



С.В. Сокольник

Буковинський державний медичний університет,  
Чернівці

## Стан цитокінового профілю, прооксидантної та антиоксидантної систем у дітей з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від цитотоксичності штамів *Helicobacter pylori*

### Ключові слова

Діти, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, інтерлейкіни, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, *Helicobacter pylori*.

За поширеністю, медичною та соціальною значущістю виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) посідає одне з центральних місць у структурі патології шлунково-кишкового тракту в дітей. Незважаючи на зростання останніми роками інтересу до захворювання, механізми його розвитку залишаються маловивченими [10]. Надмірно висока захворюваність на ВХ ДПК та збільшення кількості ускладнень дають підставу припустити участь одночасно кількох механізмів у пошкодженні слизової оболонки шлунка та ДПК [4]. На сьогодні вважають, що утворення вільних кисневих та ліпідних радикалів є одним з універсальних патогенетичних механізмів виникнення та прогресування ВХ ДПК [6]. У літературі широко обговорюються питання участі окиснювального стресу в патогенезі захворювання, оскільки розвитку ВХ ДПК сприяють зміни окисно-відновних та метаболічних процесів [5]. Особливе значення при цьому надається порушенню рівноваги в системі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Надмірна активація процесів ПОЛ при ВХ ДПК призводить до порушення структури мембран, ліпідного обміну, здійснює токсичний вплив на тканини, посилює лізис, окиснення сульфгідрильних груп білків, що призводить до

розвитку структурних змін [8]. Так, результати клінічних та експериментальних досліджень показали, що при формуванні ВХ ДПК активуються процеси ПОЛ. Причому поряд із активацією процесу окисації відбувається зниження активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та порушення продукції про- та протизапальних цитокінів [3, 9]. Проте більшість даних не пояснюють причин інтенсифікації вільнорадикальних реакцій при ВХ ДПК. Деякі автори вважають, що цей процес зумовлений розвитком запального процесу в слизовій оболонці, інтенсивність якого залежить від продукування про- та протизапальних цитокінів, які посилюють запальну інфільтрацію в слизовій оболонці шлунка та ДПК, спричиняючи розвиток гострого запалення [2, 10]. Своєю чергою активовані нейтрофіли та макрофаги у великій кількості генерують активні форми кисню, які є ініціаторами ПОЛ [5].

Доведено, що індукує синтез прозапальних цитокінів цитотоксичний білок CagA, який виробляється *Helicobacter pylori* [7], тому вивчення взаємозв'язку між станом інтерлейкінового профілю в крові, процесів пероксидації ліпідів та функціонування системи АОЗ у дітей з ВХ ДПК та *H. pylori*, цитотоксичністю його штамів дасть

змогу виявити нові патогенетичні механізми захворювання та поліпшити його діагностику.

Мета роботи — оцінити стан цитокінового профілю, перекисного окиснення ліпідів та системи АОЗ у дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від наявності та цитотоксичності штамів *Helicobacter pylori*.

### Матеріали та методи

До дослідження залучено 94 дітей з ВХ ДПК віком від 6 до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях ОДКЛ та МДКЛ м. Чернівці (після підписання інформованої згоди пацієнта або його батьків). Середній вік обстежених дітей —  $(12,3 \pm 2,1)$  року. Дітей розподілили на три групи залежно від наявності та цитотоксичності штамів *H. pylori*: перша група — 28 хворих ВХ ДПК, не асоційованою із *H. pylori*, друга група — 32 хворих з *H. pylori*-асоційованою ВХ ДПК та наявністю штамів *H. pylori*(tox-), третя група — 34 хворих з *H. pylori*-асоційованою ВХ ДПК та наявністю штамів *H. pylori*(tox+). Групи були репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ( $p < 0,05$ ). Критерії включення хворих у дослідження: місце проживання (м. Чернівці або Чернівецька область), наявність однієї чи більше дуоденальних виразок; вік 6–18 років; інформована згода на дослідження. Критерії виключення: ускладнена ВХ ДПК; наявність супутньої органічної патології; застосування антибактеріальної терапії впродовж останнього місяця; шкідливі звички. Всім дітям проводили анкетування з уточненням анамнестичних, соціальних, побутових, екологічних, спадкових та інших особливостей.

