

Клиническое значение инсулинорезистентности у недиабетических пациентов с ранними формами неалкогольной жировой болезни печени

А.А. ШИПОВСКАЯ¹, О.П. ДУДАНОВА¹, И.В. КУРБАТОВА²

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Медицинский институт, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводск, Россия;

²Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», Петрозаводск, Россия

Резюме

Цель исследования – оценка наличия инсулинорезистентности (ИР) у недиабетических пациентов с ранними формами неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), такими как стеатоз печени (СП) и стеатогепатит (СГ) слабой активности, и влияния ИР на клиническое течение данных заболеваний.

Материалы и методы. Обследовано 134 больных НАЖБП: 54 – со СП и 80 – со СГ. Контрольную группу составили 37 здоровых доноров. Оценивали антропометрические показатели [индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)], клинические, биохимические показатели крови, в том числе содержание в крови фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18), цитокинов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), инсулина. Рассчитывали HOMA-индекс и индекс фиброза (NAFLD FS). Больных СП и СГ разделили на группы: I – с отсутствием ИР (HOMA-индекс <2,7), II – с наличием ИР (HOMA-индекс >2,7).

Результаты и обсуждение. У больных СП II группы (с ИР) показатели печеночного повреждения, воспаления, холестаза, фиброза и атерогенной дислипидемии выше, чем у больных I группы (без ИР). У больных СГ II группы по сравнению с I группой достоверно выше ИМТ, ОТ, уровни гамма-глутамилтранспептидазы, ФЦК-18 и индекс фиброза, при этом нет значимой разницы в показателях цитолиза, воспаления и дислипидемии. Выявлены высокая частота встречаемости ИР у недиабетических пациентов с СП (37,0%) и СГ (55,0%) и выраженное влияние ИР на клиническое течение данных заболеваний.

Заключение. ИР у недиабетических пациентов с НАЖБП с чаще выявлялась при СГ (55,0%), чем при СП (37,0%). При СП ИР ассоциирована с ухудшением показателей печеночно-клеточного повреждения, внутрипеченочного холестаза, атерогенной дислипидемии и фиброза. При СГ ИР сочетается с достоверным ростом показателей апоптоза гепатоцитов, цитокинового провоспалительного статуса и фиброза. ИР определяет прогрессирующее течение НАЖБП, способствуя трансформации СП в СГ и СГ в фиброз и цирроз печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, инсулинорезистентность, HOMA-индекс, индекс фиброза, фрагменты цитокератина-18, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6.

The clinical significance of insulin resistance in non-diabetic patients with early forms of non-alcoholic fatty liver disease

А.А. SHIPOVSKAYA¹, О.П. DUDANOVA¹, I.V. KURBATOVA²

¹Petrozavodsk State University, Institute of Medicine, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk, Russia;

²The Institute of Biology – a separate subdivision of Karelian Research Centre of Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

Aim. To assess the presence of insulin resistance (IR) in non-diabetic patients with early forms of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – liver steatosis (LS) and steatohepatitis (SH) of mild activity and the influence of IR on the clinical course of these diseases.

Materials and methods. 134 patients with NAFLD were examined: 54 with LS and 80 with SH. The control group consisted of 37 healthy donors. Anthropometric parameters (body mass index (BMI), waist circumference (WC)), clinical and biochemical blood indices, including the blood level of cytokeratin-18 fragments (CK-18), TNF- α and IL-6 cytokines, insulin were evaluated. The HOMA index and the fibrosis index (NAFLD FS) were calculated. Patients were divided into groups: I – with the absence of IR (HOMA-index <2.7), II – with the presence of IR (HOMA-index > 2.7).

Results and discussion. Indicators of hepatic injury, inflammation, cholestasis, fibrosis and atherogenic dyslipidemia are higher in patients with LS of group II (with IR) than in group I patients (without IR). BMI, WC, γ -glutamyl transpeptidase, CK-18 and fibrosis index are significantly higher in group II patients with SH compared with group I, there is no significant difference in the level of cytolysis, inflammation and dyslipidemia indices. A high incidence of IR in non-diabetic patients with LS (37.0%) and SH (55.0%) was found and the effect of IR on the clinical course of these diseases was revealed.

