

Вплив комплексного лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на перебіг запального процесу: адипонектин і прозапальні цитокіни

С.А. Павловський

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: оптимізація лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), поєднаний із цукровим діабетом 2-го типу, шляхом патогенетичного підходу, залежно від особливостей перебігу цього захворювання.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у 30 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) у стадії НАСГ. У контрольну групу увійшли 20 здорових осіб. Для ідентифікації діагнозу НАЖХП комплексно враховували дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень, згідно зі стандартами обстеження хворих із патологією органів травного тракту.

Результати. Під час застосування комплексного лікування з комбінованою цукрознижувальною (гліклазид і піоглітазону гідрохлорид) та ліпотропною (S-аденозилметіонін) терапією результати лікування засвідчили протизапальний ефект зі зменшенням вмісту ФНП- α , ІЛ-6 та С-реактивного білка і збільшенням рівня адипонектину.

Заключення. Спостерігали значне поліпшення суб'єктивного і об'єктивного стану хворих. Кількість хворих із больовим синдромом зменшилася в 1,8 разу, з диспепсичним синдромом – в 1,7 разу, зі зниженим апетитом – в 1,9 разу, з астеновегетативним синдромом – в 1,9 разу.

Застосована комбінована цукрознижувальна та ліпотропна терапія на тлі базової терапії позитивно вплинула на стан гепатотитів: зменшилась активність АЛТ, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази ($p < 0,05$). Особливо важливим стало значне зменшення кількості хворих із III стадією гепатозу – зменшення у 2,5 разу. У всіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2-го типу, комплексне комбіноване лікування.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це швидко зростаюча проблема зі здоров'ям. Аналіз біоптатів печінки є найбільш чутливим тестом для диференціації між неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) та простим стеатозом, але необхідні неінвазивні методи [18].

Неалкогольна жирова хвороба печінки – це стан, за якого надлишок жиру накопичується у печінці пацієнта, який не має анамнезу зловживання алкоголем, або інших причин вторинного стеатозу печінки. Патогенез НАЖХП та НАСГ не повністю з'ясований. Гіпотеза «двох ударів», ймовірно, є занадто спрощеною моделлю для розроблення складних патогенетичних подій, що відчувають пацієнти з НАСГ. Це захворювання слід розглядати як багатоетапний процес, коли накопичення жиру в печінці є першим кроком, потім розвивається некроз, запалення та фіброз. Жирова тканина, яка виникла як ендокринний орган із ключовою роллю в енергетичному гомеостазі, чутливо реагує як на центральний, так і на периферійний метаболічний сигнал, і сама здатна до секреції низки білків.

Було доведено, що ці адипоцити – специфічні або збагачені білки, які називаються адіпокінами, мають різноманітні локальні, периферійні та центральні ефекти [16].

Розгортання запального процесу під час перебігу НАЖХП ускладнює і пришвидшує перебіг захворювання. Це пов'язують з активацією клітин, які продукують медіатори запалення – цитокіни й хемокіни, що набувають ключового значення в цій патології, оскільки від чіткого розуміння ролі цитокінів як головних регуляторів чутливості до інсуліну, жирового пошкодження печінки та розвитку фіброзу [17] залежить програма лікування хворих на НАЖХП.

Мета дослідження: оптимізація лікування хворих на НАСГ, поєднаний із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, шляхом патогенетичного підходу, залежно від особливостей перебігу цього захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у 30 хворих на НАСГ, поєднаного із ЦД 2-го типу. Вік пацієнтів становив $58,3 \pm 2,6$ року. У контрольну групу увійшли 20 здорових осіб такого самого віку ($57,4 \pm 1,9$ року).

Діагноз НАСГ встановлювали на підставі симптомів, результатів візуалізації (УЗД печінки) та результатів лабораторного та фізикального обстеження. Були виконані всі обов'язкові дії: комплексно враховані дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень, згідно зі стандартами обстеження хворих із патологією органів травного тракту. На момент обстеження хворі не отримували лікування НАЖХП за стандартними схемами.

