

## Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени

А.А. ШИПОВСКАЯ, О.П. ДУДАНОВА

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Минобрнауки России, медицинский институт, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводск, Россия

### Резюме

**Цель** – определение частоты внутрипеченочного холестаза (ВПХ) и его влияния на особенности клинического течения разных форм неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

**Материалы и методы.** Обследовано 163 пациента с НАЖБП: 92 (56,4%) – со стеатозом печени (СП), 56 (34,4%) – со стеатогепатитом (СГ) и 15 (9,2%) – с циррозом печени (ЦП). Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых и гистологических данных. Методом иммуноферментного анализа определялись: инсулин, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18). Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), индекс фиброза NAFLD Fibrosis Score (NAFLD-FS) с учетом возраста пациента, индекса массы тела, наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена, уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, тромбоцитов и альбумина крови.

**Результаты.** Синдром ВПХ выявлялся у 49 (30,1%) пациентов с НАЖБП: у 23 (25%) – со СП, у 19 (33,9%) – со СГ и у 7 (46,7%) – с ЦП. У больных СП, СГ и ЦП с признаками холестаза, по сравнению с пациентами с СП, СГ и ЦП без холестаза, отмечались достоверно более высокие уровни таких показателей, как аминотрансферазы, триглицериды, НОМА-IR, ФНО- $\alpha$ , ФЦК-18, NAFLD-FS; число же тромбоцитов снижалось, косвенно подтверждая более быстрое развитие фиброза при холестазе. Данные факты согласовывались с данными литературы о нарушении при холестазе регулирующих функций желчных кислот, которые являются лигандами многих ядерных рецепторов гепатоцитов, ответственных за нормальный гомеостаз.

**Заключение.** При всех формах НАЖБП у больных с холестазом выявлялись более выраженное печеночно-клеточное воспаление, некроз и апоптоз гепатоцитов, фиброз, нарушения углеводного и липидного обмена, что способствовало прогрессирующему течению НАЖБП и подтверждало необходимость медикаментозной коррекции холестаза, начиная с самой ранней формы НАЖБП – стеатоза печени.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, холестаз, фиброз, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , фрагменты цитокератина-18, апоптоз, инсулин.

## Intrahepatic cholestasis in nonalcoholic fatty liver disease

A.A. SHIPOVSKAYA, O.P. DUDANOVA

Petrozavodsk State University, Medical Institute, Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene Department, Petrozavodsk, Russia

**Aim.** To determine the frequency of intrahepatic cholestasis and its impact on the clinical features of the different forms of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** The study involved 163 patients with NAFLD: 92 (56.4%) with hepatic steatosis (HS), 56 (34.4%) with steatohepatitis (SH) and 15 (9.2%) with liver cirrhosis (LC). Diagnosis is based on clinical, laboratory, ultrasound and histological data. Insulin, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), fragments of cytokeratin-18 (FCK-18) were determined by ELISA. The index of insulin resistance (НОМА-IR) was calculated. NAFLD fibrosis score (NAFLD-FS) was determined, taking into account the patient's age, body mass index, presence or absence of carbohydrate metabolism disturbances, levels of ASAT, ALAT, albumin and blood platelets.

**Results.** Cholestatic syndrome was detected in 49 (30.1%) NAFLD patients: in 23 (25%) with HS, in 19 (33.9%) with SH and in 7 (46.7%) with LC. Patients with HS, SH and LC with signs of cholestasis as compared to patients with the same forms of NAFLD without cholestasis had significantly higher levels of the following indicators: aminotransferases, triglycerides, НОМА-IR, TNF- $\alpha$ , FCK-18, NAFLD-FS, – the number of platelets is reduced, indirectly confirming the more rapid development of fibrosis in cholestasis. These findings were consistent with published data on the violation in cholestasis regulatory functions of bile acids, which are ligands of hepatocyte nuclear receptor, responsible for normal homeostasis.

