

©Є. С. Сірчак <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

©Д. О. Дубовенко <https://orcid.org/0009-0000-3242-8026>

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ ЖОВЧНОКАМ'ЯНІЙ ХВОРОБІ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

РЕЗЮМЕ. Очікується, що поширеність ожиріння, метаболічний синдром та пов'язані з ними стани (інсуліно-резистентність (ІР), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), ураження жовчовидільної системи, в тому числі і жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ)), а також їх наслідки незабаром зростуть і стануть серйозним тягарем для системи охорони здоров'я.

Мета дослідження – визначити особливості порушень показників ліпідного обміну та їх залежність від зміни рівня греліну, лептину та резистину в сироватці крові у хворих з ЖКХ при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки (МАЖХП).

Матеріал і методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 186 хворих з МАЖХП. Хворих поділено на дві групи: в І групу (n=84) увійшли пацієнти з НАЖХП у поєднанні з ЖКХ; ІІ групу (n=102) склали хворі на МАЖХП без ЖКХ. Проведено визначення рівня показників ліпідного обміну, рівнів греліну, лептину, резистину та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові.

Результати. У хворих з МАЖХП діагностовано порушення показників ліпідного обміну у сироватці крові, що більш виражено у пацієнтів при поєднанні ураження печінки у вигляді стеатогепатиту та ЖКХ. Діагностовано збільшення рівня резистину та лептину у сироватці крові, переважно у хворих І групи. Рівень лептину незалежно від наявності чи відсутності ЖКХ у хворих з МАЖХП більше підвищений у осіб жіночої статі (в 6,7 раза у хворих І групи та в 4,7 раза у пацієнтів ІІ групи, порівняно з таким показником у жінок контрольної групи – $p < 0,001$). Установлено збільшення показника греліну у хворих ІІ групи, і навпаки, зменшення його значення у пацієнтів І групи. Рівень ІЛ-6 у сироватці крові також був достовірно вищим за норму у хворих з МАЖХП.

Висновки. У хворих з МАЖХП та ЖКХ установлено зменшення рівня греліну у сироватці крові (до $(72,16 \pm 2,14)$ нг/мл – $p < 0,05$), що негативно корелює з вираженням ожиріння у цих пацієнтів.

У хворих з МАЖХП та ЖКХ діагностовано збільшення рівня лептину та резистину у сироватці крові, що прямо корелює зі збільшенням рівня загального холестерину та тригліцеридів у сироватці крові у цих пацієнтів.

При ЖКХ у хворих на МАЖХП діагностовано достовірне збільшення рівня ІЛ-6 у сироватці крові (до $(89,55 \pm 2,78)$ пг/мл – $p < 0,001$), що корелює із вираженням ІР у цих пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольна жирова хвороба печінки/метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки; жовчнокам'яна хвороба; ожиріння; інсулінорезистентність; гормони (грелін, резистин, лептин); ліпідний обмін; інсулінорезистентність; інтерлейкін-6.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) / метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) на сьогодні вважається найпоширенішим захворюванням печінки в західних країнах і швидко стає серйозною загрозою для здоров'я населення в усьому світі [1]. НАЖХП тісно пов'язана з кількома факторами ризику, наявність яких впливає на тяжкість та прогресування захворювання. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та метаболічний синдром (МС) є найважливішими факторами ризику розвитку НАЖХП, що подвоюють ризик виникнення ЦД 2-го типу [2, 3].

Неалкогольна жирова хвороба печінки – стан, спричинений надмірним накопиченням жиру в гепатоцитах, що не пов'язане з надмірним вживанням алкоголю. Майже у 20 % пацієнтів з НАЖХП розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який призводить до формування цирозу або недостатності печінки і навіть до гепатоцелюлярної карциноми. Дисбаланс між виробленням і надходженням ліпідів у печінку є найважливішим фактором розвитку жирової дистрофії печінки. Основними факторами, що впливають на це енергетичне порушення, є підвищення рівня вільних жирних кислот (ВЖК) в організмі та інсулінорезистентності (ІР) у результаті підвищеного ліполізу жирової тканини; підвищення споживання жирів з їжею як джерела ВЖК; підвищення де-ново ліпогенезу в печінці; зміна вироблення або секреції ліпопротеїнів; зниження β -окиснення жирних кислот у мітохондріях. Зміна клітинного метаболізму від окиснення жирних кислот до синтезу ліпідів де-ново регулюється активністю трьох відомих транскрипційних факторів: рецептора гамма, активованого проліфератором пероксисом (PPAR- γ) [4, 5].