Біохімічне дослідження крові включало:

- визначення показників білкового (вмісту загального білка, тимолову пробу),
- ліпідного (вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності),
- пігментного обміну (загальний білірубін),
- ферментного (аспартатамінотрансферази – АСТ, аланінамінотрансферази – АЛТ),
- лужної фосфатази,
- гамма-глутамілтранспептидази,
- рівня глюкози в крові натще,
- загальний аналіз крові.

Вміст адипонектину визначали імуноферментним методом (метод ELISA, аналізатор і тест-система Mediagnost GmbH, Germany). Визначення вмісту інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) проводили у супернатанті з лімфоцитів периферійної крові, який отримували після безкисневої інкубації та центрифугування, параметри оцінювали методом ECLIA (Cobas Roche) та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α , метод імунохімічний з хемілюмінесцентною детекцією, Immulite

100, Siemens AG, Німеччина). Вміст у крові С-реактивного білка визначали в сироватці крові за допомогою латекс турбідиметричного методу – «Cobas 6000» (с 501 модуль; Roche Diagnostics, Швейцарія).

Статистичне оброблення результатів здійснювали за допомогою програми Statistica 6.1.

Лікування хворих на НАСГ, яке було спрямоване на запобігання розвитку фіброзу та цирозу, здійснювали згідно з Наказом МОЗ України від 06 листопада 2014 р. № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит» [8].

Пацієнтам із НАЖХП надані відповідні рекомендації щодо зміни харчової поведінки та способу життя. Для корекції НАЖХП рекомендовано збалансоване харчування:

- кількість білків у межах фізіологічної норми (у середньому 1 г/кг маси тіла);
- зменшення добової кількості жирів до 70 г і вуглеводів;
- обмеження кількості калорій (1200 ккал – для жінок і 1500 ккал – для чоловіків).

Для досягнення ефективності дієтотерапію було рекомендовано підсилити регулярними фізичними навантаженнями, відмовою від паління та вживання алкоголю [2].

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом, призначали базову терапію з включенням метаболічного препарату з доведеною ефективністю, який містить активні інгредієнти – вітаміни В₁, В₆, В₁₂, протягом 1 міс. Оскільки думка вчених про використання медикаментозних засобів неоднозначна, то прийнято рішення коригувати лікування хворих на НАСГ комплексом препаратів, які діють на патогенетичні фактори захворювання.

З метою впливу на перебіг НАСГ використовували S-аденозилметіонін протягом 4 тиж. S-аденозилметіонін – це ліпотропна сполука, яка необхідна для утворення нових клітин в організмі як донатор лабільних метильних груп. Бере участь у синтезі медіаторів, сприяє утилізації нейтрального жиру з печінкових клітин, нормалізує ліпідний обмін, попереджає фіброзування і циротичні зміни, позитивно впливає на функцію детоксикації. Водночас поліпшує відкладання глюкози у вигляді глікогену, за наявності ЦД знижує її рівень у крові, підтримуючи печінкові клітини.

Задля впливу на перебіг ЦД використали комбінований підхід, а саме: гліклазид (60–120 мг) для корекції вмісту глюкози в крові – пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонілсечовини, який знижує рівень глюкози у плазмі крові за рахунок стимуляції секреції інсуліну В-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози та піоглітазон (1 раз на добу, незалежно від вживання їжі) [3, 14]. Початкова доза становила 15 або 30 мг, за необхідності її ступінчасто збільшували до 45 мг. За умови призначення глітазонів досягається зниження показників глікозильованого гемоглобіну в середньому на 0,5–1,5%, що відповідає зменшенню рівня глікемії на 1–3 ммоль/л.

Сьогодні зазначені вище препарати рекомендують до застосування з метою зниження показників глікемії у пацієнтів із ЦД 2-го типу в режимі комбінованої цукрознижувальної терапії у поєднанні з метформіном, похідними сульфонілсечовини як із кожним з них окремо, так і на тлі комбінованого їхнього призначення. Термін спостереження – 1 міс. Тіазолідиндіони (TZD, піоглітазон та розиглітазон) дали багатообіцяючі результати у клінічних дослідженнях для НАСГ [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що вміст ФНП-α у хворих на НАСГ, поєднаний із ЦД 2-го типу, був високим і становив до лікування 31,11±0,63 пг/мл. Підвищений рівень ФНП-α як

прозапального цитокіну відображає стан запальних процесів у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу, який корелює зі стадією жирового гепатозу. Тобто при НАСГ відбувається активація шкідливих проатерогенних шляхів [10]. Зокрема ФНП-α виявляє важливий зв'язок між порушеннями метаболізму та печінки при накопиченні жиру, і спільно з ІЛ-6 викликає інсулінорезистентність, запалення та фіброз печінки, може спричинити збільшення захворюваності на гепатоцелюлярну карциному [13].

