

УДК: 616.37 ГРНТИ: 76.29.37

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ДИСБАЛАНСОМ АДИПОЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

А. Н. Беловол, Л. Р. БобронниковаХарьковский национальный медицинский университет
Украина, 61022 г. Харьков, пр. Науки, 4

✉ Бобронникова Леся Романовна – l.bobronnikova@mail.ru

Целью нашего исследования, было изучение особенностей метаболических нарушений во взаимосвязи с дисбалансом адипоцитокинов у пациентов с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа. В исследовании приняли участие 87 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа (субкомпесированным): 1-ю группу составили 45 больных с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа, 2-ю группу – 42 пациента с НАЖБП.

Индекс массы тела у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в 1,3 раза превышал аналогичный показатель больных с НАЖБП ($p < 0,05$), а индекс ОТ/ОБ – в 1,8 раза ($p < 0,05$). Нарушения липидного и углеводного обмена достоверно чаще встречались у больных с сочетанным течением заболевания, в сравнении с пациентами 2-й группы ($p < 0,05$). У пациентов 1-й группы наблюдалось достоверное увеличение показателей системного воспаления и адипокина ретинол-связывающего протеина-4 (РСР-4) ($p < 0,05$), а также, достоверное снижение оментина сыворотки крови в сравнении с пациентами 2-й группы и группой контроля ($p < 0,05$).

Снижение уровня оментина и повышение уровня РСР-4 в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, необходимо рассматривать как биомаркер формирования метаболического синдрома и активации процессов фиброгенеза в печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, метаболические нарушения, патогенетические взаимосвязи, адипоцитокины.

PECULIARITIES OF PROGRESSING OF METABOLIC DISTURBANCES IN THE INTERRELATIONSHIP WITH THE DISBALANCE OF ADIPOCYTOKINES IN PATIENTS WITH COMBINED WITHOUT NON-ALCOHOLIC FAT LIVER OF LIVER DISEASE AND SUGAR DIABETES OF 2 TYPE

O. M. Bilovol, L. R. BobronnikovKharkiv National Medical University
4 Nauky Ave., 61022 Kharkiv, Ukraine

✉ Bobronnikova Lesya – l.bobronnikova@mail.ru

The aim of the study was to study the peculiarities of metabolic disturbances in intercourse with the imbalance of adipocytokines in patients with comorbid flow of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (DM). In the study, 87 patients with NAFLD and type 2 diabetes (subcomputed) participated: the first group consisted of 45 patients with combined course of NAFLD and type 2 diabetes, and the second group consisted of 42 patients with NAFLD. The control group ($n = 20$) was maximally comparable in age and sex to the patients being examined. The average age of the patients was 49.4 ± 5.6 years.

The body mass index in patients with combined course of NAFLD and type 2 diabetes was 1.3 times higher than that of patients with NAFLD ($p < 0.05$). Disorders of lipid and carbohydrate metabolism were significantly more frequent in patients with concomitant course of the disease, in comparison with patients of the 2nd group ($p < 0.05$). Patients of the 1st group had a significant increase in the indices of systemic inflammation and adipokine retinol-binding protein-4 (RBP-4) ($p < 0.05$), as well as a significant decrease in serum omentin compared with patients in group 2 and control group ($p < 0.05$).

Decrease in the level of omentin and increase in serum level of RBP-4 in patients with NAFLD and type 2 diabetes should be considered as a biomarker for the formation of a metabolic syndrome and activation of the processes of fibrogenesis in the liver.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2, metabolic disorders, pathogenetic relationships, adipocytokines.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием и часто протекает в коморбидности с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, инсулинорезистентностью (ИР), повышенной массой тела, гиперлипидемией и атеросклерозом, и рассматривается как одно из манифестирующих проявлений метаболического синдрома [1, 2,]. НАЖБП выявляется у 80-90% лиц с ожирением, у 30-50% пациентов, страдающих сахарным диабетом и у 90% обследованных с гиперлипидемией [2, 5]. Сочетание СД 2 типа и НАЖБП в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы

и занимает 4-е место среди причин летальности СД [3]. Повышение массы тела и непосредственно абдоминальное ожирение играют важную роль как в патогенезе НАЖБП и связанных с ней метаболических расстройств, так и СД 2 типа, а ИР, по данным ряда авторов, является причиной накопления жира в печени [6, 12]. Данный процесс обусловлен особенностями висцеральных адипоцитов, которые характеризуются сниженной чувствительностью к антилипидному действию инсулина и повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов [7, 11]. Необходимо отметить, что низкая концентрация ре-

цепторов инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышению продукции жирных кислот, увеличению уровня триглицеридов в крови и процессу атерогенеза [11]. Предполагается, что важную роль в развитии ИР играет изменение продукции адипоцитокинов, биологически активных белков, которые образуются в жировой ткани, таких как оментин, ретинол-связывающий протеин-4 (РСР-4), фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α) и др. [8, 10, 13, 15]. Прогрессирующий при избыточной массе тела адипоцитокиновый дисбаланс является фактором риска возникновения нарушений липидного и углеводного обмена, повышения артериального давления и, как следствие, приводит к формированию компонентов метаболического синдрома [2]. Прогрессирование и варианты течения НАЖБП зависят от активности воспалительного процесса и интенсивности фиброза в печеночной ткани, однако механизмы и причинно-следственные связи между прогрессированием фиброза печени и нарушениями углеводного обмена, а также влияние гормонов жировой ткани течение коморбидных НАЖБП и СД 2 типа изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить особенности метаболических нарушений во взаимосвязи с дисбалансом адипоцитокинов у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и СД 2 типа.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 87 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа (субкомпесированным): 1-ю группу составили 45 больных с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа, 2-ю группу – 42 пациента с НАЖБП. Контрольная группа ($n=20$) была максимально сопоставима по возрасту и полу к обследуемым больным. Средний возраст больных составил $49,4 \pm 5,6$ лет.

Диагностику СД 2 типа и МС проводили согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2013). Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей – определяли рост, массу тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывали соотношение ОТ/ОБ и индекс массы тела (ИМТ). Наличие абдоминального ожирения (АО) диагностировали при окружности талии (ОТ) 94 см у мужчин или более и 80 см или более у женщин.

Для верификации диагноза НАЖБП и оценки функционального состояния печени использовали биохимические и инструментальные методы исследований. Исследование гепатобиллиарной системы выполнено по стандартной методике на ультразвуковой диагностической системе «Philips HDI-11». Достоверными критериями жировой инфильтрации печени при УЗ-исследовании были гепатомегалия, среднезернистая трансформация структуры, гиперэхогенность паренхимы и дорзальное затухание эхосигнала. Функциональное состояние печени оценивали с помощью проведения биохимических методов: содержания билирубина и его фракций (метод Эндрашика – Клеггорна – Гроффа), активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (метод Райтмана – Френзеля), γ – глутаматтранспептидазы (ГГТП) (унифицированная методика с использованием стандартного набора реактивов). Определяли соотношение АСТ/АЛТ, что является показателем прогрессирования фиброза печени. Для оценки наличия и активности воспалительного процесса в печени определяли уровень С-реактивного пептида (СРП) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли

глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ)) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) рассчитывали по формуле W. T. Фридвальда: $\text{ХЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХСЛВП})$. Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assesment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Индекс НОМА-IR определяли расчетным методом по формуле D. R. Matthews и соавт. (1985). При значении НОМА-IR более 2,77 диагностировали наличие инсулинорезистентности. Содержание в крови С-пептида определяли на иммуноферментном анализаторе (Финляндия). Содержание в сыворотке крови ФНО- α определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Концентрацию фибронектина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа («НВО Иммунотех», Москва). Уровень тромбоцитов в сыворотке крови с помощью фотоэлектрического колориметра КФК-2. Определяли концентрацию в сыворотке венозной крови адипоцитокинов: оментина методом ИФА с использованием набора («Bio Vendor» Чешская Республика); ретинол-связывающего протеина-4 (РСР-4) методом ИФА с использованием набора («DRG» США). Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica – 8.0. с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При оценке трофологического статуса у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа среднее значение ИМТ составило $35,28 \pm 4,4$ кг/м², при этом 1 степень ожирения была диагностирована у 48,6%, 2 степень – у 28,0% и 3 степень ожирения – у 22,4% больных ($p < 0,05$). У половины больных с АО длительность ожирения составила более 7 лет, а у 14,4% – с детства ($p < 0,05$). Индекс массы тела у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в 1,3 раза превышал аналогичный показатель больных с НАЖБП ($p < 0,05$) (табл. 1), а индекс ОТ/ОБ – в 1,8 раза ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы в 55,2% случаев диагностирована избыточная масса тела ($p < 0,05$). Установленное повышение ИМТ у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа, согласуется с литературными данными о большом удельном весе неалкогольного стеатоза печени у пациентов с избыточной массой тела [1, 12]. В данном случае в печень поступает избыточное количество жиров и углеводов, которые преобразуются в жирные кислоты, являющиеся субстратом для синтеза триглицеридов, накапливающихся в гепатоцитах [1, 12].

Уровень систолического и диастолического АД у больных с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа был выше, чем у пациентов 2-й группы $163,3 \pm 0,07$: $141,3 \pm 1,04$ соответственно ($p < 0,05$).

При изучении функционального состояния печени (см. табл.1) показатели активности АЛТ, АСТ и ГГТП у пациентов 1-й группы были существенно выше в сравнении с показателями больных 2-й группы и контролем ($p < 0,05$), что свидетельствовало об активности воспалительного процесса в печени. Соотношение АСТ/АЛТ было достоверно выше у пациентов 1-й группы в сравнении с показателями пациентов 2-й группы ($p < 0,05$), что свидетельствовало о взаимотягущем характере метаболических нарушений при

Таблица 1

Особенности клинико-биохимических показателей сыворотки крови обследованных пациентов (M±m)

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа (n=20)	НАЖБП (n=42)	НАЖБП+СД (n=45)
ИМТ	25,2±1,6	25,7± 3,7* / #	35,28± 4,4* / ###
АСТ, ммоль/л	0,43±0,03	0,88±0,08* / #	1,42±0,14* / ###
АЛТ, ммоль/л	0,55±0,06	0,95±0,07* / #	1,54±0,6* / ###
АСТ/АЛТ мкмоль/л	0,64±0,4	0,74±0,6* / #	0,98±0,8* / ###
ГГТП, МЕ/л	42,76±12,72	57,1±15,1* / #	62,8±19,6* / ###
ГКН, ммоль/л	4,02±0,7	6,18±1,4* / #	7,8±1,6* / ###
НbA1c, %	4,6±0,8	5,2±0,7*	7,8 ±1,8* / ###
НОМА-IR	1,7±1,4	3,5±1,7* / #	5,2±2,4* / ###
СРП, нмоль/л	0,82±0,4	2,6±0,8* / #	3,4±1,2* / ###
ТГ, ммоль/л	1,6±0,8	4,2±1,4* / #	5,4±1,6* / ###
ОХС, ммоль/л	4,4±0,6	4,92±0,9* / #	5,66±1,6* / ###
ХС ЛПВП	5,2±0,6	4,6±0,4*	4,1±0,6* #
ХСЛПНП	0,94±0,2	1,5±0,1*	1,8±0,4* #
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	228,0±23	210,0±36* / #	201,0±42* / ###
Фибронектин, кг/мл	342,5±6,0	398,0±8,4* / #	484,0±10,4* / ###

* $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с группой контроля;

$p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с пациентами первой группы;

$p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с пациентами второй группы