Однак механізми, що призводять до розвитку НАЖХП, досі до кінця не з'ясовані. Встановлено, що система грелін-грелін О-ацилтрансфераза (GOAT) відіграє вирішальну роль як у розвитку стеатозу, так і в його прогресуванні до неалкогольного стеатогепатиту. Грелін, природний ліганд рецептора секреторагогу ростового гормону, є пептидом з 28 амінокислотами, що має унікальну ацилювання на серині в положенні 3, каталізовану GOAT. Система грелін-GOAT бере участь в інсулінорезистентності, дисфункції ліпідного обміну та запаленні, які відіграють важливу роль у патогенезі НАЖХП [1].

Захворювання, пов'язані з жовчними каменями, також є важливою проблемою охорони здоров'я в західних суспільствах. Жовчні камені є поширеним явищем, їх поширеність становить 10–15 % в Європі і 3–11 % в Азії. Утворення холестеринових жовчних каменів є складним процесом, який обумовлений генетичними та екологічними факторами. Холестеринові жовчні камені утворюються внаслідок порушення балансу метаболізму холестерину, що включає зміни в кишковому всмоктуванні, біосинтезі в печінці та виділенні холестерину з жовчю і його перетворенні на жовчні кислоти [6].

До факторів ризику утворення жовчних каменів належать жіноча стать, ожиріння, старіння, ЦД, гіпертригліцеридемія, ІР, естрогенна терапія та етнічна належність, перенасичення жовчі холестерином та нуклеація холестерину. Також доведено зв'язки між жовчними каменями та дисліпідемією, ішемічною хворобою серця та інсультом. Захворювання жовчного міхура пов'язане з підвищеним рівнем інсуліну в сироватці крові натще у жінок. Гіперінсулінемія збільшує виведення холестерину печінкою та перенасичення жовчі холестерином, а також спричиняє порушення моторики жовчного міхура. Доведено, що лептин модулює всмоктування поживних речовин, ріст, запалення та моторику кишечника. Аномальний рівень лептину та гіперінсулінемія є важливими факторами ризику захворювання жовчного міхура. Високий рівень тригліцеридів (ТГ) у плазмі та низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі пов'язані з підвищеним ризиком утворення каменів у жовчному міхурі [6].

Очікується, що поширеність ожиріння, МС та пов'язані з ними стани (ІР, ЦД 2-го типу, НАЖХП, ураження жовчовидільної системи, в тому числі і жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ)), а також їх наслідки незабаром зростуть і стануть серйозним тягарем для системи охорони здоров'я, тому існує нагальна потреба у дослідженні спільних патогенетичних механізмів їх формування для розробки ефективних методів корекції.

Мета дослідження – визначити особливості порушень показників ліпідного обміну та їх залежність від зміни рівня греліну, лептину та резистину у сироватці крові у хворих з ЖКХ при МАЖХП.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційних схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріал і методи дослідження. Під нашим спостереженням на клінічних базах кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» МОН України перебували 186 хворих з МАЖХП. Обстежені пацієнти з МАЖХП за період з 2020 р. по 2025 р. отримували лікування у гастроентерологічному, ендокринологічному, хірургічному відділеннях Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР), в хірургічному відділенні № 1 КНП «Лікарня Святого Мартина», а також знаходились на диспансерному спостереженні за місцем проживання у сімейного лікаря чи гастроентеролога, ендокринолога. Хворих поділено на дві клінічні групи, залежно від наявності чи відсутності супутньої жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ). У I групу увійшли 84 хворих з МАЖХП у поєднанні із ЖКХ, а II групу склали 102 пацієнти із МАЖХП без ЖКХ.

Серед обстежених I групи переважали жінки (Ж) (їх було 56 (66,7 %)), їх середній вік складав $(41,3 \pm 5,1)$ років. Чоловіків (Ч) в I групі було 28 (33,3 %), середній вік їх становив $(42,8 \pm 4,6)$ років. Серед обстежених II групи, навпаки, переважали чоловіки (їх було 72 (70,6 %)), середній їх вік становив $(40,6 \pm 6,2)$ років. Жінок у II групі було 30 (29,4 %), середній їх вік становив $(44,5 \pm 4,3)$ роки. В контрольну групу увійшли 30 практично здорових осіб (серед них чоловіків було 17 (56,7 %), жінок – 13 (43,3 %)). Середній вік обстежених чоловіків контрольної групи становив $(43,1 \pm 4,4)$ роки, а середній вік обстежених жінок контрольної групи – $(42,7 \pm 5,3)$ роки.

