

Цитокіни, інсулінорезистентність і жорсткість артеріальної стінки в оцінюванні перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки

Ю. М. Степанов^{id A,F}, В. І. Діденко^{id A,E}, О. М. Татарчук^{id B,C,D},
І. С. Коненко^{id B,C,D}, О. П. Петішко^{id *C,E}

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки асоціюється зі збільшенням поширеності серцево-судинних захворювань.

Мета роботи – оцінити рівень цитокинів, інсулінорезистентності, жорсткість артеріальної стінки при прогресуванні стеатозу печінки в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки.

Матеріали та методи. Обстежили 87 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. Хворих поділили на групи: I – 14 осіб без стеатозу; II – 32 пацієнти зі стеатозом 1 ступеня; III – 30 хворих зі стеатозом 2 ступеня; IV – 11 осіб зі стеатозом 3 ступеня. Контрольна група – 30 практично здорових осіб. Стеатометрію з кількісним оцінюванням ступеня стеатозу печінки здійснили на ультразвуковому апараті Soneus P7. Вміст цитокинів (інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, TNF- α) визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням аналізатора Stat Fax 303 Plus. Рівень інсулінорезистентності визначали за допомогою індексу HOMA-IR.

Результати. Вміст інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих IV групи вірогідно підвищений щодо рівня в групі контролю (в 1,8 раза, $p < 0,05$), хворих I (у 3,2 раза, $p < 0,05$), II (в 3,0 раза, $p < 0,05$) та III (у 2,3 раза, $p < 0,05$) груп. В обстежених рівень TNF- α збільшувався з прогресуванням структурних змін печінки, і при 4 ступені стеатозу його вміст підвищений у 6,4 раза ($p < 0,05$) щодо показника групи контролю, у 8,0 раза ($p < 0,05$) щодо I групи хворих, у 3,4 раза ($p < 0,05$) – II, в 1,8 раза ($p < 0,05$) – III групи пацієнтів. Підвищення індексу HOMA-IR у 3,2 раза ($p < 0,05$) визначили у хворих із помірним стеатозом, 3,9 раза ($p < 0,05$) – у пацієнтів із вираженим стеатозом щодо показників контролю. Встановили кореляційний зв'язок між товщиною інтима-медіа лівої загальної сонної артерії та рівнем TNF- α ($r = 0,438$; $p = 0,006$), індексом HOMA-IR ($r = 0,557$; $p = 0,0008$).

Висновки. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із прогресуванням ступеня стеатозу печінки встановлено вірогідне підвищення прозапальних цитокинів, інсулінорезистентності та товщини інтима-медіа лівої загальної сонної артерії.

Ключові слова:

неалкогольна
жирова хвороба
печінки, цитокіни,
жорсткість артерій.

Патологія. 2022.

Т. 19, № 1(54).
С. 5-11

*E-mail:

petishko_oksana@i.ua

Cytokines, insulin resistance and arterial wall stiffness in assessing the course of non-alcoholic fatty liver disease

Yu. M. Stepanov, V. I. Didenko, O. M. Tatarchuk, I. S. Konenko, O. P. Petishko

The progression of non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease.

Aim: to assess the level of cytokines, insulin resistance, arterial wall stiffness during the progression of hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Material and methods. 87 patients with non-alcoholic fatty liver disease were examined. Group I consisted of 14 patients without steatosis, group II – 32 patients with steatosis grade 1; III – 30 patients with steatosis grade 2, IV group – 11 patients with steatosis grade 3. The control group consisted of 30 apparently healthy individuals. Steatometry with a quantitative assessment of the grade of hepatic steatosis was performed using a Soneus P7 ultrasound machine. The content of cytokines (interleukin-6, interleukin-10, TNF- α) was determined using an enzyme-linked immunosorbent assay using a Stat Fax 303 Plus analyzer. The level of insulin resistance was determined using the HOMA-IR index.

Results. The content of interleukin-6 in the blood serum of patients of group IV was significantly increased relative to the level in the control group (by 1.8 times, $P < 0.05$), patients of group I (by 3.2 times, $P < 0.05$), II group (by 3.0 times, $P < 0.05$) and group III (2.3 times, $P < 0.05$). The level of TNF- α increased with the progression of structural changes in the liver and at grade 4 of steatosis its content was increased by 6.4 times ($P < 0.05$) relative to the level in the control group, by 8.0 times ($P < 0.05$) relative to group I patients, by 3.4 times ($P < 0.05$) – group II patients and by 1.8 times ($P < 0.05$) – group III patients. An increase in the HOMA-IR index by 3.2 times ($P < 0.05$) was found in patients with moderate steatosis and 3.9 times ($P < 0.05$) in patients with severe steatosis compared to controls. A correlation was established between the intima-media thickness of the left common carotid artery and the level of TNF- α ($r = 0.438$; $P = 0.006$) and the HOMA-IR index ($r = 0.557$; $P = 0.0008$).

Conclusions. In patients with non-alcoholic fatty liver disease with progression of the grade of hepatic steatosis, a significant increase in proinflammatory cytokines, insulin resistance and intima-media thickness of the left common carotid artery was found.

Key words:

fatty liver, arterial
stiffness.

