

**Взаємозв'язок фактору некрозу пухлин-альфа та лептину і їх вплив на функцію печінки у хворих з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу**

О.В. Огнєва

Харківський національний медичний університет

**Резюме**

Було обстежено 70 хворих на неалкогольну жирОВУ хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла і ожирінням та 20 практично здорових осіб. Встановлений зв'язок між рівнем фактору некрозу пухлин-альфа і лептину, а також підвищення вмісту цих адипокінів одночасно з погіршенням показників функціонального стану печінки, зростає разом з індексом маси тіла. Відмічено достовірне зростання плазмового рівня фактору некрозу пухлин та лептину у групах хворих з даною патологією.

**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 із найбільш важливих проблем внутрішньої медицини, має загальномедичне і соціальне значення. НАЖХП залишається нозологією, яку найчастіше діагностують серед хронічних захворювань печінки у всіх країнах світу [4]. До найбільш важливих факторів ризику для розвитку цієї патології належать ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет (ЦД) 2 типу [2,9], доповнюються наші знання і про генетичні чинники виникнення цього захворювання [13]. Поширеність НАЖХП серед людей, які страждають на ожиріння та ЦД 2 типу, досягає більше 90% [4].

НАЖХП включає до себе спектр клініко-морфологічних змін паренхіми печінки: стеатоз (жирОВА дистрофія), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) -

запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів та фіброз, які можуть сприяти розвитку стеатогенного цирозу печінки.

На сьогодні жирова тканина — активний ендокринний орган, який виконує ряд ендокринних, паракринних і аутокринних функцій [3,9]. Адипоцитокіни (адіпокіни, ліпоцитокіни) — група поліпептидних гормонів, що синтезуються клітинами жирової тканини, які на центральному і периферичному рівнях регулюють функції різних органів і тканин. Доведено, що адипоцитокіни приймають безпосередню участь у патогенетичних механізмах розвитку стеатозу печінки [11], а за їх рівнем у сироватці крові можна визначати стадію НАЖХП [4,10,11].

За результатами деяких досліджень встановлена наявність тісного зв'язку між рівнем лептину сироватки крові, фактором некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ) та розвитком фіброзу печінки [8,10]. Згідно з численними роботами, присвяченими вивченню клітинних і молекулярних механізмів, що лежать в основі профіброгенних ефектів лептину, цей адіпокін надає біологічний вплив на різні групи клітин, такі як клітини Купфера, синусоїдальні ендотеліоцити та міофібробластоподібні клітини. Він підсилює фагоцитарну активність і продукцію цитокінів купферовськими клітинами і макрофагами, стимулює проліферацію ендотеліоцитів [12]. Крім того, лептин справляє 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 проявляти цитотоксичну дію та стимулювати процеси апоптозу [5]. Відмічено, в результаті ожиріння ФНП- $\alpha$  посилює активність і продукцію лептину [5,6], тобто, всі вищеописані його ефекти.

Необхідні подальші дослідження для вивчення їх впливу на властивості клітин печінки.

**Мета роботи** - вивчення взаємозв'язків між плазмовою концентрацією лептину і ФНП- $\alpha$  та оцінка їх впливу на функціональний стан печінки у хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу в залежності від ІМТ.

## Матеріали та методи

В умовах гастроентерологічного та ендокринологічного КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» було обстежено 70 хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу віком від 40 до 62 років. Хворі були розділені на 2 підгрупи: 1 підгрупу складала 20 осіб з НАЖХП, ЦД 2 типу та нормальною масою тіла, 2 підгрупу - хворі на НАЖХП, ЦД 2 типу з ожирінням. Верифікація патологічних станів здійснювалася згідно з класифікаціями МКХ-10 та ВООЗ. У всіх хворих визначали показники функціонального стану печінки, ІМТ (Кетле), окружність талії та стегон.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, що були аналогічні за віком.

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

Згідно з індексом Кетле, нормальна маса тіла була констатована при ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, діагноз «ожиріння» виставлявся хворим при ІМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>. У пацієнтів з ІМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup> було констатовано абдомінальне ожиріння відповідно загальноприйнятим критеріям (окружність талії > 94 см у чоловіків та > 80 см у жінок).

Для верифікації діагнозу НАЖХП застосовували біохімічні (із застосуванням наборів реактивів «Das spectroMed» (Молдова)) та інструментальні методи дослідження, які дали змогу оцінити функціональний стан печінки за допомогою стандартних загальноприйнятих методик. Білоксинтезуючу функцію печінки було оцінено шляхом визначення загального білка сироватки спектрофотометричним біуретовим методом, білкових фракцій - турбометричним методом. Для дослідження ферментного обміну визначали амінотрансферази (АСТ - аспартатамінотрансфераза, АЛТ - аланінамінотрансфераза) сироватки крові кінетичним УФ методом. Пігментний обмін (рівень вмісту загального білірубіну та його фракцій) досліджували за допомогою методу Йендрашика та Гроффа з кофеїновим реагентом. Лужну

фосфатазу (ЛФ) в сироватці крові визначали кінетичним методом з діетаноламіном.