У результаті комплексного комбінованого підходу до лікування гліклазидом, піоглітазоном та S-аденозилметіоніном хворих на НАСГ, поєднаного з ЦД 2-го типу, рівень ФНП-α значно знизився в 1,52 разу і досяг 20,46±0,28 пг/мл (p<0,05). Відомо, що підвищення системного рівня ФНП-α та ІЛ-6 відображає прогресуючий характер запалення, є прогностично несприятливим фактором. У даному випадку вірогідне зниження вмісту ФНП-α засвідчує позитивний вплив на перебіг захворювання у хворих на НАСГ, поєднаний із ЦД 2-го типу.

Часто у процесі запальної реакції ФНП-α діє разом з ІЛ-6. Ми спостерігали збільшення вмісту ІЛ-6 до лікування – 21,22±0,46 пг/мл і його зменшення на кінець лікування – 13,26±0,44 пг/мл (p<0,05).

Багатофункціональність ІЛ-6 проявляється в регуляції імунних реакцій, гострофазових реакцій та кровотворення, ініціації запалення, але водночас формування захисних механізмів [7], ефекти ІЛ-6 можуть реалізовуватися без участі інших регуляторних систем. А.А. Сивкова та співавтори [6] зазначають, що невелике збільшення рівня ІЛ-6 у разі розвитку стеатогепатиту пов'язують з низькою активністю формування фіброзу за умов НАЖХП. Існує думка, що ІЛ-6 виконує особливу роль «гепатоцит-активувального фактора».

Дослідники наголошують на можливості використання зазначених вище цитокінів як неінвазивних параметрів морфологічних змін у печінці: вираженості стеатозу, гістологічної активності та ступеня фіброзу, що підтверджує дані про те, що жирова тканина (особливо вісцеральна) може сама продукувати ФНП-α і виступати в ролі одного з компонентів імунної системи [11].

ІЛ-6 здатний індукувати синтез багатьох гастрофазних білків, у тому числі – С-реактивного білка. За сучасними поглядами рівень С-реактивного білка разом з іншими традиційними факторами ризику трактується як незалежні предиктори захворювань та їхніх ускладнень [1]. Аналізуючи зміни вмісту С-реактивного білка у розгортанні і перебігу НАСГ, було встановлено, що його рівень у хворих на НАСГ до лікування становив 21,09±0,18 пг/мл, а після проведеного курсу комбінованої терапії – 12,40±0,52 пг/мл (p<0,05). Підвищені рівні С-реактивного білка свідчать про системне запалення [5] і безпосередню участь С-реактивного білка в кооперації з ФНП-α та ІЛ-6 у прогресуванні розвитку патологічних змін у печінці від жирового гепатозу до НАСГ, особливо, у хворих на НАЖХП, поєднану із ЦД 2-го типу.

На підставі отриманих результатів вважаємо, що застосування в комплексі засобів, які впливають на конкретні патогенетичні ланки захворювання на НАСГ, є доцільним у терапії цього захворювання.

Із часу виявлення жирової тканини, як високоактивної ендокринної тканини, адипокіни, пептиди, що виробляються жировою тканиною та надають їй аутокринну, паракринну та ендокринну функції, зацікавлені у патогенезі різних захворювань, що мають відношення до ожиріння, включаючи НАЖХП [15].