Всі виконані обстеження та проведені лікування здійснено за згодою пацієнтів (від усіх пацієнтів та осіб із групи контролю отримано письмову згоду щодо проведення відповідних методів діагностики і лікування) з вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності отриманих даних. Методика проведених досліджень повністю відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та чинним вимогам законодавства України.

Критеріями включення в дослідження були: МАЖХП (у стадії стеатогепатиту), клінічно та інструментально (за допомогою дослідження органів черевної порожнини (ОЧП) за допомогою ультразвукового методу обстеження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) чи магнітно-резонансної томографії (МРТ)) підтверджений діагноз ЖКХ у хворих на МАЖХП.

Критеріями виключення із дослідження були: ураження печінки іншої етіології (алкогольне ураження печінки, ураження гепатотропними вірусами (віруси гепатитів В, С, D), автоімунне ураження печінки, гемохроматоз, хвороба Вільсона – Коновалова); поліпоз жовчного міхура, холангіоцелюлярна карцинома чи рак підшлункової залози; оперативні втручання на жовчовидільних шляхах, у тому числі холецистектомія терміном виконання до 1-го місяця; цукровий діабет 1-го типу; цукровий діабет 2-го типу (стадія декомпенсації); туберкульоз легень (активна форма); психіатричні захворювання; системні автоімунні захворювання; ВІЛ-інфекція; онкологічні захворювання; вагітність і лактація.

Усі обстежені хворі з МАЖХП підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу деталізували та характеризували скарги, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні оцінювали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Відповідно до рекомендацій ВООЗ, хворих поділили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіцитові маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня.

Діагноз НАЖХП/МАЖХП або стеатотичної хвороби печінки, асоційованої із метаболічними розладами, виставлено відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування даних хворих.

Ступінь ураження печінки визначали за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, FibroIndex, Forns, APRI, комерційного ліцензійного тесту FibroMax, а також за даними еластометрії та стеатометрії печінки. Усім обстеженим пацієнтам проведено ультразвукове УЗД ОЧП (за загальноприйнятою методикою з акцентом на показники печінки та гепатобіліарну систему), при потребі виконані КТ чи МРТ ОЧП, а також МРТ-холангіографія.

Показники біохімічного аналізу крові – активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень загального білірубину та його фракцій, показник загального білка та білкові фракції, активність лужної фосфатази (ЛФ) та γ-глутамілтрансферази (ГГТ)), рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛВНЩ), сечової кислоти (СК), глюкози – визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора типу «GBG ChemWell 2910» фірми «Awareness Technology Inc.» (США) та напівавтоматичного біохімічного аналізатора «BA-88A» фірми «Mindray» (Китай), а також за загальноприйнятою ручною методикою.

За допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560, Японія, використовуючи реактиви фірми Siemens, визначали рівні інсуліну, С-пептиду та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). На основі отриманих даних розраховували індекс інсулінорезистентності (ІР) HOMA-IR (homeostasis model assessment method for insulin resistance). В нормі індекс HOMA-IR не має перевищувати 2,5.

Показник сироваткового греліну визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) використовуючи тест-системи RayBio® Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit за методикою виробника. Рівні лептину та резистину у сироватці крові також визначали за допомогою ІФА (тест-системи Tecan Sunrise, LDN, Німеччина для оцінки рівня лептину та реактиви фірми Mediagnost, Німеччина – для оцінки рівня резистину). За допомогою хромогенного аналізу на апаратах «Sysmex 500» та «Sysmex 560» фірми «Sysmex» (Японія), використовуючи реактиви фірми «Siemens Healthineers AG» (Німеччина), проводили визначення рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові.

Аналіз і обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати. Після узагальнення отриманих результатів антропометричних даних хворих на МАЖХП поділено за показником ІМТ (рис. 1).