Conclusion. Insulin resistance in non-diabetic patients with NAFLD was detected in SH (55.0%) with higher frequency than in LS (37.0%). In LS, IR is associated with impaired hepatic cell damage, intrahepatic cholestasis, atherogenic dyslipidemia and fibrosis. In SH, IR is combined with reliable growth in indicators of hepatocyte apoptosis, cytokine proinflammatory status and fibrosis. IR determines the progressing course of NAFLD, promoting the transformation of steatosis into steatohepatitis and steatohepatitis into fibrosis and liver cirrhosis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, HOMA-index, fragments of cytokeratin-18, TNF- α , IL-6.

АЛАТ – аланинаминотрансфераза
АСАТ – аспаргатаминотрансфераза
ВЖТ – висцеральная жировая ткань
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β
ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
 ОТ – окружность талии
 СГ – стеатогепатит
 СД – сахарный диабет
 СП – стеатоз печени

ТГ – триглицериды
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ФЦК-18 – фрагменты цитокератина-18
 ЩФ – щелочная фосфатаза

Инсулинорезистентность (ИР) лежит в основе патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), определяя возникновение и прогрессирование данного заболевания. Первопричиной ИР, как известно, является абдоминальное ожирение. В связи с повсеместным ростом ожирения среди населения НАЖБП получила в последнее время широкое распространение, достигнув пандемических масштабов, поражая от 18 до 40% популяции западных стран [1, 2]. НАЖБП характеризуется длительным латентным клиническим течением и в большинстве случаев запоздалой диагностикой. Крайне важным является распознавание ранних форм НАЖБП и выявление ИР на додиабетической стадии с целью своевременного лечения и профилактики формирования цирроза печени, рака печени, осложнений сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых катастроф.

Под ИР понимают отсутствие должной реакции тканей на нормальный уровень циркулирующего в крови инсулина. Причиной ИР является увеличение массы висцеральной жировой ткани (ВЖТ), которая становится источником провоспалительных цитокинов и адипокинов, нарушающих функцию инсулиновых рецепторов первоначально на уровне адипоцитов, а затем и на системном уровне [3]. Ключевой провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) секретируется макрофагами, инфильтрирующими ВЖТ, купферовскими клетками и самими гепатоцитами. Он нарушает работу инсулинорецепторного субстратного протеина-1, прерывая инсулиновый каскад [4]. Другие цитокины – интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) – также подавляют функциональную активность инсулиновых рецепторов. Дисфункция адипоцитов приводит к снижению синтеза адипонектина, обеспечивающего инсулиночувствительность тканей, к увеличению секреции лептина, резистина, висфатина, апелина, ретинолсвязывающего протеина-4 и других адипокинов, ответственных за прогрессирование НАЖБП [5]. Поступление свободных жирных кислот из жировой ткани в печень вызывает развитие стеатоза печени, окислительного стресса, воспаления и ИР [5, 6]. ИР негативно влияет на эндотелий сосудов, нарушая синтез оксида азота, оказывающего вазодилататорное, противовоспалительное и антитромботическое действие [7]. При этом повышается резистивность не только сосудов артериального русла, но и синусоидов печени, увеличивается внутрипеченочное сопротивление портальному кровотоку, способствуя формированию функциональной портальной гипертензии задолго до возникновения структурных изменений в печени.