Pathologia

2022; 19 (1), 5-11

Незважаючи на чималі досягнення у визначенні патогенетичних механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), невирішеним питанням залишається гальмування прогресування структурних змін печінки. Майже половина населення у світі страждає на цю патологію, найчастіше – хворі з ожирінням і цукровим діабетом [1]. Серед основних чинників, що мають вагомий вплив на прогнозування перебігу НАЖХП, в останні роки дослідники вирізняють швидкість підвищення стадії фіброзу печінки [2]. Частота виявлення неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) коливається від 1,5 % до 6,5 % [3]. Але механізми, що спричиняють розвиток від простого стеатозу печінки до стеатогепатиту, потребують уточнення.

У 1998 р. G. Day запропонував модель «двох ударів», що пояснює патогенез НАЖХП та її прогресування у НАСГ. У цій моделі показано, що ожиріння, особливо вісцеральне, збільшує надходження в печінку вільних жирних кислот. Одночасно розвивається окисний стрес, який підтримується системою цитокінів із секрецією великої кількості фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α), що призводить до апоптозу та фіброзу [4,5].

Відомо, що інсулінорезистентність (ІР) запускає ліполіз вісцерального жиру та окиснення вільних жирних кислот печінкою, спричиняючи глюконеогенез і жирову інфільтрацію гепатоцитів [1,6]. ІР призводить також до атеросклеротичних змін артерійних судин, у результаті чого змінюються їхні пружно-еластичні властивості [7]. Вважають, що підвищення продукції TNF- α та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) відіграє особливу роль у патогенезі ІР печінки. Багато дослідників оцінюють TNF- α як медіатор ІР при ожирінні [8,9]. У роботі S. A. Townsend et al. показана залежність концентрації ІЛ-6 від ступеня ожиріння, а також ІР [10]. TNF- α збільшує проникність судин і є медіатором деструкції тканин [9,11].

Опубліковано відомості щодо здатності TNF- α посилювати некроз та апоптоз клітин [12–14]. Припускають, що системне запалення відіграє важливу роль у накопиченні ліпідів у тканині печінки, при цьому виникає «хибне коло». Виявили взаємозв'язок між рівнем TNF- α та прогресуванням стеатозу печінки [1].

НАЖХП – мультисистемне захворювання, що вражає не тільки печінку, але й інші органи, зокрема серце і судини. Так, НАЖХП збільшує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) внаслідок взаємозв'язку НАЖХП і встановлених факторів ризику розвитку ССЗ: ожиріння, гіпертензії, атерогенної дисліпідемії, ІР [15]. Встановлено, що перебіг НАЖХП і ССЗ супроводжується збільшенням рівня аналогічних біомаркерів. При стеатозі печінки жирова тканина виробляє прозапальні цитокіни, що беруть активну участь у формуванні ССЗ [8,16]. Підвищений вміст ІЛ-6 у крові – прогностичний маркер розвитку цукрового діабету 2 типу, а надалі й виникнення інфаркту міокарда [8]. В рандомізованих контрольованих дослідженнях НАЖХП пов'язана зі збільшенням товщини інтима-медіа сонної артерії та посиленням жорсткості артеріальної стінки. Метааналіз 7 досліджень, що включав 3497 осіб, показав: виявлена в результаті ультразвукового дослідження НАЖХП асоціювалася

з потовщенням інтима-медіа сонної артерії та великою кількістю бляшок сонних артерій [17,18].

Отже, сучасні дані дають підстави стверджувати: НАЖХП асоціюється зі збільшенням поширеності ССЗ, і найбільша кількість летальних випадків у пацієнтів з НАЖХП зумовлена ССЗ [15].

Мета роботи

Оцінити рівень цитокінів, інсулінорезистентності, жорсткість артеріальної стінки при прогресуванні стеатозу печінки в пацієнтів із НАЖХП.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 87 пацієнтів із НАЖХП віком від 30 до 66 років (49 жінок – 56,3 %, 38 чоловіків – 43,7 %). Хворих поділили на групи: I – 14 осіб без стеатозу (S0); II – 32 пацієнти зі стеатозом 1 ступеня (S1); III – 30 хворих зі стеатозом 2 ступеня (S2); IV – 11 осіб зі стеатозом 3 ступеня (S3). Контрольна група – 30 практично здорових осіб.

Верифікацію діагнозу здійснили шляхом аналізу скарг і даних анамнезу, результатів зсувнохвильової еластометрії, стеатометрії печінки, серологічних методів і результатів морфологічного дослідження. Критерії виключення – наявність вірусних гепатитів А, В, D, E, цирозів будь-якої етіології, ВІЛ, склерозуючого холангіту, гепатоцелюлярної карциноми, тромбозів судин портальної системи, гемохроматозу, хвороби Коновалова–Вільсона, синдрому Бадда–Кіарі; вагітність; ураження ендокринної системи; зловживання алкоголем.

Стеатометрію (метод кількісного оцінювання коефіцієнта затухання (K3) ультразвуку (УЗ) в дБ/см для визначення ступеня стеатозу печінки) здійснили в реальному часі на апараті Soneus P7 (Україна). Результати оцінювали за морфологічною шкалою M. Sasso et al.: S0 відповідає нормі (частка гепатоцитів із жиром – 0–5 %) – від 1,0 дБ/см до 2,19 дБ/см; S1 – легкий ступінь стеатозу (частка гепатоцитів із жиром – 5,1–33,0 %) – від 2,20 дБ/см до 2,29 дБ/см; S2 – помірний ступінь (частка гепатоцитів із жиром – 33,1–66,0 %) – від 2,30 дБ/см до 2,90 дБ/см; S3 – тяжкий ступінь стеатозу (частка гепатоцитів із жиром – понад 66,0 %) – >2,90 дБ/см (рис. 1).