Серед хворих I групи (МАЖХП у поєднанні з ЖКХ) достовірно частіше діагностували ожиріння II ст. (на 14,4 % – $p < 0,05$), тоді як серед хворих II групи (пацієнти з МАЖХП без ЖКХ) достовірно частіше виявляли осіб із надмірною вагою тіла (на 26,0 % – $p < 0,01$).

Проведено оцінку показників ліпідного обміну у сироватці крові у хворих з НАЖХП (табл. 1).

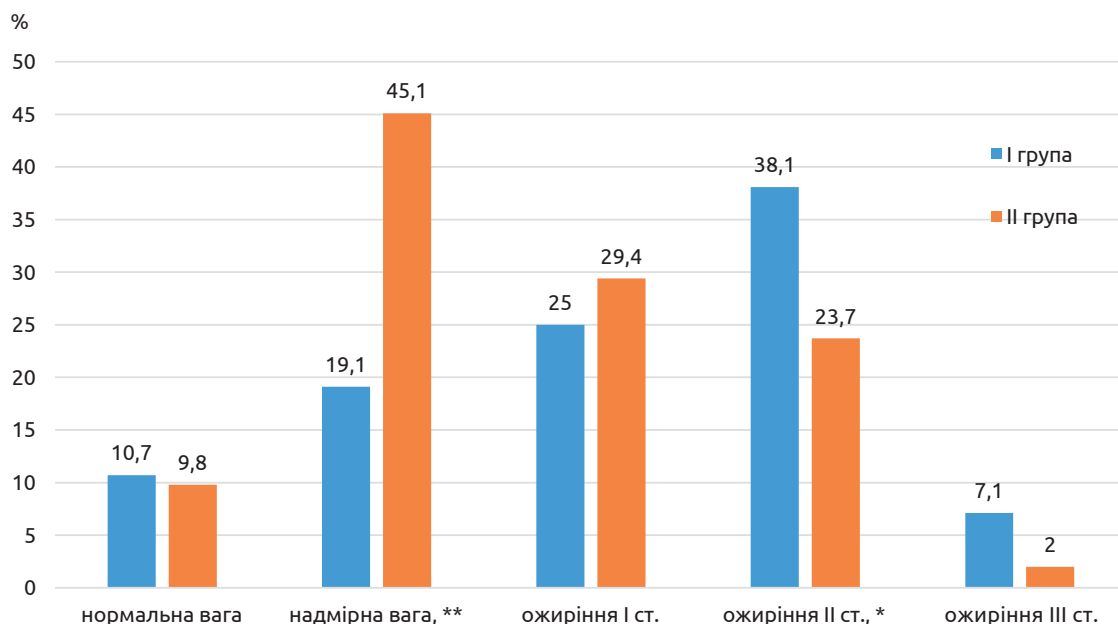


Рис. 1. Розподіл хворих з МАЖХП за показником ІМТ.

Примітка. Між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну в сироватці крові у обстежених осіб

Показник	Обстежені		
	контрольна група (n=30)	хворі на МАЖХП	
		I група (n=84)	II група (n=102)
ТГ, ммоль/л	1,22±0,07	3,09±0,18 ***+	2,58±0,13 **
ЗХ, ммоль/л	4,68±0,52	7,85±0,16 ***+	7,26±0,24 **
ЛПНЩ, ммоль/л	1,76±0,31	4,06±0,22 ***+	3,52±0,18 **
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,59±0,08	2,11±0,13 ***	1,90±0,11 **
ЛПВЩ, ммоль/л	1,88±0,06	0,94±0,07 ***+	1,12±0,05 *

Примітка. Між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$.

У хворих з МАЖХП діагностовано порушення показників ліпідного обміну у сироватці крові, що більш виражено у пацієнтів з поєднанням ураження печінки у вигляді стеатогепатиту та ЖКХ. Виявлено значне збільшення параметрів ліпідного профілю у сироватці крові у хворих I групи, а саме – рівнів ТГ (на $1,87 \pm 0,11$) ммоль/л порівняно з показниками контрольної групи – $p < 0,001$), ЗХ (на $3,17 \pm 0,36$) ммоль/л порівняно з показниками контрольної групи – $p < 0,01$), ЛПНЩ (на $2,30 \pm 0,09$) ммоль/л порівняно з показниками контрольної групи – $p < 0,001$) та ЛПДНЩ (на $1,52 \pm 0,05$) ммоль/л порівняно з показниками контрольної групи – $p < 0,001$), що супроводжувалось зменшенням показника ЛПВЩ у сироватці крові у даних пацієнтів.