Інструментальні методи дослідження включали езофагогастроуденоскопію за допомогою фіброгастроуденоскопа Pentax FG-24P для верифікації діагнозу, визначення ендоскопічних критеріїв наявності *H. pylori* та проведення щиткової біопсії слизової оболонки шлунка (анtrum

і тіло шлунка) і ДПК за загальноприйнятими правилами забору, приготування мазка-відбитка та проведення бактеріоскопії для діагностики *H. pylori*. Для вивчення стану суміжних органів системи травлення хворим здійснювали ультразвукове дослідження черевної порожнини. Оцінку стану ПОЛ та АОЗ у дітей із ВХ ДПК проводили шляхом визначення вмісту малонового альдегіду (МА), інтенсивності окиснювальної модифікації білків (ОМБ) за рівнем альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) та альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів основного характеру (АКДНФГ ОХ), вмістом відновленого глутатіону (ВГ), каталази (КТ) та церулоплазміну (ЦП) спектрофотометричним і фотоелектроколориметричним методами. Крім того, проводили гістохімічну оцінку ОМБ методом комп'ютерної мікроспектрофотометрії із забарвленням гістологічних зрізів бромфеноловим синім за методом Мікель — Кальво з обрахуванням показника R/V за величинами «R» (червоний компонент) та «B» (синій компонент) [1]. Визначення вмісту прозапальних (інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), ІЛ-8) та протизапальних (рецепторний антагоніст ІЛ-1 (ІЛ-1Ra), ІЛ-4) ІЛ у сироватці крові дітей проводили шляхом імуноферментного аналізу з використанням діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США) до початку лікування та після повного загоєння виразки.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета комп'ютерних програм Statistica 6.0.

### Результати та обговорення

Виявлено зміни показників ПОЛ та АОЗ у крові дітей з ВХ ДПК (табл. 1).

Концентрація МА в сироватці крові хворих варіювала від 8,2 до 33,8 мкмоль/л, середнє значен-

Таблиця 1. Стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в крові дітей з ВХ ДПК ( $M \pm m$ )

Показник	Перша група (n = 28)	Друга група (n = 32)	Третя група (n = 34)
Малоновый альдегід, нмоль/мг білка	$17,3 \pm 2,2$	$21,7 \pm 2,8$	$25,8 \pm 2,6^*$
АКДНФГ НХ, 370 нм, ммоль/г білка	$2,2 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,2^*$	$3,4 \pm 0,1^{**}$
АКДНФГ ОХ, 430 нм, од. опт. густ./г білка	$1,5 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,3^*$	$2,8 \pm 0,1^{**}$
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл	$1,1 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1^{**}$
Каталаза, мкмоль/(хв · л)	$19,4 \pm 1,8$	$16,1 \pm 2,1$	$13,2 \pm 1,9^*$
Церулоплазмін, мг/л	$158,2 \pm 22,8$	$286,3 \pm 24,8^*$	$386,4 \pm 25,6^{**}$

Примітка. \* Різниця щодо показників дітей першої групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

\*\* Різниця щодо показників дітей другої групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

ня —  $(21,6 \pm 2,7)$  мкмоль/л. Вміст МА в крові дітей зі штамами *H. pylori*(tox+) у 1,5 разу, а в дітей зі штамами *H. pylori*(tox-) в 1,3 разу вищий порівняно з дітьми, неінфікованими *H. pylori*.

Середні значення рівнів АКДНФГ НХ та АКДНФГ ОХ у обстежених дітей становили  $(2,8 \pm 0,2)$  та  $(2,2 \pm 0,3)$  од. опт. густ. / мл білка відповідно. Найвищі показники зафіксовано в дітей із цитотоксичними штамами *H. pylori*.

Установлено позитивні кореляційні зв'язки між наявністю штамів *H. pylori*(tox+) і рівнем МА ( $r = +0,64$ ;  $p < 0,01$ ), АКДНФГ НХ ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ) та АКДНФГ ОХ ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

Виявлені зміни свідчать про інтенсифікацію процесів ПОЛ у дітей із ВХ ДПК та тяжчі порушення у хворих, інфікованих цитотоксичними штамами *H. pylori*, що збігається з даними літератури щодо участі *H. pylori* в активації процесів ОМБ. Так, одні автори вважають, що інтенсифікація ПОЛ відбувається завдяки реакції нейтрофілів на цитотоксини, які виділяються *H. pylori* [7]; інші — що бактерія *H. pylori* сама є джерелом активних форм кисню [8].

У всіх дітей із ВХ ДПК на тлі підвищеної активності ПОЛ ми спостерігали погіршення функціонування системи АОЗ, про що свідчило вірогідне зниження активності КТ, зменшення вмісту ВГ та зростання вмісту ЦП у сироватці крові [5]. Установлено вірогідні відмінності за цими показниками між групами. Так, середнє значення активності КТ у сироватці крові дітей із ВХДПК становило  $(16,2 \pm 2,0)$  мкмоль/(хв · л). Вірогідне зниження рівня КТ спостерігали в дітей, інфікованих *H. pylori* ( $p < 0,05$ ).