Локальну жорсткість судинної стінки визначали на УЗ апараті Soneus P7 (Україна), на 1,5 см проксимальніше біфуркації сонних артерій. У режимі W-Track напівавтоматично вимірювали параметри, рекомендовані Європейським консенсусом експертів із жорсткості артерій: мінімальний діаметр судини за серцевий цикл (D, мм), зміну діаметра судини за серцевий цикл (ΔD , мм), індекс артеріального натягу (CAS), коефіцієнт комплаєнсу просвіту артерії (CC, мм²/кПа), індекс артеріальної жорсткості (SI) та швидкість пульсової хвилі одноточковим способом (PWV, м/с).

Для імуноферментного аналізу кількості TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-10 у сироватці крові використовували набори реактивів фірми «Вектор-БЕСТ», для визначення інсуліну – фірми «DRG International, Inc.». Імуноферментний аналіз виконали за допомогою аналізатора

Таблиця 1. Рівень цитокінів і показники вуглеводного обміну в сироватці крові хворих на НАЖХП, Ме (LQ; UQ)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група, n = 30	I група, n = 14	II група, n = 32	III група, n = 30	IV група, n = 11
ІЛ-6, пг/мл	2,4 (0,2; 4,9)	1,3 (1,2; 2,8)	1,4 (0,6; 3,7)	1,8 (1,5; 6,4)	4,2 (2,8; 35,1) ^{1,2,3,4}
ІЛ-10, пг/мл	7,5 (4,3; 11,6)	2,8 (2,0; 3,8) ¹	1,5 (1,1; 2,7) ¹	2,4 (1,7; 2,9) ¹	2,9 (1,9; 4,4) ¹
TNF-α, пг/мл	0,5 (0,1; 1,7)	0,4 (0,3; 8,7)	0,9 (1,2; 1,5)	1,8 (1,3; 4,8)	3,2 (2,6; 5,9) ^{1,2,3,4}
TNF-α/ІЛ-10	0,07 (0,06; 0,09)	0,14 (0,13; 2,76)	0,58 (0,18; 1,17)	0,77 (0,54; 3,58)	1,03 (0,69; 2,16)
Інсулін, мкОД/мл	11,0 (2,3; 15,2)	17,2 (12,4; 21,6)	16,6 (8,3; 24,5)	29,3 (21,9; 37,3) ^{1,2,3}	34,2 (30,8; 43,0) ^{1,2,3}
НОМА-ІR	2,1 (1,4; 2,4)	3,9 (3,0; 4,4)	4,3 (2,5; 6,2)	7,6 (5,4; 9,6) ^{1,2,3}	8,1 (7,2; 10,6) ^{1,2,3}

¹: p < 0,05 – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою; ²: p < 0,05 – вірогідність різниці порівняно з I групою; ³: p < 0,05 – вірогідність різниці порівняно з II групою; ⁴: p < 0,05 – вірогідність різниці порівняно з III групою.

«Stat Fax 303 Plus» (США). Інсулінорезистентність оцінювали за допомогою індексу НОМА-ІR.

Для оптимізації математичного опрацювання результати внесли в базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний № AGAR909E415822FA). Відповідність розподілу даних до закону нормального розподілу перевірили за допомогою методу Шапіро–Вілка. Для опису даних застосували медіану (Ме), нижній (LQ) і верхній (UQ) квартилі. Для порівняння кількісних показників використали Kruskal–Wallis test і U-критерій Манна–Вітні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % (p < 0,05). Вираженість взаємозв'язків між змінними встановили за допомогою значущих коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r).

Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати

У результаті визначення стану цитокінової регуляції в обстежених виявили зростання прозапальних цитокінів із прогресуванням ступеня стеатозу печінки (табл. 1).

Так, у хворих I групи рівень TNF-α статистично не відрізнявся від показника контрольної групи. У II та III групах хворих виявили зростання щодо контролю TNF-α в 1,9 раза та 3,6 раза (p < 0,05) відповідно. У пацієнтів IV групи вміст TNF-α підвищений у 6,4 раза (p < 0,05) щодо рівня в групі контролю, 8,0 раза (p < 0,05) – I групи, 3,4 раза (p < 0,05) – II, в 1,8 раза (p < 0,05) – III групи хворих. За результатами Kruskal–Wallis test, вірогідність різниці рівня TNF-α між групами становила 0,011.

Вміст ІЛ-6 у сироватці крові найвищий у IV групі, вірогідно перевищував показник у групі контролю (в 1,8 раза, p < 0,05), а також вищий у 3,2 раза (p < 0,05) щодо показника пацієнтів I групи, в 3,0 раза (p < 0,05) – II, 2,3 раза (p < 0,05) – III групи хворих.

Рівень протизапального ІЛ-10 у всіх груп хворих залишався на нижній межі норми, медіана його значення вірогідно знижена. Відсутність стимуляції вироблення ІЛ-10 призводить до порушення співвідношення TNF-α/ІЛ-10 у хворих на НАЖХП.

Найвище його значення встановили у хворих IV групи – підвищення в 14,7 раза (p < 0,05) щодо групи контролю, в 7,4 раза (p < 0,05) – щодо показників у I групі, в 1,8 раза (p < 0,05) – II, 1,4 раза (p > 0,05) – щодо III групи пацієнтів.