При оцінці показників вуглеводного обміну в усіх хворих з МАЖХП, що перебували під нашим спостереженням, діагностовано ІР за показником

індексу НОМА. У хворих I групи індекс НОМА становив $8,23 \pm 0,36$, а в пацієнтів II групи – $6,18 \pm 0,27$.

Оцінка рівнів гормонів-регуляторів жирового обміну та рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові наведена у таблиці 2.

Діагностовано збільшення рівнів резистину та лептину у сироватці крові, переважно у хворих I групи. Слід зазначити, що рівень лептину, незалежно від наявності чи відсутності ЖКХ у хворих з МАЖХП, більше підвищений у осіб жіночої статі (в 6,7 раза у хворих I групи та в 4,7 раза пацієнтів II групи, порівняно із таким показником у жінок контрольної групи – $p < 0,001$). У чоловіків рівень лептину в сироватці крові був вищий за норму в 4,8 раза у хворих I групи та в 3,7 раза у обстежених II групи – $p < 0,01$. Рівень ІЛ-6 у сироватці крові (прозапальний цитокін, що продукується адипоцитами переважно у вісцеральній жировій тканині) також був достовірно вищим за норму у хворих із МАЖХП.

Таблиця 2. Рівні гормонів та IL-6 у сироватці крові в обстежених

Показник		Обстежені	
		контрольна група (n=30)	хворі на МАЖХП
			I група (n=84) II група (n=102)
Грелін, нг/мл		109,26±2,41	72,16±2,14* 178,77±3,36***++
Лептин, нг/мл	Ж	6,52±0,12	43,44±0,21***+^## 30,45±0,19***^
	Ч	3,16±0,07	15,23±0,18***+ 11,77±0,13**
Резистин, нг/мл		5,23±0,18	32,78±0,61***+ 23,16±0,47***
IL-6, пг/мл		4,26±0,14	89,55±2,78***++ 43,42±3,46***

Примітка. Між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; між показниками лептину у жінок та чоловіків у межах різниця статистично достовірна: ^ – $p < 0,01$; між показниками лептину у жінок та чоловіків I та II груп різниця статистично достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Отримано цікаві дані щодо зміни рівня греліну у сироватці крові, а саме – збільшення його показника у хворих II групи і навпаки, зменшення його значення у пацієнтів I групи. При цьому, як вказує подальший аналіз отриманих результатів, рівень греліну корелює із показником IMT у обстежених нами пацієнтів (табл. 3).

Встановлено прямий зв'язок між рівнем греліну у сироватці крові та нормальною вагою тіла (у хворих I групи) та надмірною вагою тіла (у пацієнтів II групи). Збільшення показника IMT, що відповідає ожирінню різного ступеня вираження, негативно корелює із показником греліну у хворих обох досліджуваних груп.

Таблиця 3. Зіставлення антропометричних даних з рівнем греліну у хворих на МАЖХП

Показник IMT	Рівень греліну в обстежених хворих з МАЖХП	
	I група (n=84)	II група (n=102)
Нормальна вага тіла	$r = 0,58$; $p < 0,05$	–
Надмірна вага тіла	–	$r = 0,92$; $p < 0,01$
Ожиріння I ст.	$r = -0,74$; $p < 0,05$	$r = -0,64$; $p < 0,05$
Ожиріння II ст.	$r = -0,88$; $p < 0,01$	–
Ожиріння III ст.	$r = -0,56$; $p < 0,05$	–

Проведено аналіз для визначення залежності між гормонами-регуляторами ліпідного обміну та рівнем IL-6 у сироватці крові та порушенням показників ліпідного профілю у хворих з МАЖХП (табл. 4).

Установлено прямий зв'язок між рівнем греліну у сироватці крові та рівнями ТГ та ЗХ у пацієнтів

обох досліджуваних груп (переважно середньої сили інтенсивності кореляція). Між рівнями лептину та резистину, а також IL-6 визначена сильна кореляція, що більш виражено у хворих I групи (табл. 5).