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

Рівень лептину визначався 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 версія 4.03 і STATISTICA версія 6.1.

### Результати та обговорення

Згідно з даними, наведеними в таблиці 1, ми можемо бачити, що рівень лептину та ФНП- $\alpha$  значно підвищувався у хворих з НАЖХП та ЦД 2 типу і був максимально високим у хворих при наявності ожиріння. Дисперсійний аналіз виявив високу ( $p < 0,001$ ) достовірність різниці між показниками даних адипокінів між усіма дослідженими групами.

**Таблиця 1. Стан адипокінів у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу в залежності від ІМТ**

Група	Рівень лептину, нг/мл	Рівень ФНП- $\alpha$ , пкг/мл
Контрольна група	5,02 $\pm$ 0,16	24,19 $\pm$ 1,06
1 підгрупа	12,76 $\pm$ 0,51*/**	86,4 $\pm$ 1,21*/**
2 підгрупа	21,02 $\pm$ 0,32*/**	96,65 $\pm$ 0,72*/**

\*- $p < 0,001$  в порівнянні з групою контролю

\*\* - $p < 0,001$  при порівнянні 1 та 2 підгрупи

Відмічене підвищення досліджених адипокінів у хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу і зростання їх при підвищенні індексу маси тіла дає змогу говорити про вірогідну участь лептину та ФНП- $\alpha$  в патогенезі

формування НАЖХП у поєднанні з порушенням вуглеводного обміну і прогресуванням за наявності ожиріння [9,11].

**Таблиця 2. Показники ферментного та пігментного обмінів у хворих на НАЖХП типу у поєднанні з ЦД 2 типу в залежності від ІМТ**

Показник	Контрольна група (n=20)	1 підгрупа (n=20)	2 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, ВО	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*/**

\*- $p < 0,001$  в порівнянні з групою контролю

\*\* -  $p < 0,001$  при порівнянні 1 та 2 підгрупи

Оцінюючи дані з таблиці 2, можна побачити, що у хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу показники пігментного та ферментного обмінів погіршувалися, при дисперсійному аналізі була виявлена високо достовірна ( $p < 0,001$ ) різниця при порівнянні не тільки обох груп із групою контролю, а й між 1 та 2 підгрупами хворих. Найбільш виражені показники порушення пігментного та ферментного обмінів спостерігалися у хворих з НАЖХП, ЦД 2 типу та ожирінням.

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

Показник	Контрольна	1 підгрупа	2 підгрупа
----------	------------	------------	------------

	група (n=20)	(n=20)	(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, %	7,81±0,18	8,82±0,13*	9,08±0,06*
Альфа-2-глобулін, %	8,68±0,21	9,22±0,13*)	9,35±0,07*
Бета-глобулін, %	9,29±0,09	11,14±0,24*	11,37±0,15*
Гамма-глобулін, %	16,38±0,21	18,92±0,19*/**	20,07±0,09*/**
Коефіцієнт А/Г, %	1,26±0,01	1,03±0,01*	1,02±0,003*

\*- $p < 0,001$  в порівнянні з групою контролю

\*\*- $p < 0,001$  при порівнянні 1 та 2 підгрупи

\*)- $p < 0,05$  в порівнянні з групою контролю

Дані в таблиці 3 свідчать про те, що у хворих на НАЖХП з порушенням вуглеводного обміну та підвищенням ІМТ погіршувалися показники, які відображують білоксинтезуючу функцію печінки. Дисперсійний аналіз виявив високо достовірну ( $p < 0,001$ ) різницю при порівнянні практично усіх показників білкового обміну у хворих із групою контролю, а також високо достовірну ( $p < 0,001$ ) відмінність їх між 1 та 2 підгрупами хворих.

Аналіз даних результатів демонструє підвищення вмісту вивчаємих адипокінів поряд з показниками функціонального стану печінки при НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу з максимальними їх рівнями у хворих при наявності ожиріння.

Виявлена сильна кореляційна залежність між рівнем лептину та рівнем ФНП- $\alpha$  в плазмі крові ( $r=0,83$ ;  $p < 0,05$  в 1 підгрупі та  $r=0,93$ ;  $p < 0,05$  в 2 підгрупі). Це підтверджує дані деяких авторів про спільні шляхи утворення цих адипокінів, а саме, про те, що ФНП- $\alpha$  запускає та активує продукцію лептину жировою тканиною, особливо за наявності досліджуємої поєднаної патології [5,6]. Був відмічений значний кореляційний вплив цих адипокінів на деякі показники функціонального стану печінки в 2 підгрупі. Кореляційний аналіз виявив негативний зв'язок лептину з загальним білком ( $r=-0,51$ ;  $p < 0,05$ ), прями

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 ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ). Виявлена середня негативна кореляційна залежність між ФНП- $\alpha$  та загальним білком ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ), пряма залежність середнього ступеня між цим показником та АСТ ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ) з АЛТ ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ), загальним білірубіном ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ) і кон'югованим білірубіном ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ), сильна кореляційна залежність між ФНП- $\alpha$  та ЛФ ( $r=0,77$ ;  $p<0,05$ ). Кореляційні зв'язки між цими показниками у 1 підгрупі були більш слабкими, що дає привід вважати, що при ожирінні активуються та поглиблюються механізми впливу вивчаємих адипокінів на функцію печінки.