Середня концентрація ВГ у загальній вибірці становила  $(0,8 \pm 0,2)$  мкмоль/мл. Вірогідно нижчий вміст ВГ виявлено в дітей зі штамами *H. pylori*(tox+) на відміну від дітей зі штамами *H. pylori*(tox-) та хворих, не інфікованих *H. pylori* ( $p < 0,01$ ).

У всіх дітей зафіксовано компенсаторне підвищення вмісту ЦП, середній рівень якого в сироватці крові становив  $(277,0 \pm 24,3)$  мг/л. Причому

в дітей третьої групи рівень ЦП в 1,3 разу перевищував аналогічний показник дітей другої та у 2,4 разу — першої групи ( $p < 0,01$ ). Підтвердженням цього є виявлені позитивні вірогідні кореляційні зв'язки між значенням ЦП та показниками прооксидантного гомеостазу в дітей із цитотоксичними штамами *H. pylori*: МА ( $r = +0,43$ ;  $p < 0,05$ ), АКДНФГ НХ ( $r = +0,49$ ;  $p < 0,05$ ), АКДНФГ ОХ ( $r = +0,56$ ;  $p < 0,01$ ).

Аналіз стану системи АОЗ та вмісту продуктів ПОЛ у біоптатах слизової оболонки шлунка та ДПК у дітей із ВХ ДПК виявив таку саму тенденцію до змін основних показників, як і в сироватці крові (табл. 2).

Встановлено, що в дітей зі штамами *H. pylori*(tox+) вміст МА в 1,6 разу перевищував аналогічний показник дітей зі штамами *H. pylori*(tox-) та у 2,3 разу — дітей ВХДПК, не асоційованою із *H. pylori*, АКДНФГ НХ — в 1,4 та 2,0 разу відповідно, АКДНФГ ОХ — в 1,2 та 1,7 разу.

У дітей, хворих на ВХ ДПК, при дослідженні біоптатів слизової оболонки шлунка та ДПК виявлено дисфункцію у системі антиоксидантного захисту внаслідок зниження рівня КТ та підвищення вмісту ЦП з переважанням змін у дітей, інфікованих штамами *H. pylori*(tox+). Так, рівень КТ у хворих третьої групи знизився у 2,4 разу порівняно з дітьми першої групи та у 1,9 разу — з дітьми другої групи ( $p < 0,05$ ). Крім того, в хворих зі штамами *H. pylori*(tox+) вміст ЦП в 1,1 разу перевищував аналогічний показник осіб зі штамами *H. pylori*(tox-) та в 1,7 разу — хворих, не інфікованих *H. pylori*.

Для визначення ступеня порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в дітей із ВХ ДПК залежно від наявності та цитотоксичності *H. pylori* визначено коефіцієнт співвідношення показників АОЗ та ПОЛ. Так, у крові хворих першої групи він становив  $3,13 \pm 0,12$ , другої —  $2,09 \pm 0,09$ , третьої —  $1,63 \pm 0,03$ .

Найвище значення АОЗ/ПОЛ виявлено у групі дітей із ВХДПК, не асоційованою із *H. pylori*,

Таблиця 2. Стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу слизової оболонки шлунка та ДПК у дітей із ВХ ДПК (M ± m)

Показник	Перша група (n = 28)	Друга група (n = 32)	Третя група (n = 34)
Малоновий альдегід, нмоль/мг білка	$0,2487 \pm 0,0023$	$0,3543 \pm 0,0019^*$	$0,5698 \pm 0,1927^{**}$
АКДНФГ НХ, 370 нм, ммоль/г білка	$0,0026 \pm 0,0008$	$0,0038 \pm 0,0010^*$	$0,0052 \pm 0,0011^{**}$
АКДНФГ ОХ, 430 нм, од. опт. густ./г білка	$0,0018 \pm 0,0005$	$0,0026 \pm 0,0007^*$	$0,0031 \pm 0,0009^*$
Каталаза, мкмоль/(хв · л)	$9,0234 \pm 0,6102$	$7,1254 \pm 1,8674$	$3,8326 \pm 2,7243^{**}$
Церулоплазмін, мг/л	$38,6874 \pm 6,6825$	$57,9847 \pm 7,4536^*$	$64,8564 \pm 10,2435^*$