Отримані нами результати вказують на негативну кореляцію між рівнем греліну та ІР та пряму

Таблиця 4. Зіставлення показників ліпідного обміну із рівнями гормонів та IL-6 у хворих на МАЖХП

Показник	Показники ліпідного обміну в обстежених хворих з МАЖХП			
	тригліцериди		холестерин	
	I група (n=84)	II група (n=102)	I група (n=84)	II група (n=102)
Грелін	$r = 0,74$; $p < 0,05$	$r = 0,70$; $p < 0,05$	$r = 0,66$; $p < 0,05$	$r = 0,72$; $p < 0,05$
Лептин	$r = 0,86$; $p < 0,01$	$r = 0,78$; $p < 0,01$	$r = 0,90$; $p < 0,01$	$r = 0,84$; $p < 0,01$
Резистин	$r = 0,90$; $p < 0,01$	$r = 0,82$; $p < 0,01$	$r = 0,86$; $p < 0,01$	$r = 0,84$; $p < 0,01$
IL-6	$r = 0,92$; $p < 0,01$	$r = 0,70$; $p < 0,05$	$r = 0,90$; $p < 0,01$	$r = 0,64$; $p < 0,05$

Таблиця 5. Зіставлення вираження ІР із рівнями гормонів та IL-6 у хворих на МАЖХП

Показник	Індекс НОМА в обстежених хворих з МАЖХП	
	I група (n=84)	II група (n=102)
Грелін	$r = -0,74$; $p < 0,05$	$r = -0,70$; $p < 0,05$
Лептин	$r = 0,80$; $p < 0,01$	$r = 0,74$; $p < 0,05$
Резистин	$r = 0,78$; $p < 0,01$	$r = 0,70$; $p < 0,05$
IL-6	$r = 0,80$; $p < 0,01$	$r = 0,76$; $p < 0,01$

залежність між індексом НОМА та рівнями лептину і резистину, особливо у хворих з поєднанням МАЖХ та ЖКХ.

Отже, у хворих з МАЖХП при її поєднанні із ЖКХ визначається більш виражене збільшення ІМТ, що асоціюється із порушенням ліпідного обміну, що прямо залежить від таких гормонів-регуляторів, як рівні лептину, резистину, а також греліну. Виявлені зміни показника ІЛ-6 підтверджують роль так званого «стерильного запалення» у прогресуванні метаболічних процесів при МАЖХП, в тому числі й при ЖКХ.

Обговорення. З відкриттям лептину, пептидного гормону, що виробляється адипоцитами, дефіцит якого призводить до ожиріння в експериментальних тварин і у людей, ендокринна функція жирової тканини була визнана беззаперечною. Лептин регулює диференціювання адипоцитів, пригнічуючи утворення жирової тканини у відповідь на підвищене споживання енергії за допомогою механізму негативного зворотного зв'язку [6].

Резистин, що містить 108 амінокислот з молекулярною масою 12,5 кДа, вважається медіатором інсулінорезистентності. Рівень резистину в сироватці крові прямо пропорційний масі жирової тканини. Резистин діє як антагоніст інсуліну, впливаючи на метаболізм глюкози. У клінічних дослідженнях виявлено, що рівень резистину в сироватці крові є високим при ожирінні або інших захворюваннях, пов'язаних з інсулінорезистентністю, проте не встановлено чіткого зв'язку між рівнем резистину в сироватці крові та інсулінорезистентністю. У дослідженні, в якому взяли участь 97 пацієнтів з НАЖХП, доведено, що рівень резистину підвищений у пацієнтів з НАЖХП і відрізняється у хворих зі стеатозом печінки та стеатогепатитом [7].

Грелін є ендогенним лігандом для рецептора секреторного ростового гормону з пептидною структурою, що містить 28 амінокислот. Гіперінсулінемія або інсулінорезистентність призводять до зниження концентрації греліну. Грелін – це перший циркулюючий гормон, пов'язаний із споживанням їжі та енергетичним балансом, який, як встановлено, збільшує споживання поживних речовин після системного введення. Він в основному виділяється зі шлунка різними типами ендокринних клітин і, в деякій мірі, з підшлункової залози, гіпоталамуса та інших органів. У стані голодування рівень греліну підвищується. Його рівень є високим при нервовій анорексії та низьким при ожирінні. У дослідженні 40 пацієнтів з однаковим ІМТ, поділених на дві групи, а саме інсулінорезистентних та інсуліночутливих, було досліджено зв'язок між інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та греліном, і було виявлено, що середній рівень греліну був нижчим в інсулі-