Многие исследователи нашли параллелизм между ИР и выраженностью клинических, лабораторных, гистологических и сонографических показателей поражения печени при НАЖБП [8–11]. Так, Г.Е. Ройтберг и соавт. (2017) [8], наблюдая в течение 5 лет за пациентами с НАЖБП с ИР и

без таковой, обнаружили достоверное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и более частое развитие стеатогепатита (СГ) в группе больных с ИР. S. Ballestri и соавт. (2016) [10] обнаружили связь более тяжелого течения НАЖБП с ИР. В.Н. Park и соавт. (2017) [11] у детей с СГ с высоким НОМА-индексом наблюдали более выраженное лобулярное воспаление и фиброз по сравнению с детьми с низким НОМА-индексом. Бразильские авторы находили связь НОМА-индекса со степенью стеатоза печени (СП), выявленного при ультразвуковом исследовании печени [12]. Южнокорейские исследователи выявили корреляцию НОМА-индекса с индексом массы тела (ИМТ), гликемией при неалкогольном СГ (НАСГ), а также зависимость уровней аминотрансфераз и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) от степени фиброза [9]. В то же время имеются данные о роли ИР только в начале развития НАЖБП, т. е. на стадии стеатоза, а не на стадии стеатогепатита и фиброза [13], об отсутствии связи ИР и активности АЛАТ при НАЖБП [14]. Известна роль ИР и провоспалительных цитокинов в развитии НАСГ, но недостаточно данных о взаимосвязи ИР и провоспалительного статуса при самой ранней форме НАЖБП – СП, особенно на додиабетической стадии. Недостаточно сведений о влиянии ИР на апоптоз гепатоцитов, который признан основным механизмом прогрессирования НАЖБП [15, 16]. Таким образом, накопленная информация о патофизиологической и клинической значимости ИР при НАЖБП требует дальнейшего всестороннего изучения.

Целью исследования явилась оценка наличия ИР у недиабетических пациентов с ранними формами НАЖБП – СП и СГ слабой активности – и влияния ИР на клиническое течение данных заболеваний.

Материалы и методы

Обследовано 134 больных НАЖБП: 54 – СП и 80 – СГ. У пациентов определяли антропометрические данные: ИМТ, окружность талии (ОТ). Оценивались клинические данные и результаты лабораторных тестов: АЛАТ, аспаратаминотрансфераза (АСАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), билирубин, альбумин, холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП, триглицериды (ТГ), глюкоза. Биохимические исследования выполнялись на автоматических биохимических анализаторах Random Access A-15 и A-25 (BioSystems, Испания).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровень апоптоза гепатоцитов по содержанию в крови фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18) с помощью тест-системы TPS ELISA (Biotech, Швеция), уровни провоспалительных цитокинов – ФНО- α (тест-система Human TNF α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия) и ИЛ-6 (тест-система «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Вектор-Бест»,

Сведения об авторах:

Шиповская Анастасия Андреевна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ПетрГУ; тел.: +7(8142)71-46-84

Курбатова Ирина Валерьевна – к.б.н., н.с. лаб. генетики ИБ КарНЦ РАН; тел.: +7(8142)57-18-79

Контактная информация:

Дуданова Ольга Петровна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ПетрГУ; 185970, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33; тел.: +7(8142)71-46-84, +7(921)701-77-02; e-mail: odudanova@gmail.com

Новосибирск), уровень инсулина (Insulin TEST System, США). Рассчитывался НОМА-индекс по формуле:

$$\text{Инсулин (мкЕд/мл)} \times \text{Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Согласно НОМА-индексу больные СП и СГ разделены на две группы: I – с отсутствием ИР, т. е. с НОМА-индексом <2,7, и II – с наличием ИР, (НОМА-индекс >2,7).

Рассчитывался индекс фиброза NAFLD fibrosis score (NAFLD FS) по формуле:

$$-1,675 + 0,037 \times \text{Возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + +1,13 \times \text{Гипергликемия натощак/Диабет (да = 1, нет = 0)} + +0,99 \times \text{АСАТ/АЛАТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9\text{/л)} - -0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}.$$

Уровень ниже -1,455 свидетельствовал об отсутствии значительного фиброза, выше 0,676 – о наличии значительного фиброза (F3–F4) [17].