Адипоцити відіграють центральну роль у захворюваннях, пов'язаних з ожирінням, включаючи резистентність

до інсуліну / ЦД 2-го типу та серцево-судинні захворювання. Крім адипоцитів, інші типи клітин, такі, як скелетні та серцеві міоцити та ендотеліальні клітини, можуть також продукувати цей адипоцитокін. Ефекти адипонектину опосередковані адипонектиновими рецепторами, які зустрічаються у вигляді двох ізоформ (AdipoR1 і AdipoR2). Адипонектин чинить пряму дію в печінці, скелетних м'язах і судинній системі. Він існує у кровотоці як різноманітні форми молекулярної маси, отримані мультиполімерізацією [9].

Встановлено, що вміст адипонектину у пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу був значно нижчим, ніж у хворих на НАЖХП, а саме: $2,63 \pm 0,25$ мкг/мл, що узгоджується з даними, отриманими Н.Р. Мухал'чухин та співавторами [4]. На думку цих авторів, зниження адипонектину нижче $4,6$ мкг/мл можна використовувати в якості діагностичного маркера НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу. У результаті комплексного лікування рівень адипонектину становив $4,01 \pm 0,08$ мкг/мл ($p < 0,05$).

Використання кількох лікарських засобів патогенетичного напрямку при НАСГ, поєднаному з ЦД 2-го типу, засвідчило, що клінічна картина захворювання у таких хворих змінюється у позитивний бік. Так, виявлено значне поліпшення суб'єктивного стану хворих на НАСГ – зменшилися скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальну слабкість, гіркоту в роті, метеоризм, нудоту і запаморочення.

Больовий синдром залишився відчутним у 9 хворих (у 30%, в 1,8 разу менше ніж до лікування); диспепсичний синдром – у 10 хворих (33,3%, зменшився в 1,7 разу), зниження апетиту – у 10 хворих (33,3%, зменшення в 1,9 разу), астеновегетативний синдром – в 11 хворих (36,7%, зменшення в 1,9 разу).

Об'єктивно виявлено:

- субіктеричність склер зберіглася у 10 хворих (33,3%, зменшення в 1,3 разу);
- наліт на язичку – у 13 хворих (33,3%, зменшення в 1,5 разу);
- печінка залишилася збільшеною у 15 хворих (50,0%, зменшення в 1,5 разу);
- болючість печінки при пальпації зберіглася у 8 хворих (26,7%, зменшення в 1,7 разу);
- ущільнення паренхіми печінки спостерігали у 12 хворих (40,0%, зменшення у 2 рази);
- печінка виступала з-під реберної дуги у 14 хворих у середньому на $1,75 \pm 0,0$ см, що значно менше, порівняно зі станом до лікування ($p < 0,05$);

Результати ультразвукового дослідження свідчили, що І стадія гепатозу визначена у 15 (50,0%) хворих – збільшення у 3 рази, II стадія – в 11 (36,7%) хворих – зменшення в 1,5 разу, III стадія – у 4 (13,3%) хворих – зменшення у 2,5 разу.

Отже, відбувся перерозподіл кількості хворих у бік зменшення більш важких стадій гепатозу порівняно зі станом до лікування. Особливо важливим є значне зменшення кількості хворих із III стадією гепатозу.

Позитивну комбіновану дію діабетону, піоглітазону і гептраду засвідчує те, що в усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну. Це можна пояснити, насамперед, значним впливом піоглітазону.

Інсулінові сенситайзери (тіазолідіндіони, глітазони) – це група препаратів, які підвищують чутливість до інсуліну, зменшуючи інсулінорезистентність. Застосування тіазолідіндіонів спрямовано безпосередньо на інсулінорезистентність і поліпшення функції В-клітин.

Застосована комбінована цукрознижувальна та ліпотропна терапія на тлі базової терапії позитивно вплинула на стан гепатоцитів: значно зменшилась активність АЛТ до $0,61 \pm 0,03$ мкмоль/л, АСТ – до $0,52 \pm 0,04$ мкмоль/л, лужної фосфатази – до $78,18 \pm 2,21$ ОД/л, гаммаглутамілтранспептидази – до $52,34 \pm 1,26$ (різниця між станом до і після лікування вірогідна; $p < 0,05$). Це відбувається завдяки тому, що S-аденозилметіонін бере участь у синтезі медіаторів, сприяє утилізації нейтрального жиру з печінкових клітин, нормалізує ліпідний обмін, попереджує фіброзування і циротичні зміни, позитивно впливає на функцію детоксикації. Водночас поліпшує відкладання глюкози у вигляді глікогену і за наявності ЦД знижує її рівень у крові, підтримуючи печінкові клітини.