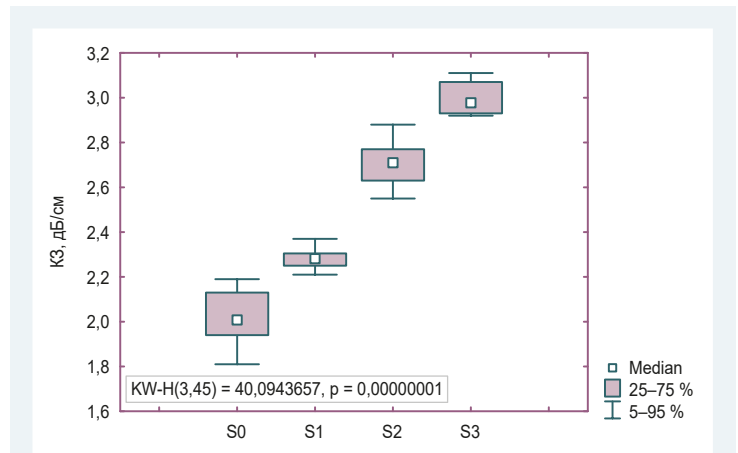


Рис. 1. Коефіцієнт затухання ультразвуку у хворих на НАЖХП залежно від ступеня стеатозу.

У хворих III і IV груп спостерігали вірогідне збільшення вмісту інсуліну (у 2,7 раза, p < 0,05; в 3,1 раза, p < 0,05 відповідно), індексу НОМА-ІR (в 3,2 раза, p < 0,05; в 3,9 раза, p < 0,05 відповідно) щодо показників групи контролю (табл. 1). Пацієнти III та IV груп також вірогідно відрізнялися за рівнем інсуліну та індексу НОМА-ІR від хворих I та II груп. За результатами Kruskal–Wallis test, вірогідність різниці рівня інсуліну та індексу НОМА-ІR становила 0,005 і 0,0004 відповідно.

Результати кореляційного аналізу показали зв'язок K3 і вмісту ІЛ-6 (r = 0,324; p = 0,032), TNF-α (r = 0,434; p = 0,003), індексу НОМА-ІR (r = 0,479; p = 0,002).

У результаті оцінювання жорсткості артеріальної стінки (ЖАС) загальної лівої сонної артерії встановили збільшення діаметра залежно від прогресування ступеня стеатозу печінки з пропорційним зменшенням його приросту (p > 0,05) (табл. 2).

На рис. 2 наведено приклад сонологічного протоколу вимірювання локальної жорсткості судинної стінки лівої загальної сонної артерії (ЗСА) у хворого на НАЖХП.

У пацієнтів із НАЖХП у результаті оцінювання жорсткості артеріальної стінки правої загальної сонної артерії встановлено відсутність статистично значущих відмінностей залежно від ступеня стеатозу. Але виявили тенденцію до збільшення показників швидкості пульсової хвилі (PWV, м/с) та модуля еластичності (ЕМ, кПа) залежно від прогресування стеатозу (табл. 3).

Виявили збільшення товщини інтима-медіа (ТІМ) з обох боків у хворих на НАЖХП залежно від

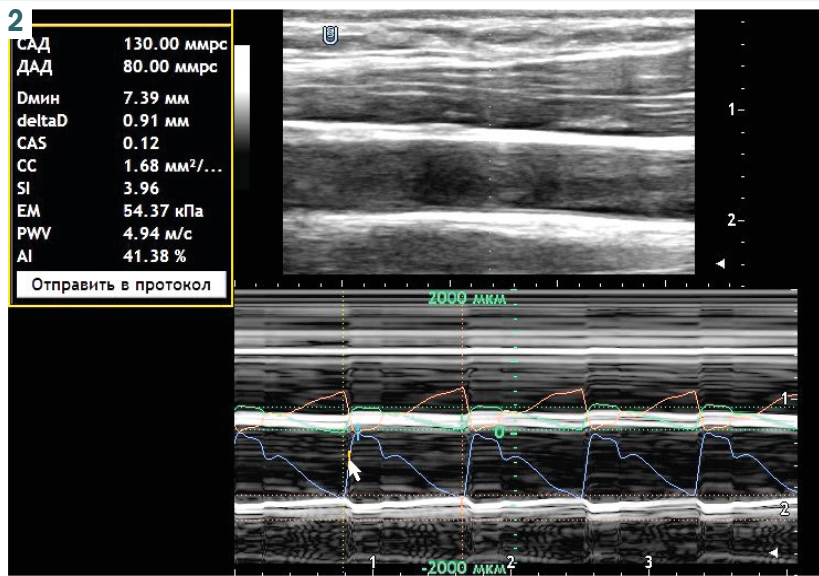
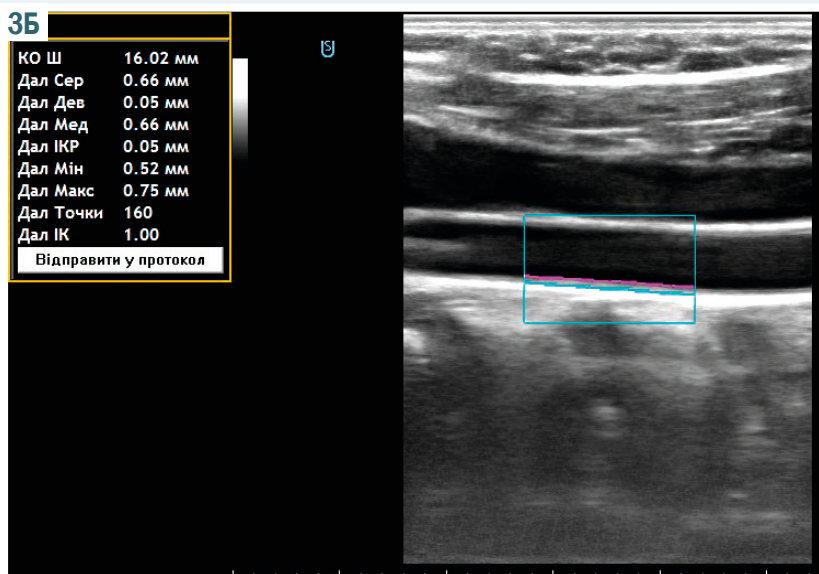
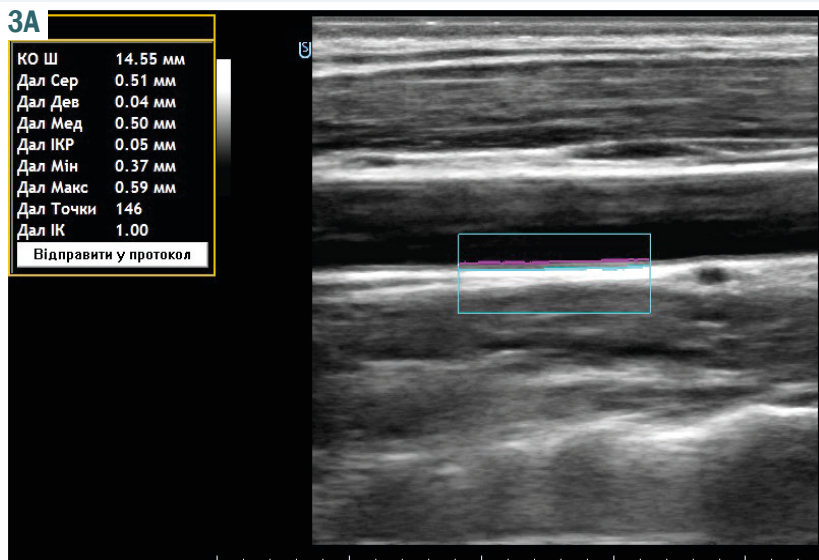