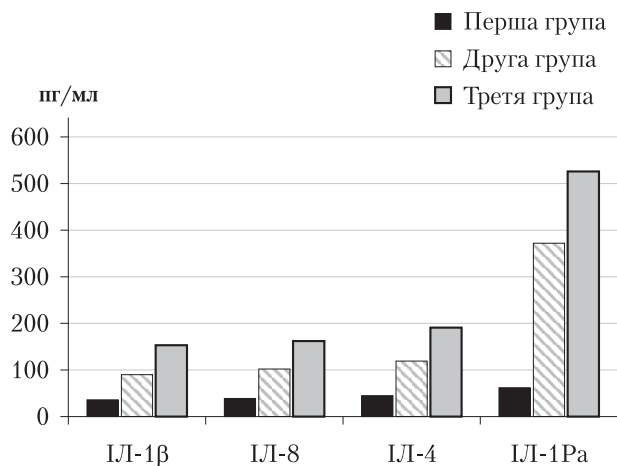
Примітка. \* Різниця щодо показників дітей першої групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

\*\* Різниця щодо показників дітей другої групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3. Рівень окиснювальної модифікації білків у біоптатах слизової оболонки ДПК дітей, хворих на ВХ ДПК, залежно від наявності та цитотоксичності *Helicobacter pylori*

Показник	Перша група (n = 28)	Друга група (n = 32)	Третя група (n = 34)
Коефіцієнт R/V в ентероцитах	1,16 ± 0,011	1,23 ± 0,023	1,27 ± 0,023*
Коефіцієнт R/V в епітелії залоз Бруннера	1,33 ± 0,014	1,41 ± 0,027	1,48 ± 0,034*

Примітка. \* Різниця щодо показників дітей першої групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).



Різниця між показниками першої та другої, першої та третьої, другої та третьої груп статистично значуща ( $p < 0,01$ ).

Рисунок. Рівень інтерлейкінів у дітей з ВХ ДПК

що пояснюється меншою активацією клітин, які генерують активні форми кисню та ініціюють ПОЛ.

Визначення рівня ОМБ за коефіцієнтом R/V в ентероцитах та епітелії залоз Бруннера слизової оболонки цибулини ДПК виявив переважання карбонільних груп над аміногрупами (табл. 3). У хворих третьої групи рівень ОМБ був вірогідно вищим порівняно з дітьми першої групи ( $p < 0,05$ ) та трохи збільшеним порівняно з дітьми другої групи.

Таким чином, у дітей із ВХ ДПК як у крові, так і в біопсійному матеріалі слизової оболонки шлунка та ДПК виявлено посилення інтенсивності процесів ПОЛ та ОМБ на тлі погіршення функціонування системи АОЗ, найвираженіші зміни встановлено за наявності цитотоксичних штамів *H. pylori*.

При визначенні рівня ІЛ у крові встановлено вірогідну різницю між групами дітей залежно від наявності *H. pylori* та цитотоксичності його штамів (рисунок).

У дітей із цитотоксичними штамми *H. pylori* коливання рівня інтерлейкінів було вірогідно вищим за відповідні показники дітей з нецитотоксичними штамми *H. pylori* та не інфікованими *H. pylori*, а в осіб зі штамми *H. pylori*(tox-) – щодо пацієнтів з відсутністю *H. pylori* (ІЛ-1β: (153 ± 54,2), (90 ± 30,1) та (36 ± 17,8) пг/мл відповідно,  $p < 0,01$ ; ІЛ-8: (162 ± 45,6), (102 ± 32,6) та (39 ± 24,2) пг/мл,  $p < 0,01$ ; ІЛ-1Ра: (526 ± 98,2), (372 ± 78,5) та (62 ± 24,2) пг/мл,  $p < 0,001$ ; ІЛ-4: (191 ± 71,2), (119 ± 51,3) та (45 ± 14,9) пг/мл,  $p < 0,01$ ).

Аналіз отриманих даних виявив позитивні кореляційні зв'язки між рівнем як прозапальних, так і протизапальних інтерлейкінів та наявністю *H. pylori* (ІЛ-1β:  $r = +0,52$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-8:  $r = +0,61$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-4:  $r = +0,48$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1Ра:  $r = +0,43$ ,  $p < 0,05$ ); між рівнем інтерлейкінів та штамми *H. pylori*(tox+) (ІЛ-1β:  $r = +0,62$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-8:  $r = +0,78$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-4:  $r = +0,59$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1Ра:  $r = +0,56$ ,  $p < 0,05$  відповідно).

Отже, отримані нами результати засвідчили, що в дітей із ВХ ДПК інфікування *H. pylori* посилює процеси ПОЛ у крові та слизовій оболонці шлунка та ДПК, підвищує рівень інтерлейкінів у крові, проте значно послаблює систему АОЗ.