При ультразвуковом исследовании у всех пациентов выявлялось диффузное усиление эхогенности печени. У части пациентов НАЖБП верифицирована при гистологическом исследовании биоптатов печени. Исключен вирусный, аутоиммунный, лекарственный и алкогольный генез поражения печени. В исследование не включались пациенты, страдающие СД 2-го типа. Все пациенты подписывали информированное согласие, исследование одобрено этическим комитетом ПетрГУ и Минздрава Республики Карелия и выполнялось согласно Хельсинкской декларации.

Контрольную группу составили 37 здоровых доноров в возрасте 37,4±10,8 года: мужчин – 22 (59,5%), женщин – 15 (40,5%).

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения StatGraphics 2.1. Для сравнения показателей применяли U-тест Манна–Уитни, корреля-

ционные связи устанавливались с помощью теста Спирмена. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты

Как видно из **табл. 1**, среди больных СП преобладали мужчины зрелого возраста, причем при наличии ИР они старше, чем в отсутствие ИР, но разница недостоверна. Уровни гликемии, инсулинемии, ИМТ и ОТ, АСАТ, ЩФ, ФНО-α, ИЛ-6, ФЦК-18 и NAFLD FS у пациентов СП обеих групп достоверно превышали таковые у здоровых лиц.

Уровень инсулина и НОМА-индекс у пациентов II группы (СП + ИР) закономерно и достоверно превышали таковые у больных I группы (без ИР), так как формирование групп происходило на основании данных показателей. Антропометрические показатели (ИМТ и ОТ) у больных II группы достоверно превышали таковые в I группе, что подтверждало роль висцерального ожирения в развитии ИР. Маркеры внутриспеченочного холестаза (ЩФ и ГГТП), а также уровень ТГ у больных II группы выше таковых у больных I группы. Уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-6), ФЦК-18 и индекс фиброза (NAFLD FS) у больных II группы также значимо превышали таковые у больных I группы. Таким образом, развитие ИР у пациентов со СП сопровождалось более выраженным печеночным повреждением, воспалением, холестазом, фиброзом и атерогенной дислипидемией.

Среди пациентов со СГ большинство составили мужчины, как и при СП, и практически все клинико-лабораторные показатели у них превышали таковые у здоровых лиц (**табл. 2**). У больных СГ II группы (с ИР) по сравнению с I группой (без ИР) достоверно выше ИМТ, ОТ, ГГТП, ФЦК-18 и индекс фиброза. Значимой разницы в показателях цитолиза, воспаления и дислипидемии не выявлено. Это отличало группу больных СГ от больных СП, у кото-

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные у больных СП в зависимости от ИР, M±m

Показатель	Контроль	I группа, СП	II группа, СП + ИР
Число больных, n (%)	37	34 (62,5)	20 (37,5)
Возраст, годы	37,4±10,8	50,1±13,3	54,0±10,9
Доля мужчин, n (%)	22 (59,5)	25 (73,5)	17 (85,0)
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,7	5,4±0,6*	6,1±0,7*
Инсулин, мкЕд/мл	5,2±2,5	6,5±1,9*	19,3±6,7*.***
НОМА-индекс	1,5±0,7	1,4±0,6	8,8±4,0*.***
ИМТ, кг/м ²	20,2±2,8	27,8±3,6*	29,6±3,4*.***
ОТ, см	74,5±5,2	92,6±5,7*	102,3±7,1*.***
АЛАТ, Ед/л	18,1±6,7	19,0±6,5	18,7±6,0
АСАТ, Ед/л	18,5±5,3	22,3±5,6*	27,7±9,7*
ЩФ, Ед/л	148,1±58,6	182,4±50,4*	279,8±72,1*.***
ГГТП, Ед/л	24,9±3,2	32,7±5,7	83,7±21,6*.***
Холестерин, ммоль/л	5,0±1,1	5,1±1,2	5,8±1,7
ЛПВП, ммоль/л	2,0±0,9	1,4±0,6	1,4±0,6
ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,9	3,1±1,2	3,2±1,4
ТГ, ммоль/л	1,3±0,6	1,5±0,6	2,8±1,1*.***
ФНО-α, пг/мл	4,2±1,4	5,9±1,2*	6,1±2,4*
ИЛ-6, пг/мл	1,03±0,4	3,85±0,8*	7,5±2,4*.***
ФЦК-18, Ед/л	82,8±18,3	179,3±70,8*	240,1±55,1*.***
NAFLD FS	-2,879±0,500	-1,527±1,548*	-0,932±0,818*.***

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению со СП без ИР (здесь и в табл. 2).