сочетанном течении заболевания и высоком риске формирования фибротических изменений в печени. При оценке показателей липидного спектра нарушения липидного обмена достоверно чаще встречались у больных с сочетанным течением заболевания, в сравнении с пациентами 2-й группы (92,4% и 45,2% соответственно; $p < 0,05$). При этом у 77,4% больных с сочетанным течением заболевания НАЖБП и СД 2 типа была выявлена гиперхолестеринемия, у 21,7% – увеличение ХСЛПНП, а снижение уровня ХСЛПВП – у 34,1% пациентов ($p < 0,05$). Уровень ОХС у больных этой группы был достоверно выше, чем в группе сравнения и контроле ($p < 0,05$). Уровень триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа в 1,5 раза ($p < 0,05$) превышал показатели пациентов 2-й группы и в 2,4 раза – показатели группы контроля ($p < 0,05$), что связано с развитием так называемого порочного круга, когда жировая печень усиленно синтезирует триглицериды и липопротеиды очень низкой плотности. Из последних, благодаря повышению активности триглицеридсинтетазы и триглицеридлипазы, синтезируются β -липопротеиды [1]. Повышение концентрации ОХС и ТГ в 1-й группе пациентов прямо зависело от ИМТ ($r = 0,62$, $p < 0,05$; $r = 0,66$, $p < 0,05$ соответственно), что связано с прогрессированием метаболических нарушений в печени, в частности, с избыточным поступлением в печень жиров и углеводов, которые преобразуются в жирные кислоты, являющиеся субстратом для синтеза триглицеридов, которые и накапливаются в гепатоцитах что подтверждает теорию в отношении влияния дислипидемии на прогрессирование НАЖБП [1, 12]. Установлено, что снижение уровня ХСЛПВП у больных с НАЖБП и СД 2 типа наблюдалось значительно чаще, чем в группе сравнения (55,2% и 21,0%, соответственно; $p < 0,05$). У пациентов с ожирением отмечался более низкий уровень ХСЛПВП по сравнению со значением этого показателя в группе больных с нормальной массой тела ($p < 0,05$). У больных 1-й группы имело место достоверное повышение уровня содержания глюкозы сыворотки крови

натощак (ГКН) относительно контрольной группы ($p < 0,05$), что можно объяснить наличием у них абдоминального ожирения, наибольший уровень наблюдался у больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа – в 2,5 раза ($p < 0,05$). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у пациентов с изолированным течением НАЖБП было выявлено у 10,5% пациентов ($p < 0,05$). Установлено достоверное повышение показателя НbA1c у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа, что свидетельствовало о негативном влиянии избыточного веса на углеводный обмен ($p < 0,05$). Снижение чувствительности тканей к инсулину по критерию НОМА-IR наблюдалось у 100% больных 1-й группы и в 88,5 % больных 2-й группы ($p < 0,05$). Установлено, что уровень инсулинорезистентности коррелировал с содержанием в сыворотке крови АСТ ($r = 0,63$; $p < 0,001$), что подтверждает гипотезу о том, что одним из факторов развития и прогрессирования воспаления в печени является инсулинорезистентность. Корреляционный анализ выявил положительные связи между показателем инсулинорезистентности НОМА-IR и ИМТ ($r = 0,46$; $p < 0,001$), уровнем ТГ ($r = 0,48$; $p < 0,001$). Установленные закономерности при сочетанном течении НАЖБП и СД 2 типа дополнительно подчеркивают системность и закономерность метаболических нарушений. При гипергликемии свободные радикалы кислорода образуются непосредственно из глюкозы, что запускает каскад реакций перекисного окисления липидов и белков с развитием гипоксии и приводит к увеличению модифицированной атерогенной фракции липопротеинов, ингибированию ферментативного звена антиоксидантной защиты, что приводит к нарушению процессов апоптоза и развитию системных метаболических изменений [8]. Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение (в 2,1 раза) наблюдалось у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа ($p < 0,05$) и коррелировал с ИМТ ($r = 0,48$; $p < 0,001$), уровнем ГКН ($r = 0,44$;