норезистентній групі, що не залежало від ІМТ. Marchesini et al. виявили нижчий рівень греліну у своїх пацієнтів з НАЖХП, ніж у контрольній групі, і пов'язали це з інсулінорезистентністю. В іншому дослідженні, в якому порівнювали 37 хворих з НАЖХП з пацієнтами контрольної групи, було виявлено, що рівень греліну був нижчим у групі з НАЖХП (незалежно від ІМТ та рівня глюкози). Однак не було виявлено жодного зв'язку між рівнем греліну та гістопатологічною активністю і фіброзом. Автори дійшли до висновку, що грелін може відігравати певну роль у патогенезі НАЖХП, але не пов'язаний із тяжкістю ураження. Інше дослідження показало незначну тенденцію до вищої експресії греліну у пацієнтів із стеатогепатитом, простим стеатозом та нормальною печінкою. В іншому дослідженні автори пов'язували дисбаланс адипонектину, лептину та греліну із більш тяжкою НАЖХП [7].

Проведені нами дослідження вказують на виражені порушення ліпідного обміну у хворих з МАЖХП та ЖКХ на тлі інсулінорезистентності. Отримані дані дають змогу стверджувати залежність порушення ліпідного профілю у даних хворих від зміни рівня лептину та резистину, що прямо залежить від вираження збільшення показника ІМТ. На запальний ґенез прогресування метаболічних порушень у хворих з МАЖХП вказує збільшення рівня ІЛ-6 у сироватці крові, що потребує комплексного підходу до профілактики прогресування поєднаної патології.

Висновки. 1. У хворих з МАЖХП та ЖКХ встановлено зменшення рівня греліну у сироватці крові (до $72,16 \pm 2,14$ нг/мл – $p < 0,05$), що негативно корелює із вираженням ожиріння у цих пацієнтів.

2. У хворих з МАЖХП та ЖКХ діагностовано збільшення рівня лептину та резистину у сироватці крові, що прямо корелює із збільшенням рівня загального холестерину та тригліцеридів у сироватці крові у цих пацієнтів.

3. При ЖКХ у хворих на МАЖХП діагностовано достовірне збільшення рівня ІЛ-6 у сироватці крові (до $89,55 \pm 2,78$ пг/мл – $p < 0,001$), що корелює із вираженням ІР у цих пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення особливостей зміни рівнів гормонів, що регулюють відчуття голоду та ліпідний обмін, для розробки ефективних методів їх корекції у хворих з ЖКХ при МАЖХП.

Джерела фінансування. Автори гарантують, що не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи. Дослідження проведені за власні кошти авторів.

Внесок авторів:

Є. С. Сірчак – концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних;

Д. О. Дубовенко – відбір тематичних пацієнтів, обробка та аналіз матеріалів, статистичний аналіз отриманих даних, написання рукопису.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zhang S. R., Fan X. M. Ghrelin-ghrelin O-acyltransferase system in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015. No. 21 (11). P. 3214–3222. DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3214.
2. Godoy-Matos A. F., Silva Júnior W. S., Valerio C. M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020. No. 12: 60. DOI: 10.1186/s13098-020-00570-y.
3. Tomah S., Alkhoury N., Hamdy O. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do Diabetologists stand? *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020. No. 6. P. 9. DOI: 10.1186/s40842-020-00097-1.
4. Diagnostic Value of Acyl-Ghrelin in Type 2 Diabetic Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease / Youssef E. M. et al. *Open Access Maced J Med Sci.* 2021. No. 10 (B).

P. 470–476. DOI: 10.3889/oamjms.2022.7548

5. Chronic treatment with the modified Longdan Xiegan Tang attenuates olanzapine-induced fatty liver in rats by regulating hepatic de novo lipogenesis and fatty acid beta-oxidation-associated gene expression mediated by SREBP-1c, PPAR-alpha and AMPK-alpha / Ren L. et al. *J Ethnopharmacol.* 2019. No. 232. P. 176–187. DOI: 10.1016/j.jep.2018.12.034.
6. Leptin levels and lipoprotein profiles in patients with cholelithiasis / Saraç S. et al. *J Int Med Res.* 2015. No. 43 (3). P. 385–392. DOI: 10.1177/0300060514561134.
7. The relationship between resistin and ghrelin levels with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / Eminler A. T. et al. *J Res Med Sci.* 2014. No. 19 (11). P. 1058–1061.