Таблица 2. Клинико-лабораторные данные у больных СГ в зависимости от ИР, М±m

Показатель	Контроль	СГ	СГ + ИР
Число больных, n (%)	37	36 (45,0)	44 (55,0)
Возраст, годы	37,4±10,8	47,4±11,8	47,8±10,4
Доля мужчин, n (%)	22 (59,5)	26 (72,2)	31 (70,5)
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,7	5,6±1,2	6,0±1,3*
Инсулин, мкЕд/мл	5,2±2,5	7,7±2,5*	35,5±15,3*.*.*
НОМА-индекс	1,5±0,7	1,7±0,7	17,8±7,8*.*.*
ИМТ, кг/м ²	20,2±2,8	31,4±2,7*	34,9±4,0*.*.*
ОТ, см	74,5±5,2	101,4±5,2*	109,2±7,3*.*.*
АЛАТ, Ед/л	18,1±6,7	52,8±12,3*	64,5±21,1*
АСАТ, Ед/л	18,5±5,3	38,2±13,6*	45,1±18,2*
ЩФ, Ед/л	148,1±58,6	225,5±87,9*	211,4±68,0*
ГГТП, Ед/л	24,9±3,2	73,9±23,1*	121,6±44,8*.*.*
Холестерин, ммоль/л	5,0±1,1	6,2±1,3*	6,1±1,2*
ЛПВП, ммоль/л	2,0±0,9	1,4±0,5	1,3±0,6*
ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,9	4,2±1,3*	3,7±1,0*
ТГ, ммоль/л	1,3±0,6	2,5±1,1*	2,4±1,0*
ФНО-α, пг/мл	4,2±1,4	7,6±2,9*	6,8±1,7*
ИЛ-6, пг/мл	1,03±0,4	7,4±3,2*	7,6±3,6*
ФЦК-18, Ед/л	82,8±18,3	267,8±108,7*	321,5±155,6*.*.*
NAFLD FS	-2,879±0,500	-1,7 ±0,921*	-0,749 ±0,568*.*.*

рых ИР влияла на выраженность печеночно-клеточного воспаления и дислипидемию.

Обсуждение

Нами выявлены высокая частота встречаемости ИР у недиабетических пациентов с ранними субклинически протекающими формами НАЖБП – у 37,0% больных СП и у 55,0% больных СГ – и выраженное влияние ИР на клиническое течение данных заболеваний. Это согласуется с данными литературы о доминирующей роли ИР в сложном и многогранном патофизиологическом процессе развития НАЖБП [3, 5, 6]. При СП ИР оказывала негативное влияние на показатели печеночно-клеточного повреждения. Хотя активность аминотрансфераз, традиционных маркеров повреждения гепатоцитов, при СП не выходила за пределы референтных значений, но во II группе больных с ИР отмечалось достоверное увеличение уровней АСАТ по сравнению со здоровыми лицами. Многие авторы находят параллелизм между ИР и уровнем АЛАТ при НАЖБП, и АЛАТ предлагается использовать в качестве маркера ИР и предиктора развития СД 2-го типа [14, 18, 19]. В то же время АСАТ в большей степени, чем АЛАТ, связана с дисфункцией и нарушением структуры митохондрий, которые в первую очередь страдают при окислении избыточного количества жирных кислот, поступающих в печень из ВЖТ, и, по данным некоторых авторов, она более тесно коррелирует со стеатозом, чем АЛАТ [12].