Таблица 2

Показатели адипоцитокинового профиля крови у обследованных пациентов (M±m)

Показатель, ед. Измерения	Контрольная группа (n=20)	Группы пациентов (n=87)	
		II группа (n=42)	I группа (n=45)
ФНО-α, пг/мл	40,9±4,0	72,2±2,5*	108,2±3,2*#
СРП, пг/мл	3,2±1,1	3,6±1,8	4,2±1,4
Оментин, нг/мл	452,65±2,17	415,21±1,24*	345,44±1,62*#
PCP-4, мкг/мл	32,0±6,2	38,8 ± 7,9*	34,02±0,2*#

* – $p < 0,001$ – вероятность различий в сравнении с группой контроля;

– $p < 0,001$ – вероятность различий в сравнении с пациентами первой группы

Установленные корреляционные взаимосвязи между показателями ФНО-α

$p < 0,001$), АЛТ ($r = 0,52$; $p < 0,001$, уровнем ТГ ($r = 0,42$; $p < 0,04$), индексом НОМА-IR ($r = 0,42$; $p < 0,001$). Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая усиливает процессы липолиза в жировых депо и выброса в кровотоки большого количества свободных жирных кислот, вследствие чего усиливается синтез ТГ [7]. Анализируя показатели коагуляционного гомеостаза установлено повышение содержания в сыворотке крови уровня фибронектина в 1,4 раза у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Известно, что фибронектин является белком экстрацеллюлярного матрикса и является маркером выраженности мезенхимально-воспалительного синдрома [7]. Установленные изменения свидетельствуют о наличии гиперкоагуляционного синдрома, который способствует прогрессированию апоптоза печеночных клеток, усилению инсулинорезистентности, развитию и углублению гипоксии, активации свободнорадикального окисления липидов, деградации клеточных мембран и замыканию порочного круга патогенеза НАЖБП [7]. Отмечено снижение содержания тромбоцитов в сыворотке крови, наиболее выраженное у пациентов с сочетанным течением заболевания в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), что опосредованно указывало на процесс фиброобразования в печени.

При анализе гормональных показателей в группах обследованных больных наблюдалось достоверное увеличение уровня ФНО-α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение показателя в 4,2 раза ($p < 0,001$) наблюдалось при сочетании НАЖБП и СД 2 типа (табл.2).

Установленные корреляционные взаимосвязи между показателями ФНО-α и АЛТ ($r = 0,44$; $p < 0,001$), а также ГГТП ($r = 0,41$; $p < 0,001$) свидетельствовали о роли ФНО-α в развитии цитолитического синдрома у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа. У 84,6 % больных 1-й группы уровень С-пептида натощак был повышен в сравнении с пациентами 2-й группы и контролем ($p < 0,001$), что объясняется усилением липолиза при инсулинорезистентности с последующим накоплением липидов в печени [7].

У обследованных пациентов была проанализирована роль дисбаланса оментина и PCP-4 на прогрессирование метаболических нарушений в печени. Известно, что оментин относится к протективным адипоцитокинам, так как обладает антидиабетическим, противовоспалительным, антиатерогенным и кардиопротективным действиями [16].

Несколько клинических исследований показали, что повышенный уровень PCP-4 является фактором риска, связанным с НАЖБП [14,15]. В единичных клинических исследова-

ниях установлено, что уровни сывороточного PCP-4 имеют положительную ассоциацию со степенью накопления жира в печени и печеночными ферментами, в том числе сывороточные АЛТ, АСТ и γ-глутамилтранспептидазы [16].