Рис. 2. Сонологічний протокол вимірювання локальної жорсткості судинної стінки загальної лівої сонної артерії у хворого на НАЖХП.

Рис. 3. ТІМ лівої (А) та правої (Б) ЗСА у хворих на НАЖХП.



Таблиця 2. Показники ЖАС лівої загальної сонної артерії у хворих на НАЖХП залежно від ступеня стеатозу, Ме (LQ; UQ)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група, n = 30	I група, n = 14	II група, n = 32	III група, n = 30	IV група, n = 11
Dmin, мм	7,70 (7,39; 7,90)	8,47 (7,97; 8,89)	8,62 (7,62; 9,23)	8,55 (8,09; 8,89)	8,93 (8,32; 9,24)
delta D, мм	0,34 (0,27; 0,39)	0,41 (0,30; 0,54)	0,31 (0,22; 0,39)	0,40 (0,26; 0,48)	0,33 (0,31; 0,34)
CAS	0,07 (0,05; 0,08)	0,05 (0,03; 0,06)	0,04 (0,04; 0,05)	0,04 (0,03; 0,06)	0,03 (0,03; 0,04)
СС, мм ² /кПа	0,80 (0,56; 0,91)	0,92 (0,59; 1,43)	0,74 (0,54; 0,84)	0,92 (0,76; 1,31)	0,78 (0,66; 0,95)
SI	5,48 (5,22; 7,56)	9,72 (6,37; 12,81)	11,51 (9,75; 16,10)	9,92 (6,50; 13,09)	10,24 (8,58; 10,87)
ЕМ, кПа	64,02 (64,35; 78,79)	132,48 (83,75; 187,81)	147,17 (113,63; 188,96)	127,02 (99,67; 173,92)	155,29 (112,91; 157,68)
PWV, м/с	5,57 (5,19; 5,99)	7,74 (6,21; 9,37)	8,69 (7,66; 9,49)	7,68 (6,80; 9,03)	8,51 (8,14; 8,59)
AI, %	13,18 (5,13; 48,00)	3,49 (0; 14,60)	16,0 (6,34; 26,54)	11,27 (6,62; 24,52)	4,55 (0; 9,52)

Таблиця 3. Показники ЖАС правої загальної сонної артерії у хворих на НАЖХП залежно від ступеня стеатозу, Ме (LQ; UQ)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група, n = 30	I група, n = 14	II група, n = 32	III група, n = 30	IV група, n = 11
Dmin, мм	8,16 (7,70; 8,78)	8,60 (7,42; 9,36)	8,47 (8,06; 8,76)	8,77 (8,13; 9,39)	8,93 (8,62; 9,04)
delta D, мм	0,35 (0,20; 0,43)	0,37 (0,24; 0,45)	0,32 (0,24; 0,41)	0,38 (0,26; 0,49)	0,34 (0,33; 0,42)
CAS	0,06 (0,04; 0,07)	0,05 (0,03; 0,07)	0,04 (0,03; 0,05)	0,04 (0,03; 0,05)	0,04 (0,04; 0,04)
СС, мм ² /кПа	0,78 (0,52; 0,89)	0,81 (0,59; 0,96)	0,77 (0,55; 0,93)	0,94 (0,69; 1,29)	0,84 (0,64; 0,97)
SI	7,02 (5,87; 8,88)	10,28 (7,04; 17,46)	11,52 (9,29; 16,18)	9,44 (7,95; 14,25)	10,69 (10,05; 10,99)
ЕМ, кПа	84,78 (73,07; 116,80)	138,93 (85,63; 231,52)	151,50 (119,97; 202,44)	127,37 (103,83; 195,46)	157,03 (145,74; 165,82)
PWV, м/с	6,26 (5,79; 7,37)	7,98 (6,28; 10,42)	8,45 (7,46; 9,78)	7,70 (6,92; 9,58)	8,55 (8,26; 8,80)
AI, %	29,80 (8,33; 45,90)	5,42 (1,04; 8,19)	8,70 (0; 16,67)	8,01 (0; 15,89)	7,41 (4,17; 14,29)