У раніше проведених дослідженнях беззаперечно було доведено, що серед біохімічних тестів показник АЛТ є маркером НАЖХП і може характеризувати трансформацію стеатоза печінки в НАСГ, а поєднане підвищення АЛТ і гаммаглутамілтранспептидази відображає високу активність запалення у тканині печінки і може бути використане в неінвазивній диференційній діагностиці стеатогепатоза і НАСГ [12].

Про ослаблення проявів мезенхімально-запального синдрому засвідчило зменшення показника тимолової проби до $2,45 \pm 0,16$ од. ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Під час застосування комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією встановлено протизапальний ефект зі зменшенням вмісту ФНП- α , ІЛ-6 та С-реактивного білка і зростання рівня адипонектину.

2. Застосована комбінована цукрознижувальна та ліпотропна терапія на тлі базової терапії позитивно вплинула на стан гепатоцитів: зменшилась активність АЛТ до $0,61 \pm 0,03$ мкмоль/л, АСТ – $0,52 \pm 0,04$ мкмоль/л, лужної фосфатази – $78,18 \pm 2,21$ ОД/л, гаммаглутамілтранспептидази – до $52,34 \pm 1,26$ (різниця між станом до і після лікування вірогідна, $p < 0,05$).

3. У разі застосування комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією встановлено значне поліпшення суб'єктивного стану хворих на НАСГ. Скарги на відчуття дискомфорту у правій підреберній ділянці, загальну слабкість, гіркоту в роті, метеоризм, нудоту і запаморочення значно зменшилися. Кількість хворих із больовим синдромом зменшилася в 1,8 разу, з диспепсичним синдромом – в 1,7 разу, зі зниженим апетитом – в 1,9 разу, з астеновегетативним синдромом – в 1,9 разу.

4. У результаті проведення ультразвукового дослідження І стадія гепатозу виявлена у 15 (50,0%) хворих – збільшення у 3 рази, II стадія – в 11 (36,7%) хворих – зменшення в 1,5 разу, III стадія – у 4 (13,3%) хворих – зменшення в 2,5 разу.

5. В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивний комплексний вплив препаратів на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності і поліпшення функції В-клітин.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку. У перспективі подальших досліджень планується вивчити показники функціонального стану печінки та можливості його корекції у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом, із застосуванням комплексних схем лікування.

Влияние комплексного лечения больных с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на течение воспалительного процесса: адипонектин и провоспалительные цитокины
С.А. Павловский

Цель исследования: оптимизация лечения больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа путем патогенетического подхода, в зависимости от особенностей течения этого заболевания.

Материалы и методы. Исследование проведено 30 больным неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии НАСГ. В контрольную группу вошли 20 здоровых лиц. Для идентификации диагноза НАЖБП комплексно учитывали данные клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных исследований, согласно стандартам обследования больных с патологией органов пищеварительного тракта.

Результаты. При применении комплексного лечения с комбинированной сахароснижающей (гликлазид и пиоглитазон гидрохлорид) и липотропной (S-аденозилметилметионин) терапией результаты лечения показали противовоспалительный эффект с уменьшением содержания ФНО- α , ИЛ-6 и С-реактивного белка и рост уровня адипонектина.

Заключение. Наблюдали значительное улучшение субъективного и объективного состояния больных. Количество больных с болевым синдромом уменьшилось в 1,8 раза, с диспепсическим синдромом – в 1,7 раза, со сниженным аппетитом – в 1,9 раза, с астеновегетативным синдромом – в 1,9 раза.

Примененная комбинированная сахароснижающая и липотропная терапия на фоне базовой терапии положительно повлияла на состояние гепатоцитов: уменьшилась активность АЛТ, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферидазы ($p < 0,05$). Особенно важным стало значительное уменьшение количества больных с III стадией гепатоза – уменьшение в 2,5 раза. У всех больных достоверно уменьшились показатели цитолиза, мезенхимных-воспалительного синдрома, стабилизировались показатели белкового и липидного обмена.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, комплексное комбинированное лечение.