## **Висновки**

Слід вважати, що підвищення рівнів ФНП- $\alpha$  та лептину в крові, їх пряма взаємодія, а також прямий вплив цих адипокінів на показники функціонального стану печінки, може негативно впливати на прогресування патологічного процесу в печінці, поглиблювати метаболічні порушення в ній у хворих на НАЖХП при поєднанні з ЦД 2 типу, особливо при наявності ожиріння.

Підводячи підсумок, можна відмітити, що комплексне вивчення ланок патогенезу НАЖХП при поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням дозволить виявити додаткові джерела та резерви для діагностики даної патології.

## **Перспективи подальших досліджень**

Перспективним напрямком є ретельне дослідження участі гормонів жирової тканини з різним спектром дії в патогенезі НАЖХП, зокрема при поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням. Вивчення динаміки змін цих показників дадуть змогу оптимізувати відповідні діагностичні стратегії.

## **Список літератури**

1. Беркало Л.В. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін. // За ред. І.П. Кайдашева.— Полтава, 2003.— С. 320.
2. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О.М. Драпкина // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 3. — С. 77-80.
3. Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. — 2009. - №55(1). — С. 44–50.
4. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени / С.М. Ткач // Здоров'я України. —2008. — № 22. — С. 64—65.
5. Chen F.L. Adipophilin affects the expression of TNF-alpha, MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages / F.L. Chen , Z.H. Yang, X.C. Wang et al. // Mol. Cell. Biochem. — 2010. - №337(1–2). — С. 193–199.
6. Corica F. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor-alpha system in obese subjects / F. Corica , A. Allegra , A. Corsonello , M. Buemi , G. Calapai , A. Ruello , V. Nicita Mauro , D. Ceruso // Int J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1999. - №23(4). — С. 355-360.
7. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation / G. Fantuzzi // J.Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115. — P. 911—919.
8. Gnacinska M. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome / M. Gnacinska, S. Malgorzewicz, W. Lysiak-Szydłowska, K. Sworczak // Endokrynol. Pol. — 2010. - №61(1). — С. 36–41.
9. Hagymasi K. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / K. Hagymasi , P. Reismann, K. Racz, Z. Tulassay // Orv. Hetil. — 2009. - №150(48). — С. 2173–2181.
10. Hill M.J. Adipokines and the clinical laboratory: what to measure, when and how? / M.J. Hill , S. Kumar, P.G. McTernan // J. Clin. Pathol. — 2009. - №62(3). — С. 206–211.

11. Polyzos S.A. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin / S.A. Polyzos , J. Kountouras, C. Zavos et al. // Med. Hypotheses. - 2010. - №74(6).- С. 1089–1090.
12. Rahmouni K. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases / K. Rahmouni, W.G. Haynes // Curr. Diab. Rep. — 2005.—Vol. 5. — P. 260—266.
13. Zheng Lin. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD / Lin Zheng, Guo-cai Lv, Jifang Sheng, Yi-da Yang // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. - №25. – С. 156-163.

**Взаимосвязь фактора некроза опухолей-альфа и лептина и их влияние на функцию печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа**

Е.В. Огнева

**Резюме**

Было обследовано 70 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с нормальной массой тела и ожирением и 20 практически здоровых лиц. Установлена связь между уровнем фактора некроза опухолей-альфа и лептина, а также повышение этих адипокинов одновременно с ухудшением показателей функционального состояния печени, возрастающее наряду с индексом массы тела. Отмечено достоверное увеличение плазменного уровня фактора некроза опухолей-альфа и лептина в группах больных с данной патологией.

**Ключевые слова:** Неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, индекс массы тела, фактор некроза опухолей-альфа, лептин.

**Relationship of tumor necrosis factor-alpha and leptin and their influence on liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus**

O.V. Ogneva

## **Summary**

It was studied 70 patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus with normal weight and obesity and 20 healthy persons. It was established the connection between the plasma level of leptin and tumor necrosis factor-alpha, and increasing of these adypokins on simultaneously with deterioration of liver's functional state, increasing with body mass index. It was noted the significant increase in plasma level tumor necrosis factor-alpha and leptin in groups of patients with this pathology.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, body mass index, tumor necrosis factor-alpha, leptin.