## Висновки

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки в дітей за наявності цитотоксичних штамів *H. pylori* характеризується значною інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів з різким зниженням активності системи антиоксидантного захисту та вираженим підвищенням показників інтерлейкінового профілю.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому доцільно оцінити значення порушень прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, інтерлейкінового профілю та цитотоксичності штамів *H. pylori* у прогнозуванні перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей.

**Список літератури**

1. Ахмедов В.А., Кривець М.А., Остапенко В.А. и др. Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанием описторхоза с H. pylori-ассоциированным гастритом // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2009.— № 1.— С. 20—25.
2. Давиденко І.С., Ленга Е.Л., Мещишин І.Ф. Спосіб вимірювання окислювальної модифікації білків у тканині печінки. Патент на корисну модель № 38260.— Бюл. № 24.
3. Сокольник С.В. Клінічно-діагностичне значення вмісту інтерлейкінів у дітей із вперше виявленою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки // Буков. мед. вісник.— 2012.— Т. 16, № 3 (63), ч. 1.— С. 106—109.
4. Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Андрійчук Д.Р. та ін. Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби в дітей // Здоровье ребенка.— 2009.— № 2 (17).— С. 85—88.
5. Сорокман Т.В., Петрова У.Б., Сокольник С.В. Ефективність застосування мексидолу в комплексному лікуванні ерозивно-виразкових захворювань гастродуоденальної ділянки в дітей // Вісник Вінницького національного медичного університету.— 2011.— Т. 15, № 2.— С. 309—312.
6. Текуцкая Е.Е., Оноприев В.В. Антиоксидантные свойства желудочного сока при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Кубан. науч. мед. вестн.— 2009.— № 3 (108).— С. 127—129.
7. Fischbach W., Malferteiner P. Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease // Dtsch. Arztebl. Int.— 2009.— Bd.106, N 49.— S. 801—808.
8. Gueraud F, Atalay M, Bresgen N. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products // Free Radical Research.— 2010.— Vol. 44, N 10.— P. 1098—1124.
9. Lopes A.L., Quiding-Jarbrink M., Palha A. et al. Cytokine expression in pediatric Helicobacter pylori infection // Clin. Diagn. Lab. Immunol.— 2005.— Vol. 12.— P. 994—1002.
10. Uyanikoglu A., Danalioglu A., Akyuz F. et al. Etiological factors of duodenal and gastric ulcers // Turk. J. Gastroenterol.— 2012.— Vol. 23 (2).— P. 99—103.

С.В. Сокольник

## Состояние цитокинового профиля, прооксидантной и антиоксидантной систем у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от цитотоксичности штаммов Helicobacter pylori

Установлено, что у детей, болеющих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, наблюдаются нарушения перекисного окисления липидов, системы антиоксидантной защиты и уровня цитокинового профиля. Выявлена корреляционная связь между цитотоксическими штаммами Helicobacter pylori и продуктами перекисного окисления липидов, а также содержанием про- и противовоспалительных интерлейкинов.

S.V. Sokolnyk

## The state of cytokine profile, prooxidant and antioxidant systems in children with duodenal ulcer depending on the cytotoxicity of Helicobacter pylori strains

It has been established that children with duodenal ulcer have disturbances of lipid peroxidation, in the antioxidant protection system and cytokine profile level. The direct correlation has been revealed between Helicobacter pylori cytotoxic strains and products of lipid peroxidation and levels of pro- and anti-inflammatory interleukins.

**Контактна інформація**

Сокольник Сніжана Василівна, к. мед. н., доцент, доцент кафедри  
58018, м. Чернівці, вул. Стефюка, буд. 36, кв. 46  
E-mail: Sokolnyk.Snizhana@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 5 грудня 2012 р.

**Е.В. Огнева**

Харьковский национальный медицинский университет

# Дисбаланс адипокинов, инсулинорезистентность и нарушение обмена липидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа

## Ключевые слова

Неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, лептин, резистин, фактор некроза опухолей альфа.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) выделена как самостоятельная нозологическая единица. Существует ряд факторов, являющихся причиной или способствующих развитию данной патологии печени. К их числу относятся чрезмерное употребление углеводов, насыщенных жиров и холестерина, снижение физической активности, длительный прием определенных лекарственных препаратов, быстрое снижение массы тела, некоторые заболевания кишечника и хирургические вмешательства, неравномерное жирораспределение, а также нарушения регуляции липогенеза или недостаточность липидного окисления в печени, в основе которых лежит генетическая предрасположенность [1].