прогресування ступеня стеатозу печінки (рис. 3). Максимальне значення ТІМ встановили у хворих на НАЖХП зі ступенем стеатозу S3 (рис. 4). За результатами Kruskal–Wallis test, вірогідність різниці ТІМ лівої загальної сонної артерії між групами пацієнтів становила 0,0069.

У результаті кореляційного аналізу у пацієнтів із НАЖХП встановили зв'язки ТІМ лівої загальної сонної артерії та вмісту TNF- α ($r = 0,438$; $p = 0,006$), індексу НОМА-IR ($r = 0,557$; $p = 0,0008$) (рис. 5).

Обговорення

Нині активно вивчають роль цитокінів при НАЖХП. Виявили, що прозапальні цитокіни (TNF- α , ІЛ-6) відіграють важливу роль у підтримці запального процесу під час НАЖХП [1,8,12].

Результати останніх досліджень показали: розвиток стеатозу у хворих на НАЖХП пов'язаний зі значними змінами рівня цитокінів [8,13,14]. Це спричиняє розвиток ендотоксимії, ІР, вісцерального ожиріння, системного запалення, а також розвиток і прогресування стеатозу через стимуляцію печінкового запалення, некроз та апоптоз клітин, індукцію фіброзу [8,11,13,14].

У результаті нашого дослідження виявили зв'язки КЗ та ІЛ-6 ($r = 0,324$; $p = 0,032$), TNF- α ($r = 0,434$; $p = 0,003$) та індексом НОМА-IR ($r = 0,479$; $p = 0,002$), що свідчить про вплив прозапальних цитокінів та ІР на розвиток стеатозу печінки. Доречність застосування показника ТІМ як діагностичного критерію раннього виявлення інсулінорезистентності (прогресування метаболічного синдрому) у пацієнтів із НАЖХП підтверджує встановлений кореляційний зв'язок цього показника з індексом НОМА-IR ($r = 0,557$; $p = 0,0008$). З іншого боку, визначений зв'язок ТІМ лівої загальної сонної артерії та вмісту TNF- α ($r = 0,438$; $p = 0,006$).

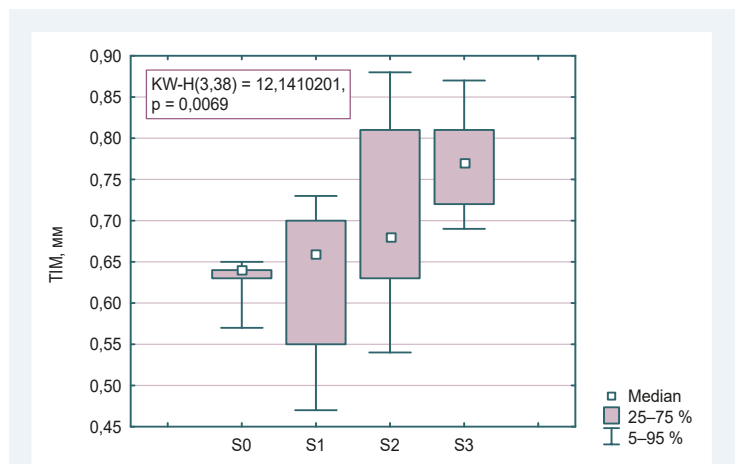


Рис. 4. ТІМ лівої загальної сонної артерії у хворих на НАЖХП залежно від ступеня стеатозу.

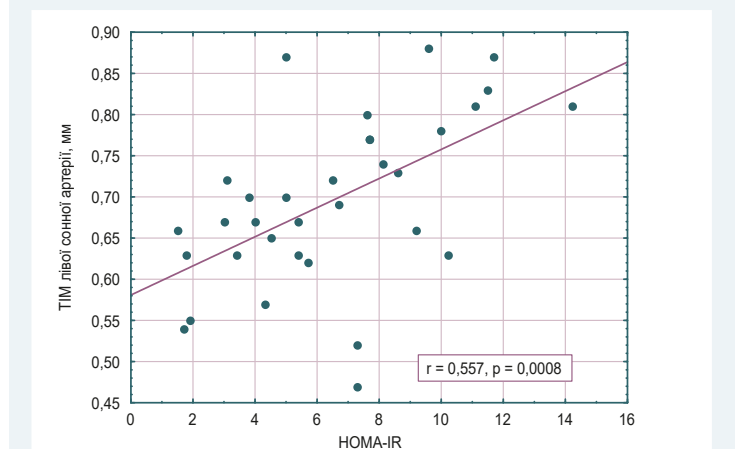


Рис. 5. Кореляційний зв'язок ТІМ лівої загальної сонної артерії та індексу НОМА-IR у хворих на НАЖХП.