При СГ уровни и АЛАТ, и АСАТ в 2–3 раза превышали таковые у здоровых лиц, причем у больных с наличием ИР отмечалась тенденция к их росту по сравнению с пациентами без ИР, но разница оказалась недостоверной. Более выражена при СП и СГ гибель печеночных клеток посредством апоптоза, о чем свидетельствовал 2–4-кратный подъем по сравнению с нормой уровня ФЦК-18. При СП у больных II группы с ИР отмечался достоверный рост ФЦК-18 по сравнению не только со здоровыми лицами, но и с пациентами со СП I группы без ИР. Сведения в литературе о связи маркеров ИР с маркерами апоптоза гепатоцитов при

НАЖБП немногочисленны, но авторы убедительно подтверждают существование параллелизма между уровнем ФЦК-18 и НОМА-индексом [15, 16, 20] и предлагают даже использовать данные показатели в качестве неинвазивного способа дифференциальной диагностики между СП и СГ [16]. М. Kitade и соавт. находят параллелизм между НОМА, ФЦК-18 и неопластическим при НАСГ, что является признаком угрозы развития портальной гипертензии и цирроза печени [15].

При СГ, как и при СП, нами отмечался достоверный рост ФЦК-18 по сравнению со здоровыми лицами, причем во II группе больных СГ с наличием ИР концентрация данного белка значительно превышала таковую в I группе без ИР. Таким образом, по мере прогрессирования НАЖБП от СП к СГ параллельно с ростом ИР усиливалось паренхиматозное повреждение органа, преимущественно за счет апоптоза гепатоцитов и в меньшей степени – за счет некроза печеночных клеток.

Наличие ИР при СП и СГ ассоциировалось с высоким уровнем показателей внутрипеченочного холестаза – ГГТП и ЩФ. Роль ГГТП в качестве маркера ИР и метаболического синдрома подтверждают многочисленные исследования [21–23]. Подъем уровней ЩФ и ГГТП при НАЖБП связан с изменением проницаемости и структуры мембран гепатоцитов при действии свободных радикалов, образующихся в результате окислительного стресса, и высвобождением ферментов в кровь. В свою очередь наличие холестаза усугубляет стеатоз за счет нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот и снижения уровня фактора роста фибробластов 19 – главного регулятора желчнокислотного и липидного метаболизма в гепатоците [24].

ИР влияла на формирование атерогенного липидного профиля у больных СП – достоверно возрастал уровень ТГ у больных II группы по сравнению со здоровыми лицами и по сравнению с пациентами I группы (без ИР). Известно, что гиперинсулинемия стимулирует стеролрегуляторный протеин и липогенез в печени; с другой стороны, накопление липотоксичных промежуточных продуктов, в частности, диацилглицерола, нарушает функцию инсулиновых

рецепторов, усугубляя ИР [25]. Среди наблюдаемых нами больных СГ наличие ИР достоверно не ухудшало атерогенный характер дислипидемии, в отличие от пациентов со СП. Хотя большинство исследователей выявляют более выраженные изменения в липидном профиле при СГ, чем при СП, но некоторые все же отводят главенствующую роль в появлении атерогенной дислипидемии именно СП, а не СГ [26]. При СГ с ИР отмечалась тенденция к снижению уровня ЛПНП по сравнению с таковым при СГ без ИР. Возможно, это связано с начавшимся снижением синтеза апоВ-липопротеидов, о чем свидетельствуют некоторые исследования [27].

Уровень ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) достоверно увеличивался при СП и СГ по сравнению со здоровыми лицами, а концентрация ИЛ-6 возрастала еще больше при развитии ИР у пациентов со СП и СГ. Наши данные подтверждали результаты исследования других авторов о роли данных цитокинов в развитии ИР при НАЖБП [2–5]. ФНО- α и ИЛ-6 активируют протеиновые киназы, вызывающие фосфорилирование по серину инсулинрецепторного субстратного белка-1, тем самым нарушая нормальное функционирование инсулинового каскада, поэтому хронический провоспалительный статус, сопровождающий все формы НАЖБП, ассоциируется с развитием ИР.

