники функціонального стану печінки можуть негативно впливати на прогресування патологічного процесу в печінці, поглиблювати метаболічні порушення в ній у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, особливо за наявності ожиріння.

Комплексне вивчення ланок патогенезу НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням

дасть змогу виявити додаткові джерела та резерви для діагностики цієї комбінованої патології.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним напрямом є дослідження участі гор-

монів жирової тканини з різним спектром дії в патогенезі НАЖХП, зокрема при поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням. Вивчення динаміки змін цих показників дасть змогу оптимізувати відповідні діагностичні стратегії.

### Список літератури

1. Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. та ін. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / За ред. І.П. Кайдашева.— Полтава, 2003.— С. 320.
2. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справочник поликлинического врача.— 2008.— № 3.— С. 77—80.
3. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани // Проблемы эндокринологии.— 2009.— № 55 (1).— С. 44—50.
4. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени // Здоров'я України.— 2008.— № 22.— С. 64—65.
5. Chen F.L., Yang Z.H., Wang X.C. et al. Adipophilin affects the expression of TNF- $\alpha$ , MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages // Mol. Cell. Biochem.— 2010.— N 337 (1–2).— P. 193–199.
6. Corica F., Allegra A., Corsonello A. et al. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in obese subjects // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.— 1999.— N 23 (4).— P. 355–360.
7. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation // J. Allerg. Clin. Immunol.— 2005.— Vol. 115.— P. 911–919.
8. Gnancinska M., Malgorzewicz S., Lysiak-Szydłowska W., Sworczak K. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome // Endokrynol. Pol.— 2010.— N 61 (1).— S. 36–41.
9. Hagymasi K., Reismann P., Racz K., Tulassay Z. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // Orv. Hetil.— 2009.— N 150 (48).— P. 2173–2181.
10. Hill M.J., Kumar S., McTernan P.G. Adipokines and the clinical laboratory: what to measure, when and how? // J. Clin. Pathol.— 2009.— N 62 (3).— P. 206–211.
11. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. et al. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin // Med. Hypotheses.— 2010.— N 74 (6).— P. 1089–1090.
12. Rahmouni K., Haynes W.G. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases // Curr. Diab. Rep.— 2005.— Vol. 5.— P. 260–266.
13. Zheng Lin, Guo-cai Lv, Jifang Sheng, Yi-da Yang. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR- $\alpha$  expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2010.— N 25.— P. 156–163.

Е.В. Огнева

## Взаимосвязь фактора некроза опухолей $\alpha$ и лептина и их влияние на функцию печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Обследовано 70 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с нормальной массой тела и ожирением и 20 здоровых лиц. Установлена связь между уровнями фактора некроза опухолей  $\alpha$  и лептина, а также повышение содержания этих адипокинов наряду с ухудшением показателей функционального состояния печени по мере увеличения индекса массы тела.

O.V. Ogneva

## Relationship of tumour necrosis factor alfa and leptin and their effects on liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus

The investigation has been held involving 70 patients with non-alcoholic fatty liver disease combined with diabetes mellitus with the normal body mass and with obesity, and 20 healthy subjects. Correlation has been established between the levels of tumour necrosis factor alfa and leptin, as well as increase of these adipokines' levels along with the aggravation of the indices of the liver functional state and increase of body mass index.

### Контактна інформація

Огнева Олена Валентинівна, аспірант  
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4. E-mail: ognevaelena@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 3 лютого 2012 р.