На нашу думку, збільшення ТІМ – наслідок прозапальної активації цитокінів та розвитку інсулінорезистентності.

Отже, прогресування ступеня стеатозу печінки у хворих на НАЖХП супроводжується збільшенням вмісту прозапальних цитокінів, інсулінорезистентності та товщини інтима-медіа з обох боків.

Висновки

1. У хворих на НАЖХП із прогресуванням ступеня стеатозу печінки встановили вірогідне зростання прозапальних цитокінів. Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові хворих ІV групи вірогідно підвищена щодо рівня в групі контролю (в 1,8 раза, $p < 0,05$), пацієнтів І (у 3,2 раза, $p < 0,05$), ІІ (у 3,0 раза, $p < 0,05$) та ІІІ (у 2,3 раза, $p < 0,05$) груп.

2. В усіх групах хворих на НАЖХП рівень TNF- α підвищений, залежав від ступеня стеатозу печінки. У хворих ІV групи його вміст підвищений у 6,4 раза ($p < 0,05$) щодо рівня в групі контролю, у 8,0 раза ($p < 0,05$) – щодо І групи, у 3,4 раза ($p < 0,05$) – ІІ, у 1,8 раза ($p < 0,05$) – ІІІ групи хворих.

3. Підвищення індексу НОМА-ІR в 3,2 раза ($p < 0,05$) виявили у хворих на НАЖХП із помірним стеатозом, у 3,9 раза ($p < 0,05$) – у пацієнтів із вираженим стеатозом (частка гепатоцитів із жиром становить понад 66 %) порівняно з контролем.

4. Встановили кореляційний зв'язок між ТІМ лівої загальної сонної артерії та рівнем TNF- α ($r = 0,438$; $p = 0,006$), індексом НОМА-ІR ($r = 0,557$; $p = 0,0008$).

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні діагностичної інформативності вмісту цитокінів і показників жорсткості артеріальної стінки для прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України»: «Вивчити клініко-біохімічні та структурні особливості формування стеатозу та фіброзу у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки», № держреєстрації 0118U001834.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 14.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 21.01.2022

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-6721-2468](https://orcid.org/0000-0002-6721-2468)

Діденко В. І., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-8953-396X](https://orcid.org/0000-0001-8953-396X)

Татарчук О. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-0672-972X](https://orcid.org/0000-0002-0672-972X)

Коненко І. С., канд. мед. наук, зав. відділення мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-7619-699X](https://orcid.org/0000-0002-7619-699X)

Петішко О. П., науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-4559-4055](https://orcid.org/0000-0002-4559-4055)

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Didenko V. I., MD, PhD, Senior Researcher, Deputy Director for Research, State University "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Tatarchuk O. M., PhD, Senior Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Konenko I. S., MD, PhD, Head of the Department of Mini-invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Petishko O. P., Researcher of the Department of Scientific-Organizational, Methodical Work and Information Technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- 1] Фадеєнко Г. Д., Колеснікова О. В., Соломенцева Т. А. Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 1. С. 53-60.
- 2] Sanyal A. J. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 16, Iss. 6. P. 377-386. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0144-8>
- 3] Younossi Z. M. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Liver Disease*. 2018. Vol. 11, Iss. 4. P. 92-94. <https://doi.org/10.1002/cld.710>
- 4] Parkash O., Saeed S. Molecular Basis for Pathogenesis of Steatohepatitis: Contemporary Understanding and New Insights. *Non-alcoholic fatty liver disease – molecular bases, prevention and treatment* / ed. R. Valenzuela. IntechOpen. 2018. P. 54. <https://doi.org/10.5772/intechopen.71405>
- 5] Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From «two hit theory» to «multiple hit model» / Y. L. Fang, H. Chen, C. L. Wang, L. Liang. *World journal of gastroenterology*. 2018. Vol. 24, Iss. 27. P. 2974-2983. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.2974>
- 6] Tilg H., Moschen A. R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2017. Vol. 14, Iss. 1. P. 32-42. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147>
- 7] NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review / P. Kasper, A. Martin, S. Lang et al. *Clinical research in cardiology*. 2021. Vol. 110, Iss. 7. P. 921-937. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
- 8] Engin A. Non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity and Lipotoxicity, Advances in Experimental Medicine and Biology* / eds. : A. Engin, A. Engin. Springer, Cham. 2017. Vol. 960. P. 443-467. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_19
- 9] Non-alcoholic fatty liver diseases: Update on the challenge of diagnosis and treatment / Oh H., Jun D. W., Saeed W. K., Nguyen M. H. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2016. Vol. 22, Iss. 3. P. 327-335. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0049>
- 10] Townsend S. A., Newsome P. N. Mistakes in nonalcoholic fatty liver disease and how to avoid them. *UEG Education*. 2017. Vol. 17. P. 39-41. URL : <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/ueg-elearning/ueg-mistakes-series/Mistakes.in.series-102017.NAFLD.pdf>
- 11] Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska, B. G. Papouchado, Z. Li et al. *The American journal of gastroenterology*. 2008. Vol. 103, Iss. 6. 1372-1379. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x>
- 12] Взаємозв'язки між ультразвуковими, імунологічними змінами при прогресуванні стеатозу та фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології / Ю. М. Степанов, В. І. Діденко, І. С. Коненко, О. М. Татарчук. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 2. С. 222-230. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177167>
- 13] Molecular links between non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma / S. Raza, S. Rajak, B. Anjum, R. A. Sinha. *Hepatology research*. 2019. Vol. 5. P. 42. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2019.014>