Индекс фиброза (NAFLD FS) достоверно увеличивался при СП и СГ по сравнению со здоровыми лицами и прямо зависел от появления признаков ИР. У пациентов со СП с наличием ИР индекс фиброза значительно превышал таковой у больных без ИР, такая же закономерность отмечалась и при СГ. Фиброз относят к независимым предикторам

ным факторам прогрессирующего течения НАЖБП [28]. Многие авторы находят прямую связь между индексом фиброза и НОМА-индексом при НАЖБП, и оба показателя ассоциируются с плохим прогнозом в отношении основного заболевания и коморбидных состояний [29].

Заключение

ИР у недиабетических пациентов с НАЖБП с большей частотой выявлялась при СГ (55,0%), чем при СП (37,0%). При СП ИР ассоциировалась с достоверным ухудшением показателей печеночно-клеточного повреждения, внутрипеченочного холестаза, атерогенной дислипидемии и фиброза. При СГ ИР сочеталась с достоверным ростом показателей апоптоза гепатоцитов, цитокинового провоспалительного статуса и фиброза. ИР вызывала прогрессирующее течение НАЖБП, способствуя трансформации СП в СГ и СГ в фиброз и цирроз печени.

Работа выполнена при финансовой поддержке «Программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период 2017–2021 гг.» – проекта «Высокие биомедицинские технологии здоровьесбережения населения в арктической и субарктической зонах», проекта «Разработка технологий скрининговой диагностики неалкогольной жировой болезни печени у лиц с избыточным весом и метаболическим синдромом» № 9173ГУ/2015. Финансовое обеспечение исследования осуществлялось также из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания (тема № 0221-2014-0034).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, Truchmanov AS, Blinov DV, Palgova LK, Tikhonov VV, Ushakova TI. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;6:31-41 (In Russ.)].
- Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol*. 2017;9(16):715-732. doi: 10.4254/wjh.v9.i16.715
- Byrne CD, Targher G. Ectopic Fat, Insulin Resistance, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(6):1155-1161. doi: 10.1161/atvbaha.114.303034
- Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia*. 2016;59:879-884. doi: 10.1007/s00125-016-3904-9
- Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi L. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *E World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6571-6592. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6571
- Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, Svegliati-Baroni G, Valenti L, Bonino F. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):pii: E2082.
- Pasarín M, Abalde JG, Liguori E, Kok B, La Mura V. Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction. *World J Gastroenterol*. 2017;23(37):6777-6787. doi: 10.3748/wjg.v23.i37.6777
- Ройтберг Г.Е., Шархун О.О. Особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности. *Медицина*. 2017;5:99-107. [Roytberg GE, Sharkhun OO. Features of liver damage progression in insulin resistant patients. *Meditsina*. 2017;5:99-107 (In Russ.)].
- Jung KY, Cho SY, Kim HJ, Kim SB, Song IH. Nonalcoholic steatohepatitis associated with metabolic syndrome: relationship to insulin resistance and liver histology. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(10):883-888. doi: 10.1097/mcg.000000000000065
- Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Lonardo A. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment. *Hepatol Res*. 2016;46:1074-1087. doi: 10.1111/hepr.12656
- Park BH, Yoon JM, Kim JH, Moon JH, Lee YH, Jang SM, Kim YJ. Pathologic Impact of Insulin Resistance and Sensitivity on the Severity of Liver Histopathology in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Yonsei Med J*. 2017;58(4):756-762. doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.756
- Cruz MA, Cruz JF, Macena LB, de Santana DS, Oliveira CC, Lima SO, Franca AV. Association of the Nonalcoholic Hepatic Steatosis and Its Degrees With the Values of Liver Enzymes and Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index. *Gastroenterol Res*. 2015 Oct;8(5):260-264. doi: 10.14740/gr685w
- Arata M, Nakajima J, Nishimata S, Nagata T, Kawashima H. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance in children. *World J Diabetes*. 2014;5(6):917-23. doi: 10.4239/wjcd.v5.i6.917
- Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernecki D, Suman A, Weber M, Cusi K. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;61(1):153-60. doi: 10.1002/hep.27395
- Kitade M, Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Shirai Y, Yamazaki M, Uemura M, Yamao J, Fujimoto M, Mitoro A, Toyohara M, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Tsujimoto T, Kawaratani H, Fukui H. Crosstalk between angiogenesis, cytokeratin-18, and insulin resistance