В общей популяции западных стран распространенность НАЖБП оценивают как 20–30 %, из них в 2–3 % случаев имеет место прогрессирующее течение заболевания печени с трансформацией в неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному [1]. Жировую болезнь печени диагностируют у 50–75 % больных сахарным диабетом (СД) 2 типа [4], который является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире.

Публикации последних лет о новых аспектах патогенеза НАЖБП [1, 9] демонстрируют инте-

рес исследователей к проблеме развития данной патологии печени в условиях метаболического синдрома, позволяя с новых позиций пересмотреть традиционные взгляды и значительно расширить знания о развитии НАЖБП у больных СД 2 типа.

Активно исследуют эндокринную функцию жировой ткани, а именно, систему адипокинов (адипокинов) [3, 10, 11], которые она вырабатывает. Гормоны жировой ткани, такие как лептин, резистин, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), обладают многими эффектами, оказывающими влияние на формирование метаболических расстройств в организме, и, кроме того, могут изменять морфофункциональное состояние печени [12].

Лептин является продуктом нормально функционирующей жировой ткани, но в условиях нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентности (ИР) происходит формирование компенсаторной лептинорезистентности, что усиливает метаболические нарушения [5, 12]. Многочисленные научные данные подтверждают его участие в процессах ангиогенеза и фиброгенеза в печени, кроме того, лептин способен усиливать воспалительный ответ в пораженной ткани печени [2, 7].

Резистин рассматривают в литературе как фактор развития ожирения и ИР, он функционирует как сигнал к снижению инсулинстимулированного захвата глюкозы, а также упоминается как «внутрипеченочный цитокин», осуществляя провоспалительное действие в звездчатых клетках печени [2, 6].

Что касается ФНО- $\alpha$ , то существуют подтверждения того, что он также синтезируется клетками жировой ткани и вместе с инсулинорезистентностью может быть компонентом воспалительного процесса [8]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что этот медиатор участвует в регуляции обмена углеводов и липидов, индуцирует ИР в жировой ткани и мышцах. В жировой ткани ФНО- $\alpha$  может подавлять гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования неэстерифицированных жирных кислот и глюкозы и повышать экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза [8]. Влияние ФНО- $\alpha$  на функцию печени осуществляется за счет его способности проявлять цитотоксическое действие и стимулировать процессы апоптоза.

Наиболее точным методом диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени. Однако изучение новых дистанционных маркеров данной патологии печени также можно использовать для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии. Особенно актуально применение неинвазивных методик диагностики у больных СД 2 типа, у которых даже малое инвазивное вмешательство может вызвать ряд осложнений. В связи с этим перспективным направлением является изучение патогенетической роли лептина, резистина, ФНО- $\alpha$  в патогенезе НАЖБП, особенно на фоне метаболических нарушений, что будет способствовать усовершенствованию диагностики у данной категории больных.

Цель исследования — изучение взаимосвязей между плазменной концентрацией лептина, резистина, ФНО- $\alpha$  и показателями углеводного и липидного обмена у больных с НАЖБП, СД 2 типа и при их сочетании.

### Материалы и методы

В условиях гастроэнтерологического и эндокринологического отделений КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МК» г. Харькова обследованы 3 группы больных: 1-я группа — 20 больных с изолированной НАЖБП, 2-я группа — 20 больных с изолированным СД 2 типа и 3-я группа — 20 больных с коморбидной патологией. Все обследованные больные не имели перенесенных ранее вирусных гепатитов. Было исключено наличие алкоголиз-

ма в анамнезе. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Отмечено, что лица до 45 лет преобладали в группе с НАЖБП без СД, пациенты среднего возраста — в группах больных с изолированным СД 2 типа и коморбидной патологией. Большинство больных принадлежали к средневозрастной группе.

Для верификации диагноза «СД» в соответствии с классификацией нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) проводили определение состояния углеводного обмена: исследование уровня глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН), концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) — твердофазовым иммуносорбентным сэндвич-методом с использованием набора реактивов DRG (Германия). Рассчитывали индекс НОМА-IR, который является критерием инсулинорезистентности, по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Диагноз НАЖБП формулировали согласно классификации МКБ-10 (К 76.0.— жировая дегенерация печени). Установку и верификацию диагноза НАЖБП проводили на основании результатов комплексного клинико-лабораторного, биохимического и инструментального обследования в соответствии со стандартами обследования больных с гастроэнтерологической патологией.

Определение уровня липидов (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ)) в плазме крови проводили с помощью набора реактивов Dac spectroMed (Молдова) ферментативно-фотометрическим методом. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридляльда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,2).$$

Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по формуле  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,18$ .