**Conclusion.** In all forms of NAFLD with cholestasis were detected more pronounced liver cell inflammation, hepatocyte necrosis and apoptosis, fibrosis, disturbance of carbohydrate and lipid metabolism, which contributed to a progressive course of NAFLD and confirmed the need for medical correction of cholestasis, starting with the earliest form of NAFLD – hepatosteatosis.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease, cholestasis, fibrosis, tumor necrosis factor- $\alpha$ , fragments of cytokeratin-18, apoptosis, insulin.

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ВПХ – внутрипеченочный холестаз  
ЖК – желчные кислоты  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
ОТ – окружность талии  
ОХС – общий холестерин

СГ – стеатогепатит  
СП – стеатоз печени  
ТГ – триглицериды  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ФЦК-18 – фрагменты цитокератина-18  
ЦП – цирроз печени  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
FGF-19 – фактор роста фибробластов 19  
FXR – фарнезоидные X-рецепторы  
TGR5 – поверхностные клеточные рецепторы желчных кислот

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенных хронических диффузных заболеваний печени, поражающим от 20 до 45% мирового населения [1, 2]. Доказано, что в основе патогенеза НАЖБП лежат абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, избыточная циркуляция свободных жирных кислот и накопление триглицеридов в гепатоцитах. В то же время многогранные механизмы развития данного заболевания остаются не до конца изученными. Большое внимание в последнее время уделяется роли желчных кислот (ЖК) в прогрессировании НАЖБП от стеатоза печени (СП) до стеатогепатита (СГ), цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы [3, 4].

Увеличение концентрации ЖК в крови характерно для синдрома внутрипеченочного холестаза. ЖК не только участвуют в пищеварительном процессе, но и являются важными сигнальными молекулами, лигандами ядерных рецепторов – фарнезоидных X-рецепторов (FXR), поверхностных клеточных рецепторов ЖК – TGR5, прегнан-X-рецепторов, печеночных X-рецепторов и рецепторов витамина D [3, 5].

В регуляции метаболизма ЖК основную роль играют FXR и энтерогепатическая циркуляция ЖК. В подвздошной кишке ЖК активируют FXR, в ответ происходит синтез энтероцитами фактора роста фибробластов 19 (FGF-19), который с порталными кровотоком попадает в печень и подавляет синтез ЖК *de novo*, облегчает секрецию ЖК из гепатоцитов. Кроме того, FXR участвуют в регуляции липидного, углеводного, энергетического обмена, иммуновоспалительного и фибротического процессов [4]. ЖК при увеличении их концентрации способны вызывать апоптоз печеночных клеток посредством активации как внешнего Fas- и TRAIL-рецепторного, так и внутреннего митохондриального механизма клеточной гибели [6].

При неалкогольном СГ, по данным разных авторов, внутрипеченочный холестаз (ВПХ) носит внутридольковый гепатоцитарный и каналикулярный характер и выявляется с частотой от 2,5 до 50% [7, 8]. Информации о частоте обнаружения холестатического синдрома при самой ранней форме НАЖБП – СП – в литературе недостаточно. В результате накопления токсичных жирных кислот, холестерина и развития эндоплазматического окислительного стресса нарушается функция рецепторных, ферментных и транспортных систем на базолатеральной и каналикулярной мембранах гепатоцитов, ухудшается текучесть мембран, нарушается транспорт ЖК из-за повреждения клеточного скелета, микротрубочек и микрофиламентов. Исследователями в эксперименте на животных и у пациентов с НАЖБП выявлены увеличение плазменного уровня ЖК, снижение экспрессии генов транспортеров ЖК, нарушение регуляции синтеза и трафика ЖК [9, 10]. Имеются немногочисленные данные о более тяжелом течении НАЖБП в сочетании с холестазом, более раннем развитии фиброза, прогрессировании НАЖБП из СП в СГ, фиброз и ЦП [11].

Целью данного исследования явилось определение частоты ВПХ и его влияние на особенности клинического течения разных форм НАЖБП – СП, СГ и ЦП.

## Материалы и методы

Обследовано 163 пациента НАЖБП: 92 (56,4%) – со СП, 56 (34,4%) – со СГ и 15 (9,2%) – с ЦП, в том числе 13 –

класса А и двое – класса В. Диагноз НАЖБП устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов абдоминальной ультрасонографии. У 24 (14,7%) пациентов диагноз был подтвержден при гистологическом исследовании ткани печени, полученной при слепой чрескожной биопсии. Собирали антропометрические данные: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ). Также проводились традиционные лабораторные тесты: гемограмма, определение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина общего и конъюгированного, общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, альбумина, протромбина.

Методом иммуноферментного анализа определяли уровень инсулина – тест-системы Accubind ELISA microwells (Monobind Inc., США), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – тест-системы Human TNF- $\alpha$  Platinum ELISA (eBioscience, Австрия), фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18) – тест-системы TPS ELISA, (Biotech, Швеция). Рассчитывался индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) – глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)  $\times$  инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Определялся индекс фиброза (NAFLD fibrosis score – NAFLD-FS) с учетом возраста пациента, ИМТ, наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена, уровня АСТ, АЛТ, тромбоцитов и альбумина крови [12]. NAFLD-FS менее -1,455 свидетельствовал об отсутствии значительного фиброза (F0–F2), от -1,455 до 0,675 – являлся промежуточным значением и более 0,675 – подтверждал значительный фиброз (F3–F4). Исключался вирусный генез поражения печени на основании негативных результатов исследования на HBsAg и AbHCV, алкогольный генез – на основании анамнестической оценки объема употребляемого алкоголя в пересчете на чистый этанол и аутоиммунный генез поражения печени – на основании отсутствия ANA и AMA. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое обнаружало усиление эхогенности печени и увеличение ее размеров, а при ЦП – увеличение размеров селезенки, расширение диаметра воротной и селезеночной вен, замедление скорости кровотока по воротной и селезеночной венам, наличие асцита. У больных ЦП выявлялось варикозное расширение вен пищевода; кровотечения из вен ни у кого не было.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения StatGraphics 2.1. Выполнялся тест на соответствие результатов нормальному распределению. Данные указаны в виде среднего арифметического (M)  $\pm$  стандартная ошибка среднего (m). Для оценки различий показателей в группах использовали непараметрический U-тест Манна–Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Наличие ВПХ отмечалось в целом у 49 (30,1%) больных: у 23 (25%) больных со СП, у 19 (33,9%) пациентов со СГ и у 7 (46,7%) больных с ЦП. Клинические симптомы холестаза в виде кожного зуда, расчесов, ксантом, ксантелазм отмечались только у 5 (33,3%) больных ЦП, у них же было повышенным содержание общего билирубина и его

Сведения об авторе:

Дуданова Ольга Петровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Контактная информация:

Шиповская Анастасия Андреевна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены

**Таблица 1.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов со СП: I группа – с холестазом, II группа – без холестаза, M±m

Показатели	I группа (n=23)	II группа (n=69)
Возраст, годы	53,9±10,9	58,45±13,77*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,00±6,45	32,05±5,27
ОТ, см	101,67±16,83	104,96±11,54
Билирубин, мкмоль/л	15,7±6,19	12,07±3,94
АЛТ, Ед/л	22,23±8,43	18,19±6,58*
АСТ, Ед/л	25,23±8,06	21,35±5,86*
ЩФ, Ед/л	393,76±132,84	170,95±33,9*
ОХС, ммоль/л	6,00±1,57	5,68±1,3
ЛПНП, ммоль/л	3,66±0,80	3,87±1,11
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,35	1,34±0,46
ТГ, ммоль/л	2,87±0,90	2,09±1,2*
Глюкоза, ммоль/л	6,94±2,83	6,33±2,31
НОМА-IR	4,75±2,94	1,67±0,84*
ФНО-α, пг/мл	3,82±0,75	3,32±0,84*
ФЦК-18, Ед/л	132,13±42,38	83,08±44,42*
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	227,29±27,38	242,23±22,3*
NAFLD-FS	-0,203±0,470	-0,731±0,384*

Примечание. В табл. 1–3: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов со СГ: I группа – с холестазом, II группа – без холестаза, M±m

Показатели	I группа (n=19)	II группа (n=37)
Возраст, годы	50,26±10,28	47,72±11,27
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,45±5,51	33,55±6,12
ОТ, см	110,5±10,90	108,5±10,21
Билирубин, мкмоль/л	16,42±7,74	15,68±8,96
АЛТ, Ед/л	65,18±21,03	54,15±20,6*
АСТ, Ед/л	39,06±17,92	40,73±16,84
ЩФ, Ед/л	307,84±29,29	193,22±35,71*
ОХС, ммоль/л	6,09±1,12	5,91±1,11
ЛПНП, ммоль/л	3,63±1,28	3,57±0,95
ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,34	1,36±0,77
ТГ, ммоль/л	2,70±0,8	2,06±0,75*
Глюкоза, ммоль/л	6,05±1,27	5,87±1,43
НОМА-IR	7,18±1,49	5,98±1,29*
ФНО-α, пг/мл	5,94±1,17	5,03±0,94*
ФЦК-18, Ед/л	270,02±121,88	210,44±102,57
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	208,47±24,93	223,12±19,46*
NAFLD-FS	-0,052±0,220	-0,608±0,5*

конъюгированной фракции. Основным маркером холестаза у обследованных являлся повышенный уровень ЩФ, который в норме у здоровых лиц составлял 195,75±36,5 (118,6–290,0) Ед/л. При гистологическом исследовании биоптатов печени, полученных от больных СП ( $n=5$ ) и СГ ( $n=19$ ), морфологических признаков холестаза не обнаруживалось: не было скопления желчи в гепатоцитах и каналькулярных пространствах, повреждения желчных протоков.

Среди больных со СП было 50 (54,3%) мужчин и 42 (45,7%) женщины, средний возраст составил 56,0±11,6 года. ВПХ выявлялся у 23 (25%) пациентов со СП (I группа), у 69 (75,0%) такового не было (II группа). В обеих группах преобладали мужчины: 14 (60,9%) в I группе и 36 (52,2%) – во II. Пациенты I группы были достоверно моложе пациентов II группы (табл. 1). Показатели цитолиза и пигментного обмена у больных СП в обеих группах не превышали верхнюю границу нормы, однако уровни АЛТ и АСТ у па-

циентов I группы с холестазом были достоверно выше таковых во II группе. Уровень гликемии и НОМА-IR у пациентов I группы достоверно превышали таковые во II группе. Такая же закономерность отмечалась и в отношении уровня триглицеридов, ФНО-α, ФЦК-18 и NAFLD-FS – все перечисленные показатели были достоверно выше в I группе, чем во II. Число тромбоцитов, напротив, было ниже в I группе (см. табл. 1).

Среди пациентов со СГ было 34 (60,7%) мужчины и 22 (39,3%) женщины, средний возраст составил 49,7±10,9 года. У 19 (33,9%) пациентов СГ сочетался с холестазом (I группа), у 37 (66,1%) холестаза не было (II группа; табл. 2). Среди больных СГ женщины преобладали в I группе – 10 (52,6%), во II группе их было меньше, чем мужчин, – 12 (32,4%) против 25 (67,6%). Средний возраст и антропометрические показатели у больных СГ достоверно не различались в обеих группах. Уровень АЛТ у больных СГ I группы с холестазом был достоверно выше такового

**Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели у пациентов с ЦП: I группа – в сочетании с холестазом, II группа – без холестаза, М±m**

Показатели	I группа (n=7)	II группа (n=8)
Возраст, годы	57,00±1,50	59,43±3,95
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	39,80±3,15	39,60±4,68
ОТ, см	109,6±8,35	108,9±6,15
Альбумин, г/л	32,95±2,7	38,01±2,1*
Билирубин, мкмоль/л	28,10±5,60	16,58±6,65*
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	11,2±2,6	4,1±2,4*
АЛТ, Ед/л	25,8±4,11	23,58±7,11
АСТ, Ед/л	59,27±16,03	38,07±14,12*
ЩФ, Ед/л	329,67±46,74	158,48±39,71*
ОХС, ммоль/л	5,00±1,68	5,25±1,72
ЛПНП, ммоль/л	4,22±0,40	3,41±1,11*
ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,17	1,35±0,43
ТГ, ммоль/л	1,93±0,20*	1,51±0,16
Глюкоза, ммоль/л	7,53±1,63	7,06±2,83
НОМА-IR	8,63±2,82	8,61±1,60
ФНО-α, пг/мл	7,88±2,25	7,98±2,16
ФЦК-18, Ед/л	340,68±117,40	342,54±127,15
NAFLD-FS	+2,971±0,490	+2,280±0,730*
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	145,6±48,12	189,00±36,41*

во II группе (см. табл. 2). Уровень гликемии и НОМА-IR также выше у больных с холестазом, чем без такового (см. табл. 2). Показатели липидного спектра у больных СГ не различались в обеих группах. Содержание ФНО-α, ФЦК-18 и NAFLD-FS достоверно выше у больных СГ I группы с холестазом, чем у больных СГ II группы без холестаза. Число тромбоцитов при СГ достоверно ниже в I группе, чем во II.

Среди 15 пациентов с ЦП было 4 (26,7%) мужчин и 11 (73,3%) женщин, средний возраст составил 58,7±3,5 года. У 7 (46,7%) пациентов ЦП сочетался с холестазом (I группа), у 8 (53,3%) холестаза не выявлялось (II группа). В обеих группах преобладали женщины: 4 (57,1%) и 7 (87,5%) соответственно. Средний возраст и антропометрические показатели достоверно не различались в обеих группах (табл. 3). Функциональные печеночные тесты (альбумин, АСТ, билирубин) были достоверно хуже у пациентов I группы, чем во II группе. Уровни ХС были нормальными в обеих группах, а ЛПНП и ТГ у больных I группы с холестазом были достоверно выше таковых во II группе. Гликемия и индекс НОМА у больных ЦП превышали норму, но достоверно не различались в I и II группах. Уровни провоспалительного цитокина ФНО-α и маркера апоптоза гепатоцитов – ФЦК-18 – у больных ЦП обеих групп не отличались друг от друга, но были достоверно выше таковых при СП и СГ (см. табл. 3). NAFLD-FS у пациентов с ЦП I группы был достоверно выше, чем во II группе, а количество тромбоцитов, напротив, значимо снижалось.

## Обсуждение

Признаки ВПХ выявлялись у 30,1% больных НАЖБП, частота данного синдрома возрастала по мере прогрессирования заболевания от СП (25%) до СГ (33,9%) и ЦП (46,7%). Другие авторы находили разную частоту развития холестаза при НАЖБП – от 2,7 до 50%, и преимущественно информация касалась СГ [7, 8]. Синдром ВПХ не является типичным для НАЖБП и более характерен для пораженной печени другой этиологии: лекарственной, алкогольной, аутоиммунной, вирусной [13].

При всех формах НАЖБП наличие холестаза ассоциировалось с более значительными изменениями функциональных печеночных тестов: с более выраженным цитолитическим синдромом, о чем свидетельствовали повышенные уровни АЛТ и АСТ; с более выраженным воспалительным процессом, что подтверждалось высокой концентрацией ФНО-α. Более тяжелое течение некротически-воспалительного синдрома при НАЖБП с холестазом отмечают и другие исследователи [11]. Связан данный факт с повреждающим детергентным действием гидрофобных ЖК на клеточные и внутриклеточные мембраны, с усилением апоптоза печеночных клеток, с активацией нейтрофилов под влиянием ЖК [14]. Кроме того, исследователями выявлен противовоспалительный эффект FXR – при их активации отмечается ингибирование ядерного фактора каппа В (NF-κB) в гепатоцитах, ответственного за синтез провоспалительных цитокинов [15]. В условиях холестаза уменьшается супрессорное влияние FXR на NF-κB, усиливается иммуновоспалительный процесс в печени.

На стадии ЦП происходил преимущественный рост уровня АСТ, особенно выраженный при холестазе, свидетельствующий о митохондриальном повреждении гепатоцитов под действием ЖК. Уровень же ФНО-α уже не зависел от наличия или отсутствия холестаза, так как подключались и другие механизмы активации воспаления – факторы ишемии и кишечной эндотоксемии вследствие наличия портальной гипертензии. При ЦП уровень ФНО-α достоверно превышал таковой при СП и СГ, отражая более выраженный иммуновоспалительный процесс в печени.

Наличие холестаза у обследованных больных со всеми формами НАЖБП ассоциировалось с более высоким индексом фиброза, который достигал максимальных значений при ЦП. О более быстром развитии фиброза у больных НАЖБП с холестазом свидетельствовало и достоверное уменьшение у них числа тромбоцитов по сравнению с таковым у больных без холестаза. Прямую связь между холестазом и фиброзом при заболеваниях печени наблюдали и другие авторы [16]. В развитии фиброза основную роль играют звездчатые клетки, функция которых регулируется печеночными X-рецепторами, лигандами для которых яв-

ляются ЖК. При нарушении функции данных рецепторов происходит усиленная трансформация звездчатых клеток в миофибробласты, которые синтезируют коллаген и белки внеклеточного матрикса, вызывая капилляризацию, дефенестрацию синусоидов, развитие фиброза [17].

При наличии холестаза возрастала дислипидемия: увеличивалось содержание в крови ТГ при СП, СГ и ЦП и ЛПНП при ЦП. Наши данные согласуются с известным фактом о нарушении при холестазе тормозящего влияния FXR на стерол-регуляторный элемент-связывающий протеин-1с, в результате чего увеличивается синтез липидов, ослабляется бета-окисление жирных кислот, нарушается клиренс ЛПОНП и хиломикроннов из гепатоцитов [4].

При холестазе у больных СП и СГ отмечалось более значительное нарушение метаболизма глюкозы, возрастали уровень гликемии и инсулинорезистентность, о чем свидетельствовал более высокий НОМА-IR. Полученные данные подтверждали патогенетическую роль холестаза в нарушении метаболизма глюкозы. В норме в энтероэндокринных клетках подвздошной кишки в ответ на воздействие ЖК на рецепторы TGR5 синтезируется глюкагоноподобный пептид 1-го типа, который стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой [18]. При холестазе снижается концентрация ЖК в кишечнике и уменьшается синтез данного гормона и инсулина. Кроме того, в результате подавления функции FXR усиливается неоглюкогенез. Данные нарушения способствуют росту гликемии. Наибольший уровень инсулинорезистентности выявлялся у больных ЦП в связи с ухудшением деградации инсулина в печени.

## 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*. 2015;(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Pal'gova LK, Tsukanov VV, Ushakova TI. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(6):31-41 (In Russ.)].
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23. doi: 10.1038/ajg.2012.128
- Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*. 2013;(6):14-26 [Sheptulina AF, Shirokova EN, Ivashkin VT. Nuclear receptors in regulation of bile acids transport and metabolism. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii i Gepatologii*. 2013;(6):14-26 (In Russ.)].
- Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacological Reviews*. 2014;66(4):948-83. doi: 10.1124/pr.113.008201
- Fiorucci S, Distrutti E. Bile acid-activated receptors, intestinal microbiota, and the treatment of metabolic disorders. *Trends Mol Med*. 2015;21(11):702-14. doi: 10.1016/j.molmed.2015.09.001
- Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol*. 2013;58(1):155-68. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.002
- Степльмах В.В., Козлов В.К., Радченко В.Г., Некрасова А.С. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органических поражений. *Клиническая медицина*. 2012;(6):61-5 [Stel'makh VV, Kozlov VK, Radchenko VG, Nekrasova AS. Pathogenetic therapy of metabolic syndrome at the stage of visceral lesions. *Klinicheskaya Meditsina*. 2012;(6):61-5 (In Russ.)].
- Cao X, Gao Y, Zhang W, Xu P, Fu Q, Chen C, Li C, Yang C, Ma G, Qu Y, Xu M, Lu L. Cholestasis morbidity rate in first-hospitalized patients with chronic liver disease in Shanghai. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi = Zhonghua Ganzangbing Zazhi = Chin J Hepatol*. 2015;23(8):569-73. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.08.003
- Kalhan SC, Guo L, Edmison J, Dasarathy S, McCullough AJ, Hanson RW, Milburn M. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2011;60(3):404-13. doi: 10.1016/j.metabol.2010.03.006
- Zagorova M, Prasnicka A, Kadova Z, Dolezelova E, Kazdova L, Cermanova J, Rozkydalova L, Hroch M, Mokry J, Micuda S. Boldine attenuates cholestasis associated with nonalcoholic fatty liver disease in hereditary hypertriglyceridemic rats fed by high-sucrose diet. *Physiol Res*. 2015;64: S467.
- Jungst C, Berg T, Cheng J, Green RM, Jia J, Mason AL, Lammert F. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Investigat*. 2013;43(10):1069-83. doi: 10.1111/eci.12128
- 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, Thorneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54. doi: 10.1002/hep.21496
- Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(42):5286-96.
- Gujral JS, Farhood A, Bajt ML, Jaeschke H. Neutrophils aggravate acute liver injury during obstructive cholestasis in bile duct-ligated mice. *Hepatology*. 2003;38(2):355-63. doi: 10.1053/jhep.2003.50341
- Kim DH, Xiao Z, Kwon S, Sun X, Ryerson D, Tkac D, Ma P, Wu SY, Chiang CM, Zhou E, Xu HE, Palvimo JJ, Chen LF, Kemper B, Kemper JK. A dysregulated acetyl/SUMO switch of FXR promotes hepatic inflammation in obesity. *EMBO J*. 2015;34(2):184-99. doi: 10.15252/embj.201489527

Работа выполнялась в рамках реализации Программы стратегического развития ПетрГУ на 2012–2016 гг.

16. Tang N, Zhang Y, Liu Z, Fu T, Liang Q, Ai X. Correlation analysis between four serum biomarkers of liver fibrosis and liver function in infants with cholestasis. *Biomed Reports*. 2016;5(1):107-12. doi: 10.3892/br.2016.681
17. Xing Y, Zhao T, Gao X, Wu Y. Liver X receptor  $\alpha$  is essential for the capillarization of liver sinusoidal endothelial cells in liver injury. *Scient Reports*. 2016;18(6):21309. doi: 10.1038/srep21309
18. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matakı C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metabolism*. 2009;10(3):167-77. doi: 10.1016/j.cmet.2009.08.001
19. Schulz S, Schmitt S, Wimmer R, Aichler M, Eisenhofer S, Lichtmannegger J, Eberhagen C, Artmann R, Tookos F, Walch A, Krappmann D, Brenner C, Rust C, Zischka H. Progressive stages of mitochondrial destruction caused by cell toxic bile salts. *Biochim Biophys Acta (BBA) – Biomembranes*. 2013;1828(9):2121-33. doi: 10.1016/j.bbame.2013.05.007
20. Faubion WA, Guicciardi ME, Miyoshi H, Bronk SF, Roberts PJ, Svingen PA, Kaufmann SH, Gores GJ. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. *J Clin Investigat*. 1999;103(1):137-45. doi: 10.1172/JCI4765

Поступила 29.01.17