Уровень оментина у пациентов с сочетанным течением был ниже, чем у пациентов 2-й группы и контролем ($p < 0,001$) и коррелировал с ИМТ ($p < 0,001$) и степенью ожирения ($p < 0,001$). Выявлены отрицательные связи между уровнем оментина и ИМТ ($r = -0,44$; $p < 0,001$), ОТ ($r = -0,48$; $p < 0,001$) соотношением ОТ/ОБ ($r = -0,46$; $p < 0,001$), уровнем ТГ ($r = -0,52$; $p < 0,001$) и СРП ($r = -0,46$; $p < 0,001$), а также положительные связи между уровнем оментина и ХСЛПВП ($r = 0,42$; $p < 0,001$). Установлена обратная связь между уровнем оментина и глюкозы ($r = -0,46$; $p < 0,001$), НОМА-IR ($r = -0,42$; $p < 0,001$). Уровень PCP4 сыворотки крови был достоверно выше у больных с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа, в сравнении с пациентами 1-й группы и контролем ($p < 0,001$).

Уровень PCP-4 положительно коррелировал с показателем ИМТ ($r = 0,42$; $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,44$; $p < 0,001$), НОМА-IR ($r = 0,46$; $p < 0,001$), СРП ($r = 0,44$; $p < 0,001$) и отрицательно с ХСЛПВП ($r = 0,46$; $p < 0,001$) и уровнем оментина ($r = 0,42$; $p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с литературными данными, которые говорят о PCP-4 как о маркере развития ИР, атерогенной дислипидемии и непосредственно НАЖБП [13].

Проведенное исследование о взаимосвязи содержания гормонов жировой ткани с отдельными компонентами метаболического синдрома у больных с НАЖБП и СД 2 типа подтверждают возможность участия этих гормонов в формировании метаболического синдрома и его компонентов.

Выводы. Рассмотрены причинные взаимосвязи прогрессирования метаболических нарушений и дисбаланса адипоцитокинов у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и СД 2 типа. Установлено, что для сочетанного течения данной патологии характерно прогрессирование ИР, атерогенной дислипидемии, системного воспаления, которые наиболее выражены у пациентов с ожирением. Снижение уровня оментина и повышение уровня PCP-4 в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, необходимо рассматривать как биомаркер формирования метаболического синдрома и активации процессов фиброгенеза в печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія, 2010. Т. № 4. С. 816.

2. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справочник поликлинического врача, **2008**. № 3. С. 77-80.
3. Катеренчук В.І. Цукровий діабет типу 2. Діагностика та лікування на стадії предіабету // Міжнародний ендокринологічний журнал, 2007. Т. 8. № 2. С. 52-58.
4. Мамаев С.Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатологии и колопроктологии, **2008**. Т. 17. №4. С. 35-39.
5. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України, **2009**. Т. 206-207. № 1-2. С. 63-65.
6. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины // Новости медицины и фармации, **2011**. Т. 354 № 4.
7. Bugianesi E. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity // J. Clin. Endocrinol. Metab., **2008**. Vol. 90. Pp. 3498-3504.
8. Chen X. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator // Cell Biochem. Funct., **2009**. Vol. 27. № 7. Pp. 407-416.
9. Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM., **2010**. Vol.103. Pp. 71-83.
10. Hagymasi K. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // Orv. Hetil., **2009**. Vol.150 (48). Pp. 2173-2181.
11. Lewis J.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update // Digestive Diseases and Sciences, **2010**. Vol. 55. Pp. 560-578.
12. Obaiz M. Panel for obesity (relate steatohepatitis (NASH) // Obes. Surg., **2008**. Vol. 18. Pp. 1430-1437.
13. Wu H. et al. Serum retinol binding protein 4 and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. **2008**. Vol. 79. P. 185.
14. Terra X. et al. Retinol binding protein-4 circulating levels were higher in nonalcoholic fatty liver disease vs. histologically normal liver from morbidly obese women // Obesity (Silver Spring), **2013**. Vol. 21. P. 170.
15. Stefan N. et al. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans // Diabetes Care, **2007**. Vol. 30. P. 1173.
16. Yilmaz Y., Yonal O., Kurt R., Alhdab Y.O., Eren F., Ozdogan O. et al. Serum levels of omentin, chemerin and adipisin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease // Scand. J. Gastroenterol., **2011**. Vol. 46. Pp. 91-97.

Поступила в редакцию 06.04.2017