Уровень лептина определяли иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов DRG (Германия). Уровень резистина — иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов BioVendor (Чехия), уровень ФНО- $\alpha$  — иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с использованием пакетов программ Biostat 4.03 и Statistica 6.1.

### Результаты и обсуждение

Анализ уровня ИРИ (табл. 1) выявил достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение этого показателя в исследуемых группах по сравнению с группой

контроля с максимальным содержанием ИРИ в 3-й группе ( $p < 0,05$ ). В группе с изолированной НАЖБП этот показатель был несколько выше, чем в группе с изолированным СД 2 типа.

Зафиксировано достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня среднего суточного содержания ГКН у больных исследуемых групп по сравнению с группой контроля, с наиболее высокими показателями в группе с коморбидной патологией, которые значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от показателей в 1-й и 2-й группах. Уровень ГКН был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше во 2-й группе по сравнению с показателем в 1-й группе.

Установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение НОМА-IR во всех группах по сравнению с контрольной, с достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокими показателями в 3-й группе. При сравнении показателя НОМА-IR в группах с изолированной патологией выяснилось, что он был несколько выше у больных с НАЖБП, что, вероятно, свидетельствует о наличии ИР, сформированной на уровне печени, и еще раз доказывает то, что наличие НАЖБП является состоянием предиабета.

Выявленные нарушения углеводного обмена свидетельствуют о том, что, несмотря на повышение показателей углеводного обмена во всех группах обследованных больных, наиболее высокие показатели зафиксированы у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа, что говорит об отягощающем влиянии каждого из заболеваний на течение другого.

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая способствует усилению липолиза в жировых депо и выброса в кровоток большого количества свободных жир-

ных кислот, вследствие чего усиливается синтез ТГ и повышается секреция ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ОХС, нарушается синтез ХС ЛПВП.

Нарушения липидного обмена у обследованных больных проявлялись повышением уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП во всех клинических группах с наиболее выраженными нарушениями у больных с НАЖБП и СД 2 типа и снижением ХС ЛПВП во всех группах больных с максимальным снижением этого показателя в группе больных с коморбидной патологией.

Отмечены наиболее выраженные нарушения липидного обмена в группе больных с НАЖБП по сравнению с группой больных СД 2 типа, что говорит о нарушении метаболизма в печени и, вероятно, связано с более высокими показателями ИР в 1-й группе больных.

Отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение уровня лептина, резистина, ФНО- $\alpha$  у всех обследованных больных по сравнению с группой контроля с наиболее высокими показателями в 3-й группе больных, которые значимо ( $p < 0,001$ ) отличались от показателей в 1-й и 2-й группах. При сравнении 1-й и 2-й групп показатели были достоверно ( $p < 0,001$ ) выше в 1-й группе (табл. 2).

Тот факт, что показатели изучаемых адипокинов были выше в группе с НАЖБП без СД 2 типа, позволяет говорить о НАЖБП как о самостоятельном заболевании с характерными метаболическими расстройствами.

Корреляционный анализ выявил связь уровня лептина, резистина, ФНО- $\alpha$  с некоторыми показателями углеводного обмена во всех группах больных и липидного обмена в 3-й группе больных. Установлена корреляционная связь лептина с ИРИ ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$  (1-я группа);  $r = 0,30$ ;

Таблица 1. Показатели углеводного и липидного обмена у больных с НАЖБП, СД 2 типа и их сочетанием ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 20)	3-я группа (n = 20)	Группа контроля (n = 20)
ИРИ, мкЕд/мл	12,21 $\pm$ 0,51	9,08 $\pm$ 0,23*	13,07 $\pm$ 0,24**	8,71 $\pm$ 0,49
ГКН, ммоль/л	5,81 $\pm$ 0,13	7,23 $\pm$ 0,4*	9,17 $\pm$ 0,30**	4,04 $\pm$ 0,08
НОМА-IR	3,15 $\pm$ 0,12	2,92 $\pm$ 0,24	5,37 $\pm$ 0,26**	1,56 $\pm$ 0,09
ОХС, ммоль/л	6,25 $\pm$ 0,09	5,8 $\pm$ 0,23*	6,7 $\pm$ 0,22**	3,81 $\pm$ 0,08
ТГ, ммоль/л	1,99 $\pm$ 0,06	1,71 $\pm$ 0,09*	2,79 $\pm$ 0,10**	1,04 $\pm$ 0,06
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08 $\pm$ 0,01	1,18 $\pm$ 0,01*	1,09 $\pm$ 0,01#	1,42 $\pm$ 0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,25 $\pm$ 0,08	3,96 $\pm$ 0,25	4,34 $\pm$ 0,22#	1,93 $\pm$ 0,10
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,91 $\pm$ 0,02	0,78 $\pm$ 0,04*	1,27 $\pm$ 0,05**	0,46 $\pm$ 0,02

Примечание. Различия между группой контроля и всеми группами по всем показателям статистически значимы.