The effect of complex treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with type 2 diabetes on the course of the inflammatory process: adiponectin and proinflammatory cytokines
S.A. Pavlovskiy

The objective: optimization of treatment for patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), combined with type 2 diabetes by the pathogenetic approach, depending of the characteristics of the course of this disease.

Materials and methods. The study was carried out on 30 patients with NAFLD – in the NASH stage. Control group – 20 healthy persons. To identify the diagnosis of NAFLD, the clinical, laboratory, biochemical and instrumental studies were comprehensively taken into account, according to the examination standards for patients with pathology of the gastrointestinal tract.

Results. With the use of complex treatment with combined glucose reducing (gliclazidum and pioglitazoni hydrochloridum) and lipotropic (ademetonium) therapy, the results of treatment showed their anti-inflammatory effect with decreasing the levels of TNF- α , IL-6 and C-reactive protein, and an increase in the level of adiponectin.

Conclusion. A significant improvement in the subjective and objective state of patients was observed. The pain syndrome remained 1.8 times smaller than the number of patients before treatment; dyspeptic syndrome – decreased by 1.7 times, a decrease in appetite – a decrease of 1.9 times, asthenovegetative syndrome – a decrease of 1.9 times.

Combined hypoglycemic and lipotropic therapy against baseline therapy positively influenced the state of hepatocytes: the activity of ALT, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase decreased ($p < 0.05$). Especially important was a significant reduction in the number of patients with stage III hepatosis – a decrease of 2.5 times. In all patients, the indices of cytolysis, mesenchymal-inflammatory syndrome, and protein and lipid metabolism parameters stabilized reliably.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, complex combined treatment.

Сведения об авторе

Павловский Сергей Анатольевич – Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62, (067) 411-99-77. E-mail: cmp.ibolit@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глушко Л.В., Коваль Н.М., Павелко Н.М. С-реактивный белок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. – 2010;7:58–61.
2. Динник Н.В., Свінцицький А.С., Соловйова Г.А., Богомаз В.М. Метод модифікації способу життя в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки // Практикуючий лікар. – 2016;5:6-8.
3. Маньковский Б.Н. Тиазолдиндионы (глитазоны) – место в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа // Терапія Український медичний вісник. – 2008;1: 22.
4. Мухал'chyshyn Н.Р., Bodnar P.M., Kobylak N.M. Correlation of adiponectin in patients with type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease depending on transaminases level // Лік Sprava. – 2014; 5-6:130-8.
5. Орловський В.Ф., Мурунець Н.О. Хронічне запалення при неалкогольній жировій хворобі печінки // Патологія. – 2010;7(3):99–101.
6. Сивкова А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. Патогенетическое значение цитокинов в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени // Сибирский медицинский журнал. – 2012; 4:56-8.
7. Стилиди Е.И. Роль фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 в патогенезе неалкогольного стеатогепатита // Крымский терапевтический журнал. – 2012;№1:9-18.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року № 826.
9. Achari A.E., Jain S.K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. D Int J Mol Sci. 2017 Jun 21;18(6).
10. Das S.K., Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease // Indian J Clin Biochem. 2011; 26(2): 202-29.
11. Diehl F.V., Li Z.P., Lin H.Z. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut. 2005; 54:303-6.
12. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome // Dig Liver Dis. 2015;47(3):181-90.
13. Noureddin M., Rinella M.E. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma // Clin Liver Dis. 2015; 19(2):361-79.
14. Rau M., Weiss J., Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Dtsch Med Wochenschr. 2015;140(14):1051-5.
15. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease // Metabolism. 2016;65(8):1062-79.
16. Stojasavljević S., Gomerčić Palčić M., Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2014;20(48):18070-91.
17. Tilg H. Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis. Curr Pharm Des. 2010; 16(17):1893-95.
18. Verhaegh P., Bavalua R., Winkens B., Masclee A., Jonkers D., Koek G. Non-invasive Tests Do Not Accurately Differentiate Non-alcoholic Steatohepatitis From Simple Steatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; 16(6):837-861.

Статья поступила в редакцию 14.06.2018