REFERENCES

1. Zhang SR, Fan XM. Ghrelin-ghrelin O-acyltransferase system in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 21;21(11): 3214-3222. DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3214. PMID: 25805927; PMCID: PMC4363750.
2. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020 Jul 14;12:60. DOI: 10.1186/s13098-020-00570-y. PMID: 32684985; PMCID: PMC7359287.
3. Tomah S, Alkhoury N, Hamdy O. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do Diabetologists stand? *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020 Jun 5;6:9. DOI: 10.1186/s40842-020-00097-1. PMID: 32518675; PMCID: PMC7275502.
4. Youssef EM, El-Beik DEDMS, Bayoumy EM, et al. Diagnostic Value of Acyl-Ghrelin in Type 2 Diabetic Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Open Access Maced*

J Med Sci. 2021 Feb 12;10(B):470-476. DOI: 10.3889/oamjms.2022.7548

5. Ren L, Sun D, Zhou X, et al. Chronic treatment with the modified Longdan Xiegan Tang attenuates olanzapine-induced fatty liver in rats by regulating hepatic de novo lipogenesis and fatty acid beta-oxidation-associated gene expression mediated by SREBP-1c, PPAR-alpha and AMPK-alpha. *J Ethnopharmacol.* 2019 Mar 25;232: 176-187. DOI: 10.1016/j.jep.2018.12.034. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30590197.
6. Saraç S, Atamer A, Atamer Y, Can AS, Bilici A, Taçyıldız İ, Koçyiğit Y, Yenice N. Leptin levels and lipoprotein profiles in patients with cholelithiasis. *J Int Med Res.* 2015 Jun;43(3):385-392. DOI: 10.1177/0300060514561134. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25762517.
7. Eminler AT, Aygun C, Konduk T, et al. The relationship between resistin and ghrelin levels with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Res Med Sci.* 2014 Nov; 19(11):1058-1061. PMID: 25657751; PMCID: PMC4310079.

Ye. S. Sirchak, D. O. Dubovenko

SHEI "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

CHANGES IN HORMONAL REGULATION AND LIPID METABOLISM INDICATORS IN GALLSTONE DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

SUMMARY. It is expected that the prevalence of obesity, metabolic syndrome and related conditions (insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (DM), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), biliary tract disease, including gallstone disease (GSD)), as well as their consequences, will soon increase and become a serious burden on the healthcare system.

The aim – to determine the characteristics of lipid metabolism disorders and their dependence on changes in serum ghrelin, leptin, and resistin levels in patients with GSD and metabolically associated fatty liver disease (MAFLD).

Material and Methods. At the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, 186 patients with MAFLD were examined. The patients were divided into two groups: group I (n=84) included patients with MAFLD

combined with GSD; group II (n=102) consisted of patients with MAFLD without GSD. The levels of lipid metabolism, ghrelin, leptin, resistin and interleukin-6 (IL-6) in blood serum were determined.

Results. Patients with MAFLD were diagnosed with abnormal serum lipid metabolism, which was more pronounced in patients with combined liver damage in the form of steatohepatitis and GSD. Increased levels of resistin and leptin in serum were diagnosed, mainly in patients in group I. Leptin levels, regardless of the presence or absence of NAFLD in patients with GSD, are higher in females (6.7 times higher in patients in group I and 4.7 times higher in patients in group II compared to the same indicator in women in the control group – $p<0.001$). An increase in ghrelin levels was found in patients in group II and, conversely, a decrease in group I patients. Serum IL-6 levels were also significantly higher than normal in patients with MAFLD.

Conclusions. In patients with MAFLD and GSD, a decrease in serum ghrelin levels (to 72.16 ± 2.14 ng/ml – $p<0.05$) was observed, which negatively correlates with the severity of obesity in these patients.

Patients with NAFLD and GSD have been diagnosed with increased levels of leptin and resistin in their blood serum, which directly correlates with increased levels of total cholesterol and triglycerides in the blood serum of these patients.

In patients with GSD and MAFLD, a significant increase in serum IL-6 levels (up to 89.55 ± 2.78 pg/ml – $p<0.001$) was diagnosed, which correlates with the severity of IR in these patients.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease/metabolic-associated fatty liver disease; gallstone disease; obesity; insulin resistance; hormones (ghrelin, resistin, leptin); lipid metabolism; interleukin-6.

Отримано 30.09.2025

Електронна адреса для листування: sirchakliza777@gmail.com