\* Различия относительно 1-й группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

# Различия относительно 2-й группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 2. Баланс адипокинов у больних с НАЖБП, СД 2 типа и их сочетанием (M ± m)

Показатель	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 20)	3-я группа (n = 20)	Группа контроля (n = 20)
Уровень лептина, нг/мл	10,15 ± 0,23	7,30 ± 0,18*	12,76 ± 0,51**	5,02 ± 0,16
Уровень резистина, нг/мл	7,56 ± 0,21	5,93 ± 0,34*	8,06 ± 0,23**	4,87 ± 0,11
Уровень ФНО-α, пкг/мл	66,18 ± 1,07	41,4 ± 1,38*	86,4 ± 1,21**	24,19 ± 1,06

Примечание. Различия между группой контроля и всеми группами по всем показателям статистически значимы.

\* Различия относительно 1-й группы статистически значимы (p < 0,05).

\*\* Различия относительно 2-й группы статистически значимы (p < 0,05).

p < 0,05 (2-я группа); r = 0,36; p < 0,05 (3-я группа)), ОХС (r = 0,32; p < 0,05 (3-я группа)), ТГ (r = 0,24; p > 0,05 (3-я группа)), ХС ЛПНП (r = 0,29; p > 0,05 (3-я группа)).

Резистин коррелировал с ИРИ (1-я группа — r = 0,32; p < 0,05; 2-я группа — r = 0,29; p < 0,05; 3-я группа — r = 0,36; p < 0,05), ОХС (3-я группа — r = 0,34; p < 0,05), ХС ЛПНП (3-я группа — r = 0,33; p < 0,05).

Выявлена связь ФНО-α с ИРИ (1-я группа — r = 0,33; p < 0,05; 2-я группа — r = 0,31; p < 0,05; 3-я группа — r = 0,37; p < 0,05).

### Выводы

Установлены достоверные взаимосвязи между плазменной концентрацией лептина, резистина, ФНО-α с ИРИ во всех группах больных, а также между лептином и ОХС, резистином и ОХС, ХС ЛПНП у больных с сочетанием НАЖБП и СД 2 типа. Это согласуется с представлениями о способности данных адипокинов усиливать нарушения метаболизма.

Нарушения углеводного и липидного обмена, а также дисбаланс адипокинов могут усиливать нарушения таких метаболических процессов в печени как липолиз, липогенез, глюконеогенез, особенно при сочетанном течении НАЖБП и СД 2 типа. Кроме того, сами по себе структурно-функциональные изменения в печени при НАЖБП могут вызывать выраженные метаболические последствия в виде гипергликемии, ИР, дислипидемии, гиперпродукции гормонов жировой ткани.

**Перспективы дальнейших исследований.** В условиях увеличения распространенности НАЖБП, что связано с повышением количества больных СД 2 типа, перспективным направлением является изучение новых аспектов патогенеза и неинвазивных методов диагностики данного заболевания в сочетании с метаболическими нарушениями. Ранняя диагностика НАЖБП и выявление факторов риска ее неблагоприятного течения являются важной задачей клиницистов.

### Список литературы

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентеролог.— 2010.— № 4 (54).— С. 8—16.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни // Сучасна гастроентеролог.— 2009.— № 5 (49).— С. 5—11.
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. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України.— 2009.— № 1—2 (206—207).— С. 63—65.
5. Anubhuti, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update // Diabetes Obes. Metab.— 2008.— N 10 (11).— P. 973—993.
6. Bertolani C., Sancho-Bru P., Failli P. et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells // Am. J. Pathol.— 2006.— N 169 (6).— P. 2042—2053.
7. Bertolani C., Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis // Pathophysiology.— 2008.— Vol. 15 (2).— P. 91—101.
8. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator // Cell. Biochem. Funct.— 2009.— Vol. 27 (7).— P. 407—416.
9. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM.— 2010.— Vol. 103.— P. 71—83.
10. 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.— Vol. 150 (48).— P. 2173—2181.
11. Lemoine M., Capeau J., Bastard J.P., Serfaty L. Adipokines and nonalcoholic fatty liver disease: authors' reply // Liver Int.— 2010.— Vol. 25.— P. 213—229.
12. 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.