- in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(41):5193-5199. doi: 10.3748/wjg.15.5193
16. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Katsiki E, Patsiaoura K, Zafeiriadou E, Papadopoulou E, Zavos C, Terpos E. Adipocytokines and cytokeratin-18 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Introduction of CHA index. *Ann Hepatol.* 2013;12(5):749-757.
 17. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Thorneay TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-854. doi: 10.1002/hep.21496
 18. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care.* 2005 Dec;28(12):2913-2918. doi: 10.2337/diacare.28.12.2913
 19. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Stanley A, Forrest E, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. The West of Scotland Coronary Prevention Study: Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes.* 2004;53(11):2855-60. doi: 10.2337/diabetes.53.11.2855
 20. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Bartimoccia S, Carnevale R, Lofredo L, Pignatelli P, Violi F, Angelico F. Serum Cytokeratin-18 Is Associated with NOX2-Generated Oxidative Stress in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver. *Int J Hepatol.* 2014;2014:784985. doi: 10.1155/2014/784985
 21. Hossain IA, Rahman Shah MM, Rahman MK, Ali L. Gamma glutamyl transferase is an independent determinant for the association of insulin resistance with nonalcoholic fatty liver disease in Bangladeshi adults: Association of GGT and HOMA-IR with NAFLD. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(1 Suppl 1):S25-S29. doi: 10.1016/j.dsx.2015.09.005
 22. Mankowska-Cyl A, Krintus M, Rajewski P, Sypniewska G. Gamma-glutamyltransferase activity as a surrogate biomarker of metabolic health status in young nondiabetic obese women. *Biomark Med.* 2017;11(5):449-457. doi: 10.2217/bmm-2016-0332
 23. Kunutsor SK, Apekey TA, Seddoh D. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2015;69(1):136-344. doi: 10.1111/ijcp.12507
 24. Schreuder TC, Marsman HA, Lenicek M, van Werven JR, Nederveen AJ, Jansen PL, Schaap FG. The hepatic response to FGF19 is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(3):G440-G445. doi: 10.1152/ajpgi.00322.2009
 25. Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):203. doi: 10.1186/s12944-017-0572-9
 26. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sanchez P, Biernacki D, Maximos M, Lomonaco R, Orsak B, Suman A, Weber MH, McPhaul MJ, Cusi K. Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):644-52. doi: 10.1210/jc.2015-3111
 27. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, Stravitz RT, Puri P, Matherly S, Sterling RK, Contos M, Sanyal AJ. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):1000-1008.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.008
 28. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, Serfaty L, Negro F, Caldwell SH, Ratziu V, Corey KE, Friedman SL, Abdelmalek MF, Harrison SA, Sanyal AJ, Lavine JE, Mathurin P, Charlton MR, Goodman ZD, Chalasani NP, Kowdley KV, George J, Lindor K. Diagnostic Modalities for Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Associated Fibrosis. *Hepatology.* 2017 Dec 9 [Epub ahead of print].
 29. Gentili A, Daviddi G, De Vuono S, Ricci MA, Di Filippo F, Alaeddin A, Mannarino MR, Boni M, Vaudo G, Lupattelli G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score and preclinical vascular damage in morbidly obese patients. *Dig Liver Dis.* 2016 Aug;48(8):904-908. doi: 10.1016/j.dld.2016.04.004

Поступила 25.01.2018