- [14] Aspects of immunological status and carbon metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease in correlation with its fibrous transformation / Y. M. Stepanov, V. I. Didenko, I. S. Konenko et al. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 3. С. 196-200. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-196-200>
- [15] Губергриц Н. Б., Беляева Н. В. Современные подходы к лечению сочетания неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 3. С. 41-48. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-3-41>
- [16] Роль сывороточных биомаркеров в диагностике неалкогольной жировой болезни печени / Г. Д. Фадееенко, И. Э. Кушнир, Т. Л. Можина и др. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 3. С. 58-65. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-3-58>
- [17] The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease / Y. J. Lee, J. Y. Shim, B. S. Moon, et al. *Digestive diseases and sciences*. 2012. Vol. 57, Iss. 1. P. 196-203. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1819-3>
- [18] Sookoian S., Pirola C. J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *Journal of hepatology*. 2008. Vol. 49, Iss. 4. P. 600-607. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.06.012>
- [15] Gubergrits, N. B., & Byelayeva, N. V. (2019). Sovremennyye podkhody k lecheniyu sochetaniya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni i serdечно-сосудистykh zabolevaniy [Modern approaches to the treatment of combined non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease]. *Suchasna gastroenterolohiia*, (3), 41-48. [in Russian]. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-3-41>
- [16] Fadeenko, G. D., Kushnir, I. E., Mozhina, T. L., Chernova, V. M., & Solomentseva, T. A. (2019). Rol syvorotochnykh biomarkerov v diagnostike nealkogolnoi zhirovoi bolezni pecheni [The role of serum biomarkers in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Suchasna gastroenterolohiia*, (3), 58-65. [in Russian]. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-3-58>
- [17] Lee, Y. J., Shim, J. Y., Moon, B. S., Shin, Y. H., Jung, D. H., Lee, J. H., & Lee, H. R. (2012). The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*, 57(1), 196-203. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1819-3>
- [18] Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *Journal of hepatology*, 49(4), 600-607. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.06.012>

References

- [1] Fadiencko, G. D., Kolesnikova, O. V., & Solomenseva, T. A. (2018). Novi mozhylyvosti likuvannya nealkoholnoho steatohepatytu [The new opportunities of treatment of non-alcoholic steatohepatitis]. *Suchasna gastroenterolohiia*, (1), 53-60. [in Ukrainian].
- [2] Sanyal, A. J. (2019). Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(6), 377-386. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0144-8>
- [3] Younossi, Z. M. (2018). The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Liver Disease*, 11(4), 92-94. <https://doi.org/10.1002/cld.710>
- [4] Parkash, O., & Saeed, S. (2018). Molecular Basis for Pathogenesis of Steatohepatitis: Contemporary Understanding and New Insights. In R. Valenzuela (Ed.). *Non-alcoholic fatty liver disease – molecular bases, prevention and treatment* (pp. 54-54). <https://doi.org/10.5772/intechopen.71405>
- [5] Fang, Y. L., Chen, H., Wang, C. L., & Liang, L. (2018). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World journal of gastroenterology*, 24(27), 2974-2983. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.2974>
- [6] Tilg, H., Moschen, A. R., & Roden, M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 32-42. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147>
- [7] Kasper, P., Martin, A., Lang, S., Küttling, F., Goeser, T., Demir, M., & Steffen, H. M. (2021). NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical research in cardiology*, 110(7), 921-937. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
- [8] Engin, A. (2017). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In: A. Engin, A. Engin (Eds.), *Obesity and Lipotoxicity, Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 960, pp. 443-467). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_19
- [9] Oh, H., Jun, D. W., Saeed, W. K., & Nguyen, M. H. (2016). Non-alcoholic fatty liver diseases: Update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clinical and Molecular Hepatology*, 22(3), 327-335. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0049>
- [10] Townsend, S. A., & Newsome, P. N. (2017). Mistakes in nonalcoholic fatty liver disease and how to avoid them. *UEG Education*, 17, 39-41. <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/ueg-elearning/ueg-mistakes-series/Mistakes.in.series-102017.NAFLD.pdf>
- [11] Wieckowska, A., Papouchado, B. G., Li, Z., Lopez, R., Zein, N. N., & Feldstein, A. E. (2008). Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*, 103(6), 1372-1379. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x>
- [12] Stepanov, Yu. M., Didenko, V. I., Konenko, I. S., & Tatarchuk, O. M. (2019). Vzaiemozv'язky mizh ultrazvukovymy, imunolohichnymy zminyamy pry prohresuvanni steatozu ta fibrozu pechinky u khvorykh na khronichni dyfuzni zakhvoriuvannya pechinky riznoi etiologii [Relationships between ultrasonic, immunological changes in the progression of liver steatosis and fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases of various etiologies]. *Pathologia*, 16(2), 222-230. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177167>
- [13] Raza, S., Rajak, S., Anjum, B., & Sinha, R. A. (2019). Molecular links between non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Hepatoma research*, 5, 42. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2019.014>
- [14] Stepanov, Y. M., Didenko, V. I., Konenko, I. S., Tatarchuk, O. M., & Petishko, O. P. (2019). Aspects of immunological status and carbon metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease in correlation with its fibrous transformation. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 3(152), 196-